

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Medi-MIBI 0,5 mg
kit na rádiofarmakum

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 mg tetrafluórboritanu tetramibimedného.
Rádionuklid nie je súčasťou kitu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kit na rádiofarmakum.
Lyofilizovaný biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie. Je indikovaný dospelým. Pre pediatrickú populáciu, pozri časť 4.2.

Po rádionuklidovom označení s roztokom technecianu sodného (^{99m}Tc) je získaný roztok technécium (^{99m}Tc) sestamibu indikovaný na:

- perfúziu scintigrafiu myokardu za účelom detekcie a lokalizácie choroby koronárnej artérie (angina pectoris a infarkt myokardu).
- vyhodnotenie celkovej ventrikulárnej funkcie (*global ventricular function*). Technika prvého prietoku (*first pass*) na stanovenie ejekčnej frakcie a/alebo EKG synchronizovaného gated SPECT na vyhodnotenie ejekčnej frakcie ľavej komory, objemov a hybnosti stien (*wall motion*).
- scintimamografiu pri podozrení na rakovinu prsníka, ak je mamografia nejednoznačná, nedostatočná alebo neistá.
- lokalizáciu hyperfunkčného tkaniva prištítného telieska u pacientov s recidivujúcou alebo pretrvávajúcou primárnou a sekundárnou hyperparatyreózou a u pacientov s primárnou hyperparatyreózou s naplánovaným chirurgickým zákrokom na prištítnych telieskach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a starší

Dávkovanie sa môže líšiť v závislosti od charakteristík gamakamery a rekonštrukčných modalít. Injekčné podanie aktivity väčšej ako miestne DRL (Diagnostic Reference Levels, diagnostické referenčné hodnoty), musia byť opodstatnené.

Odporúčaný rozsah aktivít pre intravenózne podanie dospelému pacientovi s priemernou hmotnosťou (70 kg) je:

Diagnostika zníženej koronárnej perfúzie a infarktu myokardu

400–900 MBq

Odporúčaný rozsah aktivity pre diagnostiku ischemickej choroby srdca podľa Európskej procedurálnej smernice je

- Dvojdnňový protokol: 600–900 MBq/výšetrenie
- Jednodňový protokol: 400–500 MBq pre prvú injekciu, trikrát viac pre druhú injekciu.

V rámci jednodňového protokolu sa nemá podať celkovo viac ako 2000 MBq, v rámci dvojdnňového protokolu nie viac ako 1800 MBq. Pri jednodňovom protokole sa dve injekcie (záťažová a kludová) majú podať s odstupom najmenej dvoch hodín, v ľubovoľnom poradí. Po záťažovej injekcii je treba pacienta vyzvať ku ďalšej minúte cvičenia (ak je to možné).

Na diagnostiku infarktu myokardu postačuje zvyčajne jedna kludová injekcia.

Na diagnostiku ischemickej choroby srdca sú potrebné dve injekcie (záťažová a kludová), aby bolo možné odlíšiť prechodne znížené vychytávanie myokardom od trvalého.

Vyhodnotenie celkovej ventrikulárnej funkcie

600–800 MBq podaných injekčne ako bolus.

Scintimamografia

700–1000 MBq podaných injekčne ako bolus obvykle do opačnej paže voči lézii.

Lokalizácia hyperfunkčného tkaniva prištítneho telieska

200–700 MBq podaných injekčne ako bolus. Typická aktivita je v rozsahu 500 až 700 MBq. Dávkovanie sa môže líšiť v závislosti od technických parametrov gamakamery a rekonštrukčných modalít. Injekčné podanie aktivít väčších ako sú miestne DRL, musí byť opodstatnené.

Porucha funkcie obličiek

Vyžaduje sa starostlivé zváženie podávanej aktivity, pretože u týchto pacientov je možná zvýšená radiačná expozícia.

Porucha funkcie pečene

Všeobecne platí, že aktivita u pacientov so zníženou funkciou pečene musí byť stanovená mimoriadne opatrne a zvyčajne začína na dolnej hranici rozsahu dávky.

Pediatrická populácia

Použitie u detí a dospievajúcich sa musí starostlivo zvážiť na základe klinických potrieb a posúdenia pomeru rizík a prínosov v tejto skupine pacientov. Aktivity, ktoré majú byť podané deťom a dospievajúcim, možno vypočítať na základe odporúčaní uvedených v karte dávkovania pre pediatrických pacientov vydanéj Európskou asociáciou pre nukleárnu medicínu (EANM); aktivita podaná deťom a dospievajúcim sa môže vypočítať vynásobením východiskovej aktivity (pre účely výpočtu) koeficientom závislým od hmotnosti (násobiteľ) podľa tabuľky nižšie.

$A[\text{MBq}]_{\text{podaná}} = \text{východisková aktivita} \times \text{násobiteľ}$

Východisková aktivita pre účely detekcie rakoviny je 63 MBq. Pre snímkovanie srdca je minimálna východisková aktivita pre dvojdnový protokol zobrazovania srdca v kľude a pri záťaži 42 MBq a maximálna 63 MBq. Pre jednodňový protokol zobrazovania srdca je východisková aktivita 28 MBq v kľude a 84 MBq pri záťaži. Minimálna aktivita pre akékoľvek zobrazovacie vyšetrenie je 80 MBq.

Hmotnosť [kg]	Násobiteľ	Hmotnosť [kg]	Násobiteľ	Hmotnosť [kg]	Násobiteľ
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Z dôvodu potenciálneho poškodenia tkanív je nutné bezpodmienečne zabrániť extravazálnej injekcii tohto rádiofarmaka.

Na viacdávkové použitie.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Pred podaním pacientovi sa liek musí rekonštituovať. Pokyny na rekonštitúciu a kontrolu rádiochemickej čistoty lieku pred podaním, pozri časť 12.

Pokyny na prípravu pacienta, pozri časť 4.4.

Zhotovenie snímky

Zobrazovanie srdca

Zobrazovanie má začať približne 30 až 60 minút po podaní injekcie, aby sa umožnil hepatobiliárny klírens. Pre kľudové snímky a záťažové snímky so samotnými vazodilatátormi môže byť potrebné počkať dlhšie z dôvodu rizika vyššej subdiafragmatickej aktivity technécia (^{99m}Tc). Pretože neexistujú dôkazy významných zmien koncentrácie alebo redistribúcie kontrastnej látky v myokarde, je zobrazovanie možné do 6 hodín po injekcii. Vyšetrenie sa môže vykonať v rámci jednodňového alebo dvojdnového protokolu.

Prednostne sa má vykonať tomografické zobrazenie (SPECT) s EKG gatingom alebo bez neho.

Scintimamografia

Zobrazovanie prsníkov má začať optimálne 5 až 10 minút po podaní injekcie. Pacientka má ležať na bruchu s voľne visiacimi prsníkmi.

Liek sa podáva do žily paže kontralaterálnej k prsníku s podozrením na abnormalitu. Ak je ochorenie bilaterálne, injekcia sa má podať do dorzálnnej žily chodidla.

Klasická gamakamera

Pacientka má potom zmeniť polohu tak, aby kontralaterálny prsník voľne visel, a má sa zhotoviť jeho laterálna snímka. Potom sa môže zhotoviť predná snímka v polohe na chrbte a s rukami za hlavou.

Detektor určený na zobrazovanie prsníkov

V prípade, ak sa používa detektor určený na zobrazovanie prsníkov, musí sa v záujme čo najlepšieho výsledku zobrazovania dodržiavať protokol špecifický pre príslušný prístroj.

Zobrazovanie prištítnych teliesok

Zobrazovanie prištítnych teliesok závisí od zvoleného protokolu. Najčastejšie používané vyšetrenia sú buď subtrahčné a/alebo dvojfázové techniky, ktoré sa môžu vykonávať spoločne.

Pre subtrahčnú techniku sa na zobrazenie štítnej žľazy môže použiť buď jodid sodný (^{123}I) alebo technécium sodný ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), pretože tieto rádiofarmaká sú vychytávané funkčným tkanivom štítnej žľazy. Táto snímka sa odpočíta od snímky s technécium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibom a po subtrahcii zostane viditeľné patologické hyperfunkčné tkanivo prištítneho telieska. Pri použití jodidu sodného (^{123}I) sa perorálne podáva 10 až 20 MBq. Štyri hodiny po podaní možno zhotoviť snímky krku a hrudníka. Po zhotovení snímky s jodidom sodným (^{123}I) sa injekčne podá 200 až 700 MBq technécium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibu a 10 minút po podaní injekcie sa zhotovia snímky v režime dvojitej akvizície s dvomi maximami energie gama (140 keV pre technécium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) a 159 keV pre jód (^{123}I)). Ak sa použije technécium sodný ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), podá sa injekčne 40–150 MBq a snímky krku a hrudníka sa zhotovia o 30 minút neskôr. Potom sa injekčne podá 200 až 700 MBq technécium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibu a po 10 minútach sa zhotoví druhý súbor snímok.

Pri použití dvojfázovej techniky sa injekčne podá 400 až 700 MBq technécium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibu a prvá snímka krku a hrudníka sa zhotoví po 10 minútach. Po vymývacom intervale (wash-out period) trvajúcom 1 až 2 hodiny sa opäť vykoná zobrazenie krku a mediastína.

Planárne snímky možno doplniť skorým a oneskoreným zobrazením SPECT alebo SPECT/CT.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pri scintigrafických vyšetreniach myokardu v záťažových podmienkach sa majú zohľadniť všeobecné kontraindikácie spojené s vyvolaním ergometrickej alebo farmakologickej záťaže.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko precitlivosti alebo anafylaktických reakcií

Ak sa vyskytne precitlivosť alebo anafylaktické reakcie, podávanie lieku sa musí okamžite prerušiť a v prípade potreby sa musí začať intravenózna liečba. Aby bol v naliehavých prípadoch možný okamžitý zásah, musia byť okamžite k dispozícii potrebné lieky a vybavenie ako endotracheálna trubica a dýchací prístroj.

Individuálne posúdenie pomeru prínosu a rizika

U každého pacienta musí byť expozícia rádioaktívnej látky opodstatnená jeho pravdepodobným prínosom. Podaná aktivita má byť v každom prípade najnižšia nutná na získanie požadovaných diagnostických informácií.

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

U týchto pacientov sa vyžaduje dôkladné zváženie pomeru prínosu a rizika, pretože je možná zvýšená radiačná expozícia (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

Indikáciu je nutné dôkladne zvážiť, pretože účinná dávka na jeden MBq je vyššia ako u dospelých (pozri časť 11).

Príprava pacienta

Pacient má byť pred začatím vyšetrenia dobre hydratovaný a počas prvých hodín po vyšetrení sa má vyprázdňovať tak často ako je to len možné, aby sa znížila radiačná záťaž pre organizmus.

Zobrazovanie srdca

Ak je to možné, pacienti sa majú pred vyšetrením aspoň štyri hodiny postiť. Odporúča sa, aby pacienti medzi podaním každej injekcie a následným zobrazovaním zjedli nízkalorické jedlo alebo vypili jeden alebo dva poháre mlieka. Podporí sa tým rýchly hepatobiliárny klírens technécium (^{99m}Tc) sestamibu a následná menšia aktivita v pečeni na snímke.

Interpretácia snímok s technécium (^{99m}Tc) sestamibom

Interpretácia scintimamografie

Scintimammografia nemusí odhaliť všetky lézie prsníka s priemerom menším ako 1 cm, pretože citlivosť technécium (^{99m}Tc) sestamibu pri detekcii týchto lézií je nízka. Negatívny výsledok vyšetrenia nevylučuje rakovinu prsníka, najmä pri takejto malej lézii.

Po vyšetrení

Počas prvých 24 hodín po podaní injekcie je nutné obmedziť blízky kontakt s dojčatami a tehotnými ženami.

Osobitné upozornenia

Pri scintigrafických vyšetreniach myokardu v záťažových podmienkach sa majú zvážiť všeobecné kontraindikácie a preventívne opatrenia spojené s vyvolaním ergometrickej alebo farmakologickej záťaže.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. V závislosti od času podania injekcie môže byť obsah sodíka podaného pacientovi v niektorých prípadoch vyšší ako 1 mmol (23,8 mg v prípade, ak je objem po označení 5 ml). Toto treba vziať do úvahy u pacienta na diéte s nízkym obsahom sodíka.

Preventívne opatrenia týkajúce sa rizík pre životné prostredie, pozri časť 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré ovplyvňujú funkciu myokardu a/alebo prietok krvi, môžu spôsobiť falošne negatívne výsledky pri diagnostike ischemickej choroby srdca. Najmä betablokátory a antagonisty vápnika znižujú spotrebu kyslíka, a tým ovplyvňujú aj perfúziu, a betablokátory inhibujú zvýšenie srdcovej frekvencie a krvného tlaku pri záťaži. Z tohto dôvodu sa pri interpretácii výsledkov scintigrafického vyšetrenia majú zohľadniť súbežne podávané lieky. Majú sa dodržiavať odporúčania platných smerníc pre ergometrické alebo farmakologické záťažové testy.

Ak sa na zobrazenie hyperfunkčného tkaniva prítomného telieska používa subtrakčná technika, nedávne použitie rádiologických kontrastných látok obsahujúcich jód, liekov používaných na liečbu hyper- alebo hypotyreózy alebo niektorých ďalších liekov môže znížiť kvalitu snímok štítnej žľazy a môže dokonca znemožniť subtrakciu. Úplný zoznam možných vzájomných liekových interakcií pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku pre jodid sodný (^{123}I) alebo technecistan sodný (^{99m}Tc).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku

Pri plánovanom podaní rádiofarmaka žene v plodnom veku je dôležité zistiť, či je alebo nie je gravidná. Každá žena, ktorej vynechala menštruácia, sa má považovať za gravidnú, kým sa nepreukáže opak. Pri akýchkoľvek pochybnostiach o možnej gravidite (ak žene vynechala menštruácia, ak je jej menštruačný cyklus veľmi nepravidelný atď.), majú sa pacientke ponúknuť alternatívne spôsoby vyšetrenia bez použitia ionizujúceho žiarenia (ak takéto techniky existujú).

Gravidita

Vyšetrenia s použitím rádionuklidov vykonávané u gravidnej ženy zahŕňajú aj radiačnú dávku pre plod. Počas gravidity sa preto majú vykonávať len nevyhnutné vyšetrenia, pri ktorých očakávaný prínos výrazne prevyšuje riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Pred podaním rádiofarmák dojčiacej matke sa má zvážiť možnosť odloženia podania rádionuklidu, až kým matka neprestane dojčiť, a zvoliť čo najvhodnejšie rádiofarmaká s ohľadom na vylučovanie aktivity do materského mlieka. Ak sa podanie považuje za nevyhnutné, dojčenie sa má prerušiť na 24 hodín a odsaté mlieko sa má zlikvidovať.

Počas prvých 24 hodín po podaní injekcie sa má obmedziť blízky kontakt s dojčatami.

Fertilita

Neboli vykonané žiadne štúdie vplyvu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Medi-MIBI nemá žiadny alebo len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúca tabuľka uvádza, ako sú v tejto časti uvedené frekvencie výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)
Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
Neznáme (z dostupných údajov)

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Závažné reakcie z precitlivenosti, ako dyspnoe, hypotenzia, bradykardia, asténia a vracanie (zvyčajne do dvoch hodín od podania), angioedém. Iné reakcie z precitlivenosti (alergické reakcie na koži a slizniciach s exantémom (pruritus, urtikária, edém), vazodilatácia).

Veľmi zriedkavé: U predisponovaných pacientov boli opísané aj iné reakcie z precitlivenosti.

Poruchy nervového systému

Menej časté: Bolesť hlavy

Zriedkavé: Záchvaty (krátko po podaní), synkopa.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: Bolesť na hrudníku/angina pectoris, abnormálne EKG.

Zriedkavé: Arytmia.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Nauzea

Zriedkavé: Bolesť brucha.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: lokálne reakcie v mieste vpichu, hypestézia a parestézia, začervenanie

Neznáme: Multiformný erytém.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: Bezprostredne po injekcii možno pozorovať kovovú alebo horkú chuť, čiastočne v kombinácii so suchom v ústach a zmenou čuchu.

Zriedkavé: Horúčka, únava, závrat, prechodná bolesť podobná artritíde, dyspepsia.

Ďalšie poruchy

Expozícia ionizujúcemu žiareniu je spojená s indukciou rakoviny a možnosťou rozvoja dedičných porúch. Keďže účinná dávka je 16,4 mSv pri podaní maximálnej odporúčanej aktivity 2000 MBq (500 v kľude a 1500 MBq pri záťaži) v rámci jednodňového protokolu, očakáva sa, že tieto nežiaduce reakcie sa vyskytnú s nízkou pravdepodobnosťou.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V prípade podania nadmernej dávky technécium (^{99m}Tc) sestamibu sa má dávka absorbovaná pacientom podľa možnosti znížiť zvýšeným vylučovaním rádionuklidu z tela častým močením a stolicou. Môže byť užitočné odhadnúť efektívnu dávku, ktorá bola podaná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostické rádiofarmaká, zlúčeniny technécia (^{99m}Tc),
ATC kód: V09GA01.

Farmakodynamické účinky

Pri chemických koncentráciách používaných na diagnostické vyšetrenia sa roztok technécium (^{99m}Tc) sestamibu nejaví ako farmakodynamicky aktívny.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po rekonštitúcii s technecistanom sodným (^{99m}Tc), vznikne nasledujúca komplexná zlúčenina technécium (^{99m}Tc) sestamibu:

$[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ Kde: MIBI = 2-metoxyizobutylizonitril

Biodistribúcia

Technécium (^{99m}Tc) sestamib sa z krvi rýchlo distribuuje do tkanív: 5 minút po injekcii zostáva v krvnom obehu iba približne 8 % podanej dávky. Pri fyziologickej distribúcii je možné pozorovať evidentnú koncentráciu technécium (^{99m}Tc) sestamibu *in vivo* vo viacerých orgánoch. Normálne vychytávanie je zrejme najmä v slinných žľazách, štítnej žľaze, myokarde, pečeni, žlčníku, tenkom a hrubom čreve, obličkách, močovom mechúre, choroidálnych plexách a kostrových svaloch, občas v bradavkách. Slabé homogénne vychytávanie v prsníku alebo axile je normálne.

Perfúzna scintigrafia myokardu

Technécium (^{99m}Tc) sestamib je kationový komplex, ktorý prechádza pasívnou difúziou cez kapilárnu a bunkovú membránu. Vnútri bunky je lokalizovaný v mitochondriách, kde sa zachytáva a retencia je založená na neporušených mitochondriách, čím odráža životaschopné myocyty. Po intravenóznei injekcii sa distribuuje v rámci myokardu v závislosti od perfúzie a viability myokardu. Vychytávanie myokardom, ktoré je závislé od koronárneho prietoku, predstavuje 1,5 % z podanej záťažovej dávky a 1,2 % podanej kľudovej dávky. Nezvratne poškodené bunky však nevychytávajú technécium (^{99m}Tc) sestamib. Úroveň extrakcie v myokarde znižuje hypoxia. Má veľmi nízku redistribúciu, takže pre vyšetrenia pri záťaži a v kľude sú potrebné samostatné injekcie.

Scintimamografia

Vychytávanie technécium (^{99m}Tc) sestamibu tkanivom závisí hlavne od vaskularizácie, ktorá je vo všeobecnosti vyššia v nádorovom tkanive. Technécium (^{99m}Tc) sestamib sa kumuluje v rôznych novotvaroch a najvýraznejšie v mitochondriách. Jeho vychytávanie súvisí so zvýšeným energetickým metabolizmom a bunkovou proliferáciou. Jeho bunková kumulácia sa znižuje pri nadmernej expresii rezistenčných proteínov na viaceré lieky.

Zobrazovanie hyperaktívneho tkaniva prištítného telieska

Technécium (^{99m}Tc) sestamib sa lokalizuje v tkanive prištítnych teliesok aj vo funkčnom tkanive štítnej žľazy, avšak z normálneho tkaniva štítnej žľazy sa zvyčajne vymýva rýchlejšie ako z abnormálneho tkaniva prištítného telieska.

Eliminácia

Vylučovanie technécium (^{99m}Tc) sestamibu prebieha väčšinou prostredníctvom obličiek a hepatobiliárneho systému. Aktivita technécium (^{99m}Tc) sestamibu zo žlčníka sa objaví v črevách do jednej hodiny od podania injekcie. Približne 27 % podanej dávky sa vylúči obličkami po 24 hodinách a približne 33 % podanej dávky sa vylúči stolicou za 48 hodín. Farmakokinetika u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nebola charakterizovaná.

Polčas rozpadu

Biologický myokardiálny polčas rozpadu technécium (^{99m}Tc) sestamibu je približne 7 hodín v kľude a pri záťaži. Efektívny polčas rozpadu (ktorý zahŕňa biologický aj fyzikálny polčas rozpadu) je približne 3 hodiny pre srdce a približne 30 minút pre pečeň.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej intravenózne toxicity u myší, potkanov a psov bola najnižšia dávka rekonštituovaného kitu, ktorá spôsobila akékoľvek úmrtie, 7 mg/kg (vyjadrená ako obsah Cu (MIBI)₄ BF₄) u samíc potkanov. To zodpovedá 500-násobku maximálnej dávky u ľudí (MHD) 0,014 mg/kg pre dospelých (70 kg). Potkany ani psy nevykazovali žiadnej účinky súvisiace s liečbou pri dávkach rekonštituovaného kitu na úrovni 0,42 mg/kg u potkanov (30-násobok MHD) a 0,07 mg/kg u psov (5-násobok MHD), počas 28 dní. Pri opakovanom podávaní sa prvé symptómy toxicity objavili počas podávania 150-násobku dennej dávky počas 28 dní.

Extravazálne podanie u zvierat spôsobilo akútny zápal s edémom a hemorágiami v mieste podania.

Štúdie reprodukčnej toxicity neboli vykonané.

Cu (MIBI)₄ BF₄ nevykazoval žiadnu genotoxickú aktivitu v Amesovom teste, teste CHO/HPRT ani v testoch výmeny sesterských chromatíd. Pri cytotoxických koncentráciách sa pozorovalo zvýšenie chromozomálnych aberácií v *in vitro* analýze ľudských lymfocytov. V *in vivo* teste myšiacich mikrojadier sa nepozorovala žiadna genotoxická aktivita pri dávke 9 mg/kg.

Štúdie na vyhodnotenie karcinogénneho potenciálu kitu na rádiofarmakum neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dihydrát chloridu cínatého
dekahydrát pyrofosforečnanu tetrasodného
monohydrát L- cysteínium-chloridu
glycín
chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 12.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Po označení rádionuklidom: 8 hodín.

Po označení rádionuklidom uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky uchovávania po označení lieku rádionuklidom, pozri časť 6.3.

Uchovávanie rádiofarmák sa má vykonávať v súlade s národnými predpismi pre rádioaktívne materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

8 ml bezfarebné liekovky typu I z bórokremičitého skla, uzavreté silikonizovanou chlórbutylovou gumenou zátkou a plastovo-hliníkovým uzáverom (polypropylén-hliníkový uzáver) so zahnutým okrajom.

Veľkosti balenia:

1 balenie obsahuje 6 injekčných liekoviek.

Nemocničné balenia:

Nemocničné balenie obsahujúce 2 balenia po 6 injekčných liekoviek.

Nemocničné balenie obsahujúce 4 balenia po 6 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné upozornenia

Rádiofarmaká môžu prijímať, používať a podávať iba oprávnené osoby v určených klinických podmienkach. Ich príjem, uchovávanie, používanie, preprava a likvidácia podlieha predpisom a/alebo príslušným povoleniam kompetentného oficiálneho orgánu.

Rádiofarmaká sa musia pripravovať spôsobom, ktorý vyhovuje požiadavkám na radiačnú bezpečnosť a farmaceutickú kvalitu. Musia sa prijať vhodné aseptické opatrenia.

Obsah injekčnej liekovky je určený iba na prípravu technécium (^{99m}Tc) sestamibu a nesmie sa podať priamo pacientovi bez predchádzajúceho prípravného postupu.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 12.

Ak sa kedykoľvek počas prípravy tohto lieku poruší celistvosť injekčnej liekovky, obsah injekčnej liekovky sa nesmie použiť.

Postupy podávania sa musia vykonať spôsobom, ktorý minimalizuje riziko kontaminácie lieku a ožiarenia personálu. Povinné je dostatočné tienenie.

Obsah kitu pred rekonštitúciou nie je rádioaktívny. Po pridaní technecistanu sodného (^{99m}Tc) je však nutné zabezpečiť dostatočné tienenie finálneho prípravku.

Podávanie rádiofarmák vytvára riziko pre ďalšie osoby v dôsledku externej radiácie alebo kontaminácie z rozliateho moču, zvratkov alebo iných biologických tekutín. Preto sa musia prijať opatrenia na ochranu proti žiareniu v súlade s národnými predpismi.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

RADIOPHARMACY Laboratórium Kft.

2040 Budaörs, Gyár u. 2

Maďarsko

info@radiopharmacylab.hu

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

88/0194/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. júla 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025

11. DOZIMETRIA

Technécium (^{99m}Tc) sa vyrába s využitím generátora ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) a rozpadá sa s vyžarovaním gama žiarenia so strednou energiou 140 keV a polčasom-rozpadu 6,02 hodiny na technécium (^{99}Tc), ktoré sa dá s ohľadom na jeho dlhý polčas rozpadu 2.13×10^5 rokov považovať za prakticky stabilné.

Údaje uvedené nižšie pochádzajú z ICRP 80 a sú vypočítané na základe nasledujúcich predpokladov. Po intravenózne iniekcii, sa látka rýchlo vylučuje z krvi a absorbuje sa predovšetkým v svalovom tkanive (vrátane srdca), pečeni, a obličkách, a v menšom množstve v slinných žľazách a štítnej žľaze. Pri injekčnom podaní látky spolu so záťažovým testom dochádza k značnému zvýšeniu absorpcie v srdci a kostrovom svalstve, s adekvátne nižšou absorpciou vo všetkých ostatných orgánoch a tkanivách. Látka sa vylučuje pečeňou a obličkami v pomere 75 % a 25 %, podľa poradia.

Absorbovaná dávka na jednotku podanej aktivity (mGy/MBq) (pacient v kľude)

Orgán	Dospelý	15 rokov	10 rokov	5 rokov	1 rok
Nadobličky	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Močový mechúr	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Povrchy kostí	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Mozog	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Prsník	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Žľzník	0,039	0,045	0,058	0,1	0,32
Gastrointestinálny trakt					
Žalúdok	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tenké črevo	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Hrubé črevo	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
(Horný úsek hrubého čreva	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17)
(Dolný úsek hrubého čreva	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12)
Srdce	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Obličky	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Pečeň	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Plúca	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Svaly	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Pažerák	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Vaječníky	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pankreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Červená kostná dreň	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Slinné žľazy	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Koža	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Slezina	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Semenníky	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Týmus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Štíttna žľaza	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Maternica	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Zvyšné orgány	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Účinná dávka (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Absorbovaná dávka na jednotku podanej aktivity (mGy/MBq) (cvičenie)

Orgán	Dospelý	15 rokov	10 rokov	5 rokov	1 rok
Nadobličky	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Močový mechúr	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Povrchy kostí	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Mozog	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Prsník	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Žľzník	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Gastrointestinálny trakt					
Žalúdok	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tenké črevo	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Hrubé črevo	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
(Horný úsek hrubého čreva	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13)
(Dolný úsek hrubého čreva	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Srdce	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Obličky	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Pečeň	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Pľúca	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Svaly	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Pažerák	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Vaječníky	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pankreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Červená kostná dreň	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Slinné žľazy	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Koža	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Slezina	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Semenníky	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Týmus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Štíttna žľaza	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Maternica	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Zvyšné orgány	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Účinná dávka (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Efektívna dávka bola vypočítaná na základe frekvencie močenia na úrovni 3,5 hodiny u dospelých.

Zobrazovanie srdca

Efektívna dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 2 000 MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je približne 16,4 mSv pri jednodňovom protokole s podaním 500 MBq v kľude a 1 500 MBq pri cvičení.

Pre túto podanú aktivitu 2 000 MBq je typická dávka žiarenia v cieľovom orgáne - srdci 14 mGy a typická dávka žiarenia v kritických orgánoch – žľnisku je 69, obličkách 57 a hornom úseku hrubého čreva 46,5 mGy.

Efektívna dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 1 800 MBq (900 MBq v kľude a 900 MBq pri cvičení) technécium (^{99m}Tc) sestamibu pri dvojdnovom protokole pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je približne 15,2 mSv.

Pre túto podanú aktivitu 1.800 MBq je typická dávka žiarenia v cieľovom orgáne - srdci 12,2 mGy a typická dávka žiarenia v kritických orgánoch žľnisku je 64,8, obličkách 55,8 a hornom úseku hrubého čreva je 44,1 mGy.

Scintimamografia

Efektívna dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 1 000 MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je približne 9 mSv.

Pre túto podanú aktivitu 1 000 MBq je typická dávka žiarenia v cieľovom orgáne - prsníku 3,8 mGy a typická dávka žiarenia v kritických orgánoch – žľnisku je 39, obličkách 36 a hornom úseku hrubého čreva 27 mGy.

Zobrazovanie prištítých teliesok

Efektívna dávka vyplývajúca z podania maximálnej odporúčanej aktivity 700 MBq technécium (^{99m}Tc) sestamibu pre dospelú osobu s hmotnosťou 70 kg je približne 6,3 mSv.

Pre túto podanú aktivitu 700 MBq je typická dávka žiarenia v cieľovom orgáne - štítnej žľaze 3,7 mGy a typická dávka žiarenia v kritických orgánoch žľnisku je 27,3, obličkách 25,2 a hornom úseku hrubého čreva je 18,9 mGy.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Odobratie lieku sa musí vykonávať v aseptických podmienkach. Injekčné liekovky sa nesmú otvoriť pred dezinfekciou zátky a roztok sa má odobrať cez zátku použitím jednodávkovej injekčnej striekačky s nasadeným vhodným ochranným tienením alebo použitím schváleného automatického aplikačného systému. Ak je porušená celistvosť injekčnej liekovky, liek sa nesmie použiť.

Pokyny na prípravu technécium (^{99m}Tc) sestamibu

Technécium (^{99m}Tc) sestamib sa musí použiť do ôsmich (8) hodín od rekonštitúcie. Obsah injekčnej liekovky je rekonštituovaný s maximálne 15 GBq sterilného technecistanu sodného [^{99m}Tc] bez oxidantov. Rovnako ako pri každom lieku, ak sa kedykoľvek počas prípravy tohto lieku poruší celistvosť injekčnej liekovky, liekovka sa nesmie použiť.

Rekonštitúcia kitu sa má vykonať podľa metódy A alebo metódy B.

Spôsob prípravy

Návod na prípravu technécium (^{99m}Tc) sestamibu

A Príprava varom:

Príprava technécium (^{99m}Tc) sestamibu z kitu na rádiofarmakum Medi-MIBI 0,5 mg sa má vykonať podľa nasledujúceho aseptického postupu:

1. Počas postupu prípravy musia byť použité nepremokavé rukavice. Odstráňte plastový disk z injekčnej liekovky Medi-MIBI 0,5 mg a vršok uzáveru liekovky vydezinfikujte alkoholom.
2. Liekovku, náležite označenú dátumom, časom prípravy, objemom a aktivitou, vložte do vhodného radiačného tienenia.
3. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky s tienením naberte asepticky bezprísadový, sterilný, nepyrogénny roztok technecistanu sodného (^{99m}Tc) (max. 15 GBq) v objeme približne 1 až 5 ml.
4. Asepticky pridajte roztok technecistanu sodného (^{99m}Tc) do injekčnej liekovky v olovenom odtienení. Bez toho, aby ste vytiahli ihlu, odoberte rovnaký objem z priestoru nad kvapalinou, aby ste udržali atmosférický tlak v liekovke.
5. Silno pretrepte asi 5 až 10 rýchlymi pohybmi hore-dole.
6. Injekčnú liekovku vyberte z oloveného tienenia a **vzpriamene** ju umiestnite do adekvátne tieneného a zatvoreného vriaceho vodného kúpeľa tak, aby injekčná liekovka nebola priamo v styku s dnom kúpeľa a varte 10 minút. Kúpeľ musí byť tienený. Odpočítavanie 10 minút sa začne ihneď potom, ako voda **začne opäť vriť**.
7. **Poznámka:** Injekčná liekovka **musí** počas procesu varenia zostať vzpriamená. Použite vodný kúpeľ, kde zátka bude nad hladinou vody.
8. Injekčnú liekovku s tienením vyberte z vodného kúpeľa a nechajte 15 minút chladnúť.
9. Pred podaním skontrolujte vizuálne obsah injekčnej liekovky na prítomnosť častíc a zmenu farby.
10. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky s tienením asepticky odoberte roztok. Použite do ôsmich (8) hodín od prípravy.
11. Pred podaním pacientovi sa má skontrolovať rádiochemická čistota metódou TLC alebo metódou extrakcie organickým rozpúšťadlom, ako je uvedené nižšie.

POZNÁMKA: Pri každom zahrievaní injekčných liekoviek s rádioaktívnym materiálom existuje riziko ich prasknutia a závažnej kontaminácie.

Metóda “B” - Postup prípravy suchým zahrievaním

Príprava technécium (^{99m}Tc) sestamibu z kitu na rádiofarmakum Medi-MIBI 0,5 mg sa má vykonať podľa nasledujúceho aseptického postupu:

1. Počas postupu prípravy musia byť použité nepremokavé rukavice. Odstráňte odklápací disk z injekčnej liekovky Medi-MIBI 0,5 mg a vršok uzáveru liekovky vydezinfikujte alkoholom.
2. Liekovku, náležite označenú dátumom, časom prípravy, objemom a aktivitou, vložte do vhodného radiačného tienenia.
3. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky s tienením odoberte asepticky bezprísadový, sterilný, nepyrogénny roztok technecistanu sodného (^{99m}Tc) (max. 15 GBq) v objeme 1 až 5 ml.
4. Asepticky pridajte roztok technecistanu sodného (^{99m}Tc) do injekčnej liekovky v olovenom tienení. Bez toho, aby ste vytiahli ihlu, odoberte rovnaký objem z priestoru nad kvapalinou, aby ste udržali atmosférický tlak v liekovke.
5. Silno pretrepte asi 5 až 10 rýchlymi pohybmi hore-dole.
6. Injekčnú liekovku umiestnite do suchého blokového ohrievača. Miernym zatlačením smerom nadol sa uistite, že medzi liekovkou a blokom na vzorky je pevné spojenie.
7. Stlačením tlačidla spustíte program ohrevu. Po 10 minútach varu vložte injekčnú liekovku do ochranného tienenia a nechajte ju vychladnúť na izbovú teplotu.
8. Pred podaním vizuálne skontrolujte pomocou olovených skiel, či sa v liekovke nenachádzajú pevné častice a či nedošlo k zmene farby.
9. Asepticky odoberte všetky dávky pomocou sterilnej injekčnej striekačky s tienením. Použite do 8 hodín od prípravy.
10. Pred podaním pacientovi sa má skontrolovať rádiochemická čistota metódou TLC a metódou extrakcie organickým rozpúšťadlom, ako je uvedené nižšie.
11. Po rekonštitúcii uchovávajúce označený kit Medi-MIBI 0,5 mg pri teplote do 25 °C a chráňte ho pred svetlom.

Poznámka: Nepoužívajte liek, ak je rádiochemická čistota nižšia ako 94 %.

Po rekonštitúcii injekčnej liekovky sa všetok nepoužitý obsah má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre rádioaktívne materiály.

Kontrola kvality

Metóda TLC pre kvantifikáciu technécium (^{99m}Tc) sestamibu

1. Roztoky
 - 1.1. Platňa z oxidu hliníka Baker Flex, # 1 B-F, vopred narezaná na veľkosť 2,5 cm × 7,5 cm.
 - 1.2. Etanol >95 %.
 - 1.3. Capintec, alebo ekvivalentný prístroj na meranie rádioaktivity v rozsahu 0,01MBq – 15 GBq. Hodnota rozlíšenia je 0,001 MBq.
 - 1.4. 1 ml injekčná striekačka s ihlou 22–26G.
 - 1.5. Malá vývojová nádobka s krytom (100ml kadička zakrytá fóliou Parafilm® je postačujúca).
2. Postup
 - 2.1. Do vývojovej nádoby (kadičky) nalejte dostatok etanolu tak, aby ste získali hĺbku rozpúšťadla 3–4 mm. Nádobku (kadičku) zakryte fóliou Parafilm® a nechajte ju ustáliť približne 10 minút.
 - 2.2. S 1 ml injekčnou striekačkou s ihlou 22–26G naneste 1 kvapku etanolu na TLC platňu z oxidu hliníka, 1,5 cm od dolnej hrany. **Miesto nenechajte vyschnúť.**
 - 2.3. Na kvapku etanolu naneste 1 kvapku roztoku kitu. Miesto nechajte vyschnúť. **Nezahrievajte!**
 - 2.4. Platňu nechajte vyvíjať až do vzdialenosti 5,0 cm od miesta.
 - 2.5. Z dolnej časti odstrihnite pruh široký 4,0 cm a každú časť zmerajte v prístroji na meranie rádioaktivity.
 - 2.6. Percento rádiochemickej čistoty vypočítate ako:
$$\% \text{ Tc-99m Sestamib} = (\text{aktivita hornej časti})/(\text{aktivita oboch častí}) \times 100.$$

2.7. Rádiochemická čistota Tc-99m Sestamibu musí byť > 94 %; inak sa pripravok musí zlikvidovať.

II. Metóda extrakcie organickým rozpúšťadlom

Roztoky a vybavenie

1. Roztok chloridu sodného
2. Chloroform
3. Vírivý mixér (vortex)
4. Capintec, alebo ekvivalentný prístroj na meranie rádioaktivity v rozsahu 0,01MBq – 15 GBq. Hodnota rozlíšenia je 0,001 MBq.

Postup

1. Do liekovky obsahujúcej 3 ml chloroformu a 2,9 ml fyziologického roztoku pridajte 0,1 ml označenej zlúčeniny.
2. Liekovku uzavrite, miešajte 1 minútu na vírivom mixéri (vortex) a potom vyčkejte na oddelenie fáz (1–2 min).
3. Vrchnú vrstvu (fyziologický roztok) preneste do inej fľaštičky a v dávkovacom kalibrátore oddelene zmerajte aktivitu oboch fáz (liekovku s fyziologickým roztokom a liekovku s chloroformom). Lipofilný Tc-99m-MIBI je v chloroformovej frakcii a kontaminanty sú vo vrstve fyziologického roztoku.
4. Výpočet

Vypočítajte percento ^{99m}Tc -Medi-MIBI:

$$\% \text{ lipofilného } ^{99m}\text{Tc-Medi-MIBI} = \frac{\text{Aktivita chloroformovej frakcie}}{\text{Celková aktivita oboch frakcií}} \times 100$$

Percento rádiochemickej čistoty nemá byť nižšie ako 94 % v priebehu 8 hodín.