

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

MEDI-MIBI 500 mikrograma set za pripravu radiofarmaceutika

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 8 ml sadrži 500 mikrograma metoksi-izobutil-izonitril bakrovog(I) tetrafluoroborata.

Radionuklid nije sastavni dio ovog seta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 13,5 mg natrijevog klorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Set za pripravu radiofarmaceutika.

Liofilizirani prašak bijele boje.

Za rekonstituciju s otopinom za injekcije natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] (nije u sastavu ovog seta).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe. MEDI-MIBI 500 mikrograma set za pripravu radiofarmaceutika je indiciran samo u odraslih. Za pedijatrijsku populaciju vidjeti dio 4.2.

Nakon obilježavanja otopinom natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc], dobivena otopina tehnecij [^{99m}Tc] sestamibija je indicirana za:

- perfuzijsku scintigrafiju miokarda za otkrivanje i lokalizaciju koronarne arterijske bolesti (angina pectoris i infarkt miokarda)
- procjenu globalne ventrikularne funkcije (tehnikom prvog prolaska za određivanje ejskijske frakcije i/ili EKG sinkronizacijom, gated SPECT tehnologijom za procjenu ejskijske frakcije, volumena i regionalne gibljivosti stijenke ventrikla)
- scintigrafiju dojke za otkrivanje suspektnog raka dojke kada je nalaz mamografije dvosmislen, nedostatan ili neodređen lokalizaciju hiperfunkcionalnog tkiva paratireoideje u bolesnika s rekurentnim ili trajnim, primarnim ili sekundarnim hiperparatireoidizmom te u bolesnika s primarnim paratireoidizmom u kojih je predviđena operacija paratireoidnih žlijezda.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i starije osobe

Doziranje može varirati ovisno o svojstvima gama kamere i modalitetima rekonstrukcije.

Primjenu aktivnosti viših od nacionalnih dijagnostičkih referentnih vrijednosti (engl. *Diagnostic Reference Levels*, DRL) potrebno je opravdati.

Preporučeni raspon doza za intravensku primjenu u odraslog bolesnika prosječne tjelesne težine (70 kg) jest:

Dijagnoza smanjene koronarne perfuzije i infarkta miokarda:

400 – 900 MBq

Preporučeni raspon aktivnosti za dijagnozu ishemijske bolesti srca prema europskim smjernicama za postupke jest:

- dvodnevni protokol: 600 – 900 MBq/pretrazi
- jednodnevni protokol: 400 – 500 MBq za prvu injekciju, a tri puta više za drugu injekciju.

Potrebno je primijeniti aktivnost do najviše 2000 MBq kod jednodnevnog, odnosno do najviše 1800 MBq kod dvodnevnog protokola. U jednodnevnom protokolu dvije injekcije (pod opterećenjem i u stanju mirovanja) treba primijeniti s razmakom od najmanje dva sata, a mogu se primijeniti bilo kojim redoslijedom. Ako je moguće, nakon davanja injekcije za mjerenje pod opterećenjem, bilo bi dobro potaknuti bolesnika na vježbanje još dodatnu jednu minutu.

Za dijagnosticiranje infarkta miokarda obično je dovoljna jedna injekcija u stanju mirovanja.

Za dijagnosticiranje ishemijske bolesti srca potrebne su dvije injekcije (pod opterećenjem i u stanju mirovanja), kako bi se moglo razlikovati prolazno smanjenje od trajnog smanjenja nakupljanja radiofarmaceutika u miokardu.

Ocjenjivanje globalne ventrikularne funkcije:

600 - 800 MBq injicirano kao bolus.

Scintigrafija dojke:

700 – 1000 MBq injicirano kao bolus u ruku suprotnu od lezije.

Lokalizacija hipofunkcionalnog tkiva paratiroidne žlijezde:

200 – 700 MBq injiciranih kao bolus. Uobičajena aktivnost je između 500 i 700 MBq. Doziranje može varirati ovisno o svojstvima gama kamere i modalitetu rekonstrukcije.

Primjenu aktivnosti viših od nacionalnih dijagnostičkih referentnih vrijednosti (DRL) potrebno je opravdati.

Oštećenje bubrega

U tih bolesnika treba voditi računa o aktivnostima koje će se primijeniti, jer u njih može doći do povećane izloženosti ionizirajućem zračenju.

Oštećenje jetre

Općenito se u bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre preporučuje oprez pri odabiru aktivnosti, počevši od donje granice raspona doza.

Pedijatrijska populacija

Primjenu u djece i adolescenata potrebno je pažljivo razmotriti, ovisno o kliničkim potrebama i procjeni omjera rizika/koristi u toj skupini bolesnika. Aktivnosti koje treba primijeniti djeci i adolescentima mogu se izračunati prema pedijatrijskoj shemi doziranja Europskog udruženja za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*, EANM). Aktivnost koja će se primijeniti u djece i adolescenata se izračunava iz umnoška početne aktivnosti (za potrebe izračuna) i koeficijenta umnoška obzirom na tjelesnu težinu, navedenih u tablici u nastavku.
 $A \text{ [MBq] primijenjena} = \text{početna aktivnost} \times \text{koeficijent umnoška}$

Početna aktivnost je 63 MBq za agent za otkrivanje raka. Za snimanje srca, minimalna početna aktivnost je 42 MBq, a maksimalna početna aktivnost je 63 MBq za dvodnevni protokol snimanja

srca u stanju mirovanja i pod opterećenjem. Za jednodnevni protokol snimanja srca početna aktivnost je 28 MBq u mirovanju te 84 MBq pod opterećenjem. Minimalna aktivnost za bilo koju pretragu oslikavanjem je 80 MBq.

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

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Zbog mogućeg oštećenja tkiva, ektravazalnu injekciju ovog radiofarmaceutika treba strogo izbjegavati.

Za višedoznu primjenu.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek treba rekonstituirati prije primjene u bolesnika. Za upute o pripremi i kontroli radiokemijske čistoće lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Za pripremu bolesnika vidjeti dio 4.4.

Postupci oslikavanja

Scintigrafija srca:

Scintigrafiju je potrebno započeti otprilike 30-60 minuta nakon injekcije kako bi se omogućio hepatobilijarni klirens. Za scintigrafiju u mirovanju i za stres izazvan samo vazodilatatorima moguće je da će biti potrebno dulje čekanje zbog rizika od visoke subdijafragmalne aktivnosti tehnečija [^{99m}Tc]. S obzirom da nema dokaza o značajnim promjenama u koncentraciji ili redistribuciji miokardijalnih obilježivača, moguće je provesti snimanje čak do 6 sati nakon injekcije. Snimanje se može provesti prema jednodnevnom ili dvodnevnom protokolu.

Po mogućnosti, treba provesti tomografsko snimanje (SPECT) s EKG-om ili bez njega.

Scintigrafija dojke optimalno se započinje 5 do 10 minuta nakon injiciranja s bolesnicom koja leži s licem okrenutim prema dolje i s dojkom slobodno obješenom.

Lijek treba primijeniti u venu ruke suprotne od dojke sa suspektnom abnormalnošću. Ako je bolest obostrana, injekciju treba primijeniti u dorzalnu venu na nozi.

Konvencionalna gama kamera

Nakon toga je potrebno bolesnicu premjestiti u položaj tako da suprotna dojka slobodno visi te ju snimiti u lateralnoj projekciji. Nakon toga se može snimiti sprijeda dok bolesnica drži ruke iza glave.

Detektor namijenjen oslikavanju dojke

Ako se koristi detektor namijenjen oslikavanju dojke, potrebno je pridržavati se protokola specifičnog za uređaj kako bi se dobila najkvalitetnija snimka.

Scintigrafija paratiroidnih žlijezda ovisi o odabranom protokolu. Većina ispitivanja je rađena subtraksijskom i/ili tehnikama dvostruke dozimetrije, koje je moguće provesti zajedno.

Kod subtraksijske tehnike moguće je rabiti [^{123}I] ili [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] za snimanje štitnjače, jer radiofarmaceutici ostaju zarobljeni u funkcionalnom tkivu štitnjače. Slika se subtrahira iz sklopa nakon primjene tehnećij [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibija, a patološko hiperfunkcionalno tkivo paratiroidne žlijezde ostaje vidljivo nakon subtraksije. Kada se koristi natrijev jodid [^{123}I], 10-20 MBq primjenjuje se peroralno. Četiri sata nakon primjene mogu se napraviti snimke vrata i prsnog koša. Nakon pretrage oslikavanjem natrijevim jodidom [^{123}I] injicira se 200-700 MBq tehnećij [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibija i snimke se prave 10 minuta nakon injekcije u dvostrukoj akviziciji s 2 fotoelektrična vrha (140 keV za tehnećij [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] i 159 keV za [^{123}I]). Kada se koristi natrijev pertehnetat [$^{99\text{m}}\text{Tc}$], injicira se 40-150 MBq, a snimke vrata i toraksa prave se 30 minuta kasnije. Zatim se injicira 200-700 MBq tehnećij [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibija, a drugo snimanje izvrši 10 minuta kasnije. Ako se rabi tehnika dvostruke dozimetrije, injicira se 400 do 700 MBq [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] sestamibija i prve slike vrata i medijastinuma snimaju se nakon 10 minuta. Nakon razdoblja ispiranja u trajanju od 1 do 2 sata ponovno se snimaju vrat i medijastinum.

Planarna snimanja moguće je dopuniti ranim i odgođenim SPECT ili SPECT/CT snimanjima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U ispitivanju scintigrafije miokarda pod opterećenjem, treba uzeti u obzir opće kontraindikacije povezane s uvođenjem ergometrijskog ili farmakološkog stresa.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Moguća preosjetljivost ili anafilaktičke reakcije

Ako se pojave reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka te, prema potrebi, započeti intravensko liječenje. Kako bi se omogućile hitne mjere, potrebno je imati dostupnu opremu za takve slučajeve (endotrahealna cijev i sustav za ventilaciju pluća).

Procjena individualnog omjera koristi i rizika

Izlaganje ionizirajućem zračenju za svakog bolesnika mora biti opravdano temeljem vjerojatne koristi. Primijenjena aktivnost mora biti takva da je rezultirajuća doza zračenja najniža moguća u odnosu prema željenom dijagnostičkom učinku.

Oštećenje bubrega ili jetre

Potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika, budući da je u ovih bolesnika moguća povećana izloženost ionizirajućem zračenju (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Za primjenu u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dio 4.2.

Potrebno je pažljivo odrediti indikaciju, jer je efektivna doza u MBq viša nego u odraslih (vidjeti dio 11.).

Priprema bolesnika

Prije početka pregleda bolesnik mora biti dobro hidriran, a učestalo pražnjenje prvih nekoliko sati nakon pregleda smanjit će izlaganje bolesnika zračenju.

Snimanje srca

Ako je moguće, bolesnik ne bi trebao jesti barem 4 sata prije pretrage. Preporučuje se da bolesnik

pojede lagano masni obrok ili popije jednu do dvije šalice mlijeka nakon svake injekcije, a prije snimanja. To će potaknuti brzo hepatobilijarno uklanjanje tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija, što će rezultirati smanjenom aktivnošću u jetri na scintigramu.

Interpretacija snimki tehnećij [^{99m}Tc] sestamibijem

Interpretacija mamografskih snimki

S obzirom na to da je osjetljivost detekcije lezija u dojci promjera manjeg od 1 cm za tehnećij [^{99m}Tc] sestamibi niska, moguće je da se scintimamografijom neće detektirati sve takve lezije. Negativan nalaz pretraga ne isključuje karcinom dojke, posebice kod tako malih lezija.

Nakon pretrage

Prvih 24 sata nakon pretrage treba izbjegavati bliske kontakte s djecom i trudnicama.

Posebna upozorenja

Kod pretrage scintigrafije miokarda pod opterećenjem potrebno je razmotriti kontraindikacije i opće mjere opreza vezane uz poticanje ergometrijskog ili farmakološkog stresa.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ovisno o vremenu kad ste primijenili injekciju, sadržaj natrija primijenjen bolesniku može biti veći od 1 mmol u nekim slučajevima. To treba uzeti u obzir u bolesnika na prehrani s niskim udjelom natrija.

Za mjere opreza u vezi s opasnostima za okoliš vidjeti dio 6.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na funkciju miokarda i/ili protok krvi u miokardu mogu uzrokovati lažno negativne nalaze u dijagnostici bolesti koronarnih arterija. Beta-blokatori i antagonisti kalcija osobito mogu smanjiti potrošnju kisika te tako utjecati na perfuziju, a beta-blokatori inhibiraju porast srčane frekvencije i krvni tlak u stanju stresa. Zbog čega je potrebno prilikom interpretacije nalaza scintigrafskih pretraga uzeti u obzir utjecaj navedenih lijekova. Potrebno je slijediti preporuke iz primjenjivih smjernica za ispitivanje ergometrijskog ili farmakološkog stresa.

Kad se subtrakcijska tehnika koristi za snimanje hiperfunkcionalnog tkiva paratireoideje, nedavna primjena radiofarmaceutika koji sadrži jod, lijeka koji se koristi za liječenje hiper- i hipotireoidoze, ili nekih drugih lijekova vjerojatno će smanjiti kvalitetu snimki štitnjače i čak onemogućiti subtrakciju. Za cjeloviti popis lijekova koji mogu stupiti u interakciju molimo vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za natrijev jodid [¹²³I] ili natrijev pertehnetat [^{99m}Tc].

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Kada se planira primjena radiofarmaceutika u žena reproduktivne dobi, potrebno je isključiti moguću trudnoću. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica treba pretpostaviti da je trudna dok se ne dokaže suprotno. U slučaju sumnje na trudnoću (ako je u žene izostala mjesečnica, ako je mjesečnica neredovita itd.), bolesnici je potrebno ponuditi druge tehnike koje ne uključuju primjenu ionizirajućeg zračenja (ako su iste dostupne).

Trudnoća

Postupci koji uključuju primjenu radionuklida provedeni na trudnicama uzrokuju i ozračivanje fetusa. Tijekom trudnoće stoga se preporučuje provođenje samo nužno potrebnih pretraga, kod kojih očekivana korist uvelike premašuje rizik za majku i fetus.

Dojenje

Prije primjene radiofarmaceutika majci koja doji potrebno je razmotriti mogućnost odgode primjene radionuklida sve dok majka ne prekine dojenje te izabrati najprikladniji radiofarmaceutik, imajući na umu količinu radioaktivnosti koja se izluči u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra nužnom, dojenje je potrebno prekinuti na 24 sata, a izdojeno mlijeko baciti.

Prvih 24 sata nakon pretrage potrebno je ograničiti bliske kontakte s djetetom.

Plodnost

Ispitivanja plodnosti nisu provedena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

MEDI-MIBI 500 mikrograma ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sljedeća tablica pokazuje kakva je učestalost određenih nuspojava opisanih u ovom dijelu:

vrlo često	$\geq 1/10$
često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: teške reakcije preosjetljivosti sa dispnejom, hipotenzijom, bradikardijom, astenijom i povraćanjem (obično unutar 2 sata od primjene), angioedem. Ostale reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije na koži i sluznicama s egzantemom (pruritus, urtikarija, edem), vazodilatacija).

Vrlo rijetko: ostale reakcije preosjetljivosti su opisane u bolesnika s predispozicijom.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: glavobolja

Rijetko: napadaji (ubrzo nakon primjene), sinkopa

Srčani poremećaji

Manje često: bol u prsima/angina pectoris, nenormalan EKG

Rijetko: aritmija

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: mučnina

Rijetko: bol u trbuhu

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: lokalne reakcije na mjestu primjene, hipoestezija i parestezija, navale crvenila

Nepoznato: multiformni eritem

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Često: odmah nakon injekcije može se osjetiti metalni ili gorki okus, djelomično u kombinaciji sa suhoćom usta i poremećajem osjeta njuha
Rijetko: vrućica, umor, omaglica, prolazna bol nalik onoj kod artritisa, dispepsija

Ostali poremećaji

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s nastankom raka i mogućim razvojem nasljednih oštećenja. Budući da kod primjene maksimalne preporučene aktivnosti od 2000 MBq (500 u stanju mirovanja i 1500 MBq pod opterećenjem) u jednodnevnom protokolu efektivna doza zračenja iznosi 16,4 mSv, pojava navedenih nuspojava je malo vjerojatna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju primjene prevelike doze zračenja s tehnejem [^{99m}Tc] sestamibijem, dozu koju je bolesnik apsorbirao potrebno je, kad je moguće, smanjiti ubrzavanjem eliminacije radionuklida iz tijela čestom mikturacijom i defekacijom. Procjena efektivne doze koja je primijenjena može biti od pomoći.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: radiofarmaceutici za dijagnostiku bolesti srčanožilnog sustava, ATK oznaka: V09GA01

Farmakodinamički učinci

Kod primjene koncentracija koje se koriste za dijagnostičke pretrage, otopina tehnejem [^{99m}Tc] sestamibija čini se da nema farmakodinamičkih učinaka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Obilježavanjem otopinom za injekciju [^{99m}Tc] natrijevoga pertehnetata stvara se kompleks tehnejem [^{99m}Tc] sestamibi:



Distribucija

Tehnejem [^{99m}Tc] sestamibi iz krvotoka se brzo distribuira u tkivo: 5 minuta nakon injiciranja samo je oko 8% primijenjene doze i dalje u krvotoku. Kod fiziološke distribucije je *in vivo* nađena vidljiva koncentracija tehnejem [^{99m}Tc] sestamibija u više organa. Osobito je unos obilježivača očit u žlijezde slinovnice, štitnjaču, miokard, jetru, žučni mjehur, tanko i debelo crijevo, bubrege, mokraćni mjehur, koroidni pleksus i skeletne mišiće; povremeno u bradavice dojki. Slabije izražen, homogeni unos uobičajen je u dojke ili aksile.

Perfuzijska scintigrafija miokarda

Tehnećij [^{99m}Tc] sestamibi kationski je kompleks koji pasivno difundira kroz membrane kapilara i stanica. Unutar stanice se lokalizira u mitohondriju gdje ostaje zarobljen, a retencija ovisi o intaktnosti mitohondrija, odražavajući vijabilnost miocita. Nakon intravenske primjene distribucija unutar miokarda ovisi o miokardijalnoj perfuziji i vijabilnosti. Unos u miokard ovisi o koronarnom protoku krvi i čini 1,5% injicirane doze pod opterećenjem i 1,2% injicirane doze u mirovanju. U ireverzibilno oštećenim stanicama nema apsorpcije tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija. Hipoksija smanjuje nivo ekstrakcije iz miokarda. Veoma mali dio doze se redistribuira i stoga su potrebne odvojene injekcije za pretrage u stanju mirovanja i pod opterećenjem.

Scintigrafija dojki

Unos tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija u tkivo prvenstveno ovisi o vaskularizaciji, koja je općenito povećana u tumorskom tkivu. Tehnećij [^{99m}Tc] sestamibi se nakuplja u različitim neoplazmama i najizraženije u mitohondrijima. Unos ovisi o pojačanom, o energiji ovisnom metabolizmu i staničnoj proliferaciji. Kod prekomjerne ekspresije proteina višestruke rezistencije na lijekove njegovo nakupljanje u stanici je smanjeno.

Snimanje prekomjerno funkcionalnog tkiva paratireoideje

Tehnećij [^{99m}Tc] sestamibi se lokalizira u tkivu paratireoideje i funkcionalnom tkivu štitnjače, ali se obično ispire iz normalnog tkiva štitnjače značajno brže nego iz abnormalnog tkiva paratireoideje.

Eliminacija

Glavni metabolički put za izlučivanje tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija su bubrezi i hepatobilijarni sustav. Radioaktivnost se iz žučnog mjehura pojavljuje u crijevima unutar jednog sata od injiciranja. Oko 27% injicirane doze izlučuje se putem bubrega nakon 24 sata i oko 33% putem fecesa nakon 48 sati. Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije procjenjivana.

Vrijeme poluraspada

Biološko miokardijalno vrijeme poluraspada tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija je oko 7 sati u stanju mirovanja i pod opterećenjem. Efektivno vrijeme poluraspada (koje uključuje biološko i fizikalno vrijeme poluraspada) jest oko 3 sata za srce i oko 30 minuta za jetru.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima akutne toksičnosti kod miševa, štakora i pasa, najniža doza rekonstituiranog seta primijenjenog intravenski, koja je dovela do smrti u ženki štakora, iznosila je 7 mg/kg (izražena preko sadržaja Cu (MIBI)₄ BF₄ sadržaja). To odgovara dozi 500 puta većoj od maksimalno dozvoljene u ljudi, koja u odrasle osobe tjelesne težine 70 kg iznosi 0,014 mg/kg. Tijekom 28-dnevnog liječenja rekonstituiranim setom nisu zabilježeni učinci vezani uz liječenje uz dozu od 0,42 mg/kg (30 puta veća od maksimalno dozvoljene u ljudi) u štakora, odnosno 0,07 mg/kg (5 puta veća od maksimalno dozvoljene u ljudi) u pasa. U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze u trajanju od 28 dana, prvi su simptomi toksičnosti zabilježeni tijekom primjene doze 150 puta veće od dnevne doze.

Akutna upala s edemom i krvarenjima na mjestu primjene zabilježena je uz ektravazaciju kod životinja.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu provedena.

Cu (MIBI)₄ BF₄ nije bio genotoksičan za bakterijske stanice (Amesov test) i stanice sisavaca (HPRT test genske mutacije na modelu stanica kineskog hrčka, test razmjene sestrinskih kromatida). U *in vitro* testu na ljudskim limfocitima opažen je porast broja kromosomskih aberacija pri citotoksičnim koncentracijama. U *in vivo* mikronukleusnom testu na mišu pri dozi od 9 mg/kg nije zabilježena genotoksična aktivnost.

Ispitivanja kancerogenog potencijala seta za pripremu radiofarmaceutika nisu provedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kositrov(II) klorid dihidrat
Tetranatrijev pirofosfat dekahidrat
L-cisteinklorid hidrat
Glicin
Natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 12.

Postupak obilježavanja primjenom sterilne injekcije [^{99m}Tc] natrijevog pertehnetata (Ph. Eur.) ovisi o količini reduciranog oblika kositra. Stoga nije dopuštena primjena sterilne injekcije [^{99m}Tc] natrijevog pertehnetata koja sadrži oksidirajući reagens.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

Radioaktivno obilježeni MEDI-MIBI treba primijeniti unutar 8 sati nakon rekonstitucije s otopinom za injekciju [^{99m}Tc] natrijevog pertehnetata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Nakon rekonstitucije MEDI-MIBI 500 mikrograma s natrijevim [^{99m}Tc] pertehnetatom:
Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.
Čuvati radioaktivno obilježeni pripravak u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivne materijale.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna staklena bočica, 8 ml, od borosilikatnog stakla, tipa I, s gumenim čepom od klorobutila i zaštitnom kapičicom od polipropilena i aluminijsa sa zavrnutim rubom.

Pakiranje:

Jedno pakiranje sadrži 6 bočica i 6 dodatnih samoljepljivih naljepnica za indicaciju parametara obilježenog lijeka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće napomene

Radiofarmaceutike smiju preuzeti, upotrijebiti i primijeniti samo ovlaštene osobe u za to namijenjenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, primjena, prijenos i zbrinjavanje podložni su propisima i/ili odgovarajućim dozvolama koje izdaje nadležna službena organizacija.

Radiofarmaceutici se moraju pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve sigurnosti kod zračenja i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjera opreza.

Sadržaj bočice namijenjen je samo za pripremu [^{99m}Tc] MEDI-MIBI i ne smije se primijeniti izravno bolesniku, bez prethodnog postupka obilježavanja.

Za upute o „*ex tempore*“ pripremi lijeka vidjeti dio 12.

Ako se u bilo koje vrijeme tijekom pripreme ovog lijeka ošteti bočica, lijek se ne smije upotrijebiti.

Postupci primjene moraju se provesti tako da se rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoblja svede na najmanju moguću mjeru. Obavezna je uporaba odgovarajuće zaštitne opreme.

Sadržaj seta prije obilježavanja nije radioaktivan, ali je nakon dodatka natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] konačni proizvod potrebno čuvati u prikladnom olovnom štitu.

Primjena radiofarmaceutika rizična je za druge ljude jer može doći do vanjskog zračenja ili kontaminacije uslijed prolijevanja mokraće, povraćenog sadržaja ili bilo kojih drugih bioloških tekućina. Potrebno je poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za uklanjanje radioaktivnog materijala.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Radiopharmacy Laboratory Ltd.
Gyar utca 2
2040 Budaors
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-769142649

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2018.

11. DOZIMETRIJA

Tehnecij [^{99m}Tc] se proizvodi u ($^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$) generatoru iraspada emisijom gama-zraka prosječne energije 140 keV i poluvremena života tehnečija [^{99m}Tc] od 6,02 sati, što se može smatrati kvazistabilnim u odnosu na njegovo dugačko poluvrijeme života od $2,13 \times 10^5$ godina.

Niže prikazani podaci potječu iz ICRP 80 i izračunani su prema ovim pretpostavkama: nakon intravenske injekcije, supstancija se brzo izluči iz krvi i nakuplja pretežno u mišićnim tkivima (uključujući srce), jetri i bubrezima, a u manjoj mjeri u žlijezdama slinovnicama i štitnoj žlijezdi. Kad se supstancija injicira zajedno s testiranjem uz opterećenje, značajno raste unos u srce i skeletne mišiće, uz odgovarajuće slabiji unos u sve ostale organe i tkiva. Supstancija se izlučuje 75% putem jetre i 25% putem bubrega.

Organ	Apsorbirana doza zračenja prema jedinici primijenjene aktivnosti [mGy/MBq] (u mirovanju)				
	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlijezde	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Stijenka mokraćnog mjehura	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Površina kostiju	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Mozak	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Dojka	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Stijenka žučnog mjehura	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Probavni sustav:					
Želudac	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tanko crijevo	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Debelo crijevo	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
(Stijenka gornjega debelog crijeva	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17)
(Stijenka donjega debelog crijeva	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12)
Srce	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Bubrezi	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
Jetra	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Pluća	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Mišići	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Jednjak	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Jajnici	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Gušterača	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Koštana srž	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Žlijezde slinovnice	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Koža	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019

Slezena	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testisi	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Timus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Štitnjača	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Maternica	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Drugi organi	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organ	Apsorbirana doza zračenja prema jedinici primijenjene aktivnosti [mGy/MBq] (pod opterećenjem)				
	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlijezde	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Stijenka mokraćnog mjehura	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Površina kostiju	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Mozak	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Dojka	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Stijenka žučnog mjehura	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Probavni sustav:					
Želudac	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tanko crijevo	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Debelo crijevo	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
(Stijenka gornjega debelog crijeva)	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13)
(Stijenka donjega debelog crijeva)	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Srce	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Bubrezi	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Jetra	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Pluća	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Mišići	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Jednjak	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Jajnici	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Gušterača	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Koštana srž	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Žlijezde slinovnice	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Koža	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Slezena	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testisi	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Timus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Štitnjača	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Maternica	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Drugi organi	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Efektivna doza je izračunata na temelju učestalosti pražnjenja u odrasle osobe od 3,5 sati.

Snimanje srca

Efektivna doza na temelju primjene maksimalne preporučene aktivnosti of 2000 MBq tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija u odrasle osobe tjelesne težine 70 kg je oko 1,6 mSv ako se slijedi jednodnevni protokol uz primjenu 500 MBq u mirovanju i 1500 MBq pod opterećenjem.

Za tu primijenjenu aktivnost od 2000 MBq tipična doza zraćenja srca kao ciljnog organa je 14 mGy, dok tipične doze zraćenja kritičnih organa iznose 69 mGy za žučni mjehur, 57 mGy za bubrege i 46,5 mGy za stijenku gornjeg debelog crijeva.

Efektivna doza na temelju primjene maksimalne preporučene aktivnosti of 1800 MBq tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija u odrasle osobe tjelesne težine 70 kg je oko 15,2 mSv ako se slijedi dvodnevni protokol uz primjenu 900 MBq u mirovanju i 900 MBq pod opterećenjem.

Za tu primijenjenu aktivnost od 1800 MBq tipična doza zraćenja srca kao ciljnog organa je 12,2 mGy, dok tipične doze zraćenja kritičnih organa iznose 64,8 mGy za žučni mjehur, 55,8 mGy za bubrege i 44,1 mGy za stijenku gornjeg debelog crijeva.

Scintigrafija dojki

Efektivna doza na temelju primjene maksimalne preporučene aktivnosti of 1000 MBq tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija u odrasle osobe tjelesne težine 70 kg je oko 9 mSv.

Za tu primijenjenu aktivnost od 1000 MBq tipična doza zraćenja dojke kao ciljnog organa je 3,8 mGy, dok tipične doze zraćenja kritičnih organa iznose 39 mGy za žučni mjehur, 36 mGy za bubrege i 27 mGy za stijenku gornjeg debelog crijeva.

Snimanje paratireoideja

Efektivna doza na temelju primjene maksimalne preporučene aktivnosti of 700 MBq tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija u odrasle osobe tjelesne težine 70 kg je oko 6,3 mSv.

Za tu primijenjenu aktivnost od 700 MBq tipična doza zraćenja štitnjače kao ciljnog organa je 3,7 mGy, dok tipične doze zraćenja kritičnih organa iznose 27,3 mGy za žučni mjehur, 25,2 mGy za bubrege i 18,9 mGy za stijenku gornjeg debelog crijeva.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Lijek se iz bočice mora izvlačiti u aseptičkim uvjetima. Prije otvaranja bočice čep se mora dezinficirati, a zatim se otopina iz bočice izvlači kroz čep uz pomoć jednodozne štrcaljke opremljene odgovarajućim zaštitnim pokrovom i sterilne igle za jednokratnu uporabu ili uz pomoć odobrenog automatiziranog sustava za primjenu. Ako je bočica oštećena, lijek se ne smije upotrijebiti.

Upute o pripremi tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija

A. Postupak s kuhanjem:

Priprema tehnećij [^{99m}Tc] sestamibija iz MEDI-MIBI 500 mikrograma seta radi se prema ovom aseptičkom postupku:

1. Tijekom rukovanja i postupka primjene korisnik mora nositi vodootporne rukavice. Uklonite plastični disk s bočice MEDI-MIBI 500 mikrograma i obrišite vrh čepa alkoholom, da bi se dezinficirala površina.
2. Bočicu smjestite u prikladan olovni štít na kojem su propisno označeni: datum, vrijeme pripreme, volumen i aktivnost.
3. Aseptički odmjerite (s pomoću prikladne oklopljene štrcaljke) sterilnu, apirogenu otopinu natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] bez aditiva (najviše 15 GBq – 555 mCi) odgovarajućeg volumena (1 – 5 ml).

4. Aseptički injicirajte otopinu natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] u bočicu smještenu u olovni štit. Prije uklanjanja štrcaljke izvucite jednak volumen plinovitog dušika iz bočice kako bi se izjednačio tlak u bočici.
5. Snažno mućkajte, s 5 - 10 brzih pokreta gore-dolje.
6. Bočicu izvadite iz olovnog štita i **uspravno** je smjestite u prikladnu zaštićenu vodenu kupelj prethodno zagrijanu do vrenja, tako da je bočica postavljena iznad dna kupelji. Tako kuhajte 10 minuta (mjerenje vremena započinje se kada voda **ponovno proključa**).
7. **Napomena:** Bočica **mora** ostati uspravna tijekom kuhanja. U vodenoj kupelji čep bočice mora biti iznad razine vode.
8. Maknite bočicu iz vodene kupelji i ostavite je u oklopljenom spremniku 15 minuta da se ohladi.
9. Prije primjene vizualno provjerite da u bočici nema čestica ili obojenja.
10. Aseptički izvucite otopinu iz bočice koristeći se sterilnom štrcaljkom s prikladnim olovnim štitom. Obilježeni pripravak treba uporabiti unutar osam (8) sati.
11. Prije injiciranja bolesniku potrebno je odrediti radiokemijsku čistoću sukladno radio-TLC metodi ili metodom ekstrakcije organskim otapalom kako je niže opisano.
Napomena: Kad god se bočica koja sadrži radioaktivni materijal grije, postoji mogućnost pucanja bočice i značajne kontaminacije.

B. Postupak sa suhim grijanjem:

Priprema tehnecij [^{99m}Tc] sestamibija iz MEDI-MIBI 500 mikrograma seta radi se prema ovom aseptičkom postupku:

1. Tijekom rukovanja i postupka primjene korisnik mora nositi vodootporne rukavice. Uklonite plastični disk s bočice MEDI-MIBI 500 mikrograma i obrišite vrh čepa alkoholom da bi se dezinficirala površina.
2. Smjestite bočicu u prikladan olovni štit na kojem su naznačeni datum, vrijeme pripreme, volumen i aktivnost.
3. Aseptički odmjerite (s pomoću prikladne oklopljene štrcaljke) sterilnu, apirogenu otopinu natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] bez aditiva (najviše 15 GBq) odgovarajućeg volumena (1 – 5 ml).
4. Aseptički injicirajte otopinu natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] u bočicu smještenu u prikladni olovni štit. Prije uklanjanja štrcaljke izvucite jednak volumen plinovitog dušika iz bočice da bi se izjednačio tlak u bočici.
5. Snažno mućkajte, s 5 - 10 brzih pokreta gore-dolje.
6. Izvadite bočicu iz olovnog štita i smjestite je u grijalicu. Lagano pritišćući bočicu dolje, osigurajte da čvrsto naliježe na blok grijača.
7. Uključite grijalicu. Nakon 10 minuta kuhanja smjestite bočicu u olovni štit i ostavite da se ohladi na sobnu temperaturu.
8. Prije primjene vizualno provjerite uz primjenu olovnih naočala da u bočici nema čestica ili obojenja.
9. Aseptički izvucite otopinu iz bočice koristeći se sterilnom štrcaljkom s prikladnim olovnim štitom. Obilježeni pripravak treba uporabiti unutar osam (8) sati.
10. Prije injiciranja bolesniku potrebno je odrediti radiokemijsku čistoću sukladno radio-TLC metodi ili metodom ekstrakcije organskim otapalom kako je niže opisano.
11. Nakon rekonstitucije radioaktivnog obilježeni MEDI-MIBI 500 mikrograma potrebno je čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Napomena: Ne rabite pripravak ako je radiokemijska čistoća niža od 94%.

Nakon obilježavanja bočicu i sav njezin neiskorišteni sadržaj ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno propisima za uklanjanje radioaktivnog materijala.

Radio-TLC postupak za kvantifikaciju tehnecij [^{99m}Tc] sestamibija

1. Materijali i oprema

- 1.1. Baker-Flex-Aluminium Oxide ploče, # 1 B-F, prednarezane na 2,5 cm x 7,5 cm
- 1.2. etanol >95%
- 1.3. Capintec ili odgovarajući uređaj za mjerenje ionizirajućeg zračenja u rasponu od 0,01 MBq do 15 GBq. Potrebna razlučivost je 0,001 MBq.
- 1.4. štrcaljka od 1 ml s iglom veličine 22-26 gauge
- 1.5. mali rezervoar za razvijanje kromatograma s poklopcem (dostatna je 100 ml čaša pokrivena parafilmom)

2. Postupak

- 2.1. U rezervoar ulijte etanola dovoljno da pokrije dno u debljini od 3 do 4 mm. Pokrijte rezervoar parafilmom i ostavite da se stabilizira (oko 10 minuta).
- 2.2. Rabeći 1-militarsku štrcaljku s iglom 22-26 gauge, nanesite kapljicu etanola na TLC ploču, 1,5 cm od dna. Ne dopustite da se mrlja osuši.
- 2.3. Nanesite kapljicu pripremljenoga obilježenog MEDI-MIBI 500 mikrograma na površinu mrlje od etanola. Osušite naneseno. Nemojte grijati!
- 2.4. Razvijte ploču do fronte od oko 5,0 cm od mrlje.
- 2.5. Odrežite traku od 4,0 cm od dna i izmjerite svaki dio na doznom kalibratoru.
- 2.6. Izračunajte postotak radiokemijske čistoće kao:
$$\% [^{99m}\text{Tc}] \text{ sestamibija} = (\text{aktivnost gornjeg dijela}) / (\text{aktivnost oba dijela}) \times 100$$
- 2.7. $\% [^{99m}\text{Tc}]$ sestamibija trebao bi biti veći od 94%. Inače se pripravak ne smije koristiti.

Postupak ekstrakcije organskim otapalom

Materijali i oprema

1. otopina natrijevog klorida
2. kloroform
3. orbitalna miješalica
4. Capintec ili odgovarajući uređaj za mjerenje ionizirajućeg zračenja s rasponom mjerenja od 0,01 MBq do 15 GBq. Potrebna razlučivost je 0,001 MBq.

Postupak

1. Dodajte 0,1 ml obilježenog pripravka u bočicu u koju su prethodno dodana 3 ml kloroforma i 2,9 ml otopine soli.
2. Začepite bočicu i miješajte 1 minutu na orbitalnoj miješalici. Nakon toga bočicu ostavite 1-2 minute da se razdvoje faze.
3. Prenesite gornji sloj (vodena faza) u drugu bočicu i izmjerite aktivnost obje faze zasebno u kalibratoru doza. Lipofilni $[^{99m}\text{Tc}]$ -MIBI je u organskoj fazi, a nečistoće u vodenoj fazi.
4. Izračun:

Izračunajte postotak $[^{99m}\text{Tc}]$ -MEDI-MIBI:

$$\% \text{ lipofilnog } [^{99m}\text{Tc}] \text{-MEDI-MIBI} = \frac{\text{aktivnost organske faze}}{\text{ukupna aktivnost}} \times 100$$

Radiokemijska čistoća ne smije biti manja od 94% unutar razdoblja od 8 sati.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.