

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Технескан Сестамиби 1 mg кит за радиофармацевтичен препарат  
Technescan Sestamibi 1 mg kit for radiopharmaceutical preparation

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 mg [Тетракис(2-метокси-2-метилпропил-1 изоцианид)мед(I)]тетрафлуороборат (*[Tetrakis(2-methoxy-2-methylpropyl-1 isocyanide)copper(I)] tetrafluoroborate*).

Радионуклидът не е част от кита.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Кит за радиофармацевтичен препарат..

Бели или почти бели пелети или прах.

Следва да се разтвори с инжекционен разтвор на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели. Показан е за употреба при възрастни. За педиатричната популация, вижте точка 4.2.

След радиомаркиране с разтвор на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ), полученият разтвор на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби е показан за:

- Перфузионна сцинтиграфия на миокарда за откриване и локализация на исхемична болест на сърцето (ангина пекторис и миокарден инфаркт)
- Оценка на глобалната камерна функция  
Техника на първо преминаване за определяне на фракцията на изтласкване и/или ЕКГ-регулирана, насочена SPECT за оценка на левокамерната фракция на изтласкване, обеми и регионалното движение на левокамерната стена.
- Сцинтимамография за откриване на евентуален рак на млечната жлеза при съмнителни, неточни или неопределени данни от мамографията.
- Локализация на хиперактивна паратироидна тъкан при пациенти с рецидивиращо или упорито заболяване при първичен и при вторичен хиперпаратироидизъм и при пациенти с първичен хиперпаратироидизъм, планирани за първоначални оперативни интервенции на паротидните жлези.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Популация на възрастни и пациенти и пациенти в старческа възраст

Дозировката може да е различна в зависимост от характеристиките на гама-камерата и модалностите на реконструиране. Инжектирането на активност по-висока от локалните DRL (Diagnostic Reference Levels, диагностични референтни нива) трябва да бъде обосновано.

Препоръчителната активност за интравенозно приложение при възрастен пациент със средно тегло (70 kg) е за:

#### *Диагностика на коронарната хипоперфузия и миокарден инфаркт*

400 – 900 MBq

Препоръчителният обхват на активността за диагностика на исхемична болест на сърцето според Европейските процедурни препоръки (European procedural guideline) е

- Двудневен протокол: 600 – 900 MBq/проучване
- Еднодневен протокол: 400 – 500 MBq за първото инжектиране, три пъти повече за второто инжектиране.

Не трябва да се прилага повече от обща доза 2 000 MBq при еднодневния протокол и повече от 1 800 MBq за двудневния протокол. При еднодневния протокол двете инжектирания (при натоварване и при покой) трябва да бъдат направени с разлика във времето от минимум **два часа**, но могат да бъдат направени и в обратния ред. След инжектирането при натоварване, самото натоварване трябва да продължи още една минута (ако е възможно).

За диагностициране на миокарден инфаркт обикновено е достатъчно едно инжектиране при покой.

За диагностика на исхемична болест на сърцето са необходими две инжектирания (при натоварване и при покой) с цел да се диференцира временното от трайно намалено натрупване в миокарда.

#### *Оценка на глобалната камерна функция*

600 - 800 MBq, инжектирано като болус.

#### *Сцинтимамография*

700 – 1 000 MBq, инжектирано като болус обикновено в ръката от другата страна на лезията.

#### *Локализиране на паратироидна тъкан с повишена активност*

200 – 700 MBq, инжектирано като болус. Обичайната активност е между 500 - 700 MBq.

Дозировката може да варира в зависимост от характеристиките на гама-камерата и модалностите на реконструиране.

Инжектирането на активност по-висока от локалните DRL (Diagnostic Reference Levels, диагностични референтни нива) трябва да бъде обосновано.

#### *Бъбречно увреждане*

Необходима е внимателна преценка на активността, която ще се приложи, понеже при подобни пациенти е възможна повишена експозиция на радиация.

#### *Чернодробно увреждане*

Най-общо изборът на активност при пациенти с понижена чернодробна функция трябва да става внимателно, като обикновено се започва от долния край на дозовия интервал.

#### *Педиатрична популация*

Приложението при деца и юноши трябва да се обмисли внимателно, като се отчитат клиничната нужда и съотношението полза/риск при тази група пациенти. Активностите, които ще се прилагат на деца и юноши могат да бъдат изчислени в зависимост от препоръките в картата за дозиране при педиатрични пациенти на Европейската асоциация по нуклеарна медицина (European Association of Nuclear Medicine, EANM); прилаганата на деца и юноши активност може да се изчисли като се умножи базовата активност (за цели на изчислението) по коефициентите за различните тегла, посочени в таблицата по-долу.

$$A[\text{MBq}]\text{Приложена} = \text{Базова активност} \times \text{Коефициент}$$

Базовата активност е 63 MBq, когато се използва за търсене на раково огнище. За изобразяване на сърдечната система минималната и максималната базови активности са съответно 42 и 63 MBq за двудневния протокол за скениране на сърце, както при покой, така и при стрес. За едnodневния протокол за изобразяване на сърдечната система базовата активност е 28 MBq при покой и 84 MBq при стрес. Минималната активност изобщо за образно изследване е 80 MBq.

Тегло [kg]	Коефициент	Тегло [kg]	Коефициент	Тегло [kg]	Коефициент
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

#### Начин на приложение

За интравенозна употреба.

Поради опасността от увреждане на тъканите трябва абсолютно да се избягва инжектиране на този радиоактивен продукт извън съдовете.

При многодозова употреба.

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

Този лекарствен продукт трябва да бъде приготвен преди прилагане на пациента. За указания относно разтварянето и контрола на радиохимичната чистота на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

Относно подготовката на пациента вижте точка 4.4.

#### Получаване на изображенията

##### *Изобразяване на сърцето*

Визуализирането трябва да започне приблизително 30 - 60 минути след инжектирането, за да се даде възможност за хепато-билиарен клирънс. Възможно е да е необходимо по-дълго време на изчакване за изображения при покой и при индуциран само с вазодилатори стрес-тест, за да се избегне опасността от по-висока субдиафрагмална технеций (<sup>99m</sup>Tc) активност. Няма доказателства за значими промени в миокардната концентрация на радиомаркера или преразпределение и по тази причина визуализирането на находката е възможно до 6 часа след инжектирането. Тестът може да се проведе по едно- или двудневен протокол.

За предпочитане е провеждането на томография (SPECT) с или без ЕКГ-регулиране.

### *Сцинтимамография*

Оптималното визуализиране на гърда трябва да започне от 5 до 10 минути след инжектирането като пациентките трябва да са с наведено напред тяло и свободно висящи гърди.

Продуктът се прилага във вена на ръка контралатерална на гърдата, в която се подозира наличие на патология. Ако заболяването е билатерално, най-добре е инжекцията да се приложи във вена на крака.

### Конвенционална гама-камера

След това положението на пациентката трябва да се промени, така че да виси контралатералната гърда и да ѝ се направи латерално изображение. След това може да се направи изображение отпред в легнало положение, като ръцете на пациентката са над главата ѝ.

### Специализиран детектор за изобразяване на гърда

Ако се използва специализиран детектор за изобразяване на гърда, трябва да се спазва специфичен за апарата протокол, за да се получат възможно най-добри изображения.

### *Диагностика на паратироидните жлези*

Образната диагностика на паратироидните жлези зависи от използвания протокол. Най-често използваните техники са или субтракция и/или двуфазни техники, които могат да се осъществяват и заедно.

При субтракционната техника могат да се използват натриев йодид ( $^{123}\text{I}$ ) или натриев пертехнетат ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) за изобразяване на щитовидната жлеза, понеже тези радиофармацевтици се каптират от функциониращата тироидна тъкан. Това изображение се субтрахира от изображението с технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) сестамиби и след субтракцията става видима паратироидната тъкан с патологична хиперфункция. При използване на натриев йодид ( $^{123}\text{I}$ ) се прилагат 10 до 20 MBq перорално. Четири часа след прилагането могат да се заснемат изображения на шията и торакса. След изобразяване с натриев йодид ( $^{123}\text{I}$ ) се инжектират 200 до 700 MBq технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) сестамиби и 10 минути след инжектирането се заснемат двукратно изображения с два пика на гама-енергията (140 keV за тахнаций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) и 159 keV за йода ( $^{123}\text{I}$ ). При използване на натриев пертехнетат ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) се инжектират 40 - 150 MBq и се заснемат изображения след 30 минути. След това се инжектират 200 до 700 MBq технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) сестамиби и се прави повторно заснемане след 10 минути.

Ако се използва двуфазна техника се инжектират 400 до 700 MBq технеций ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) сестамиби и първото изображение на шията и медиастинума се регистрира 10 минути по-късно. След периода на отмиване от 1 до 2 часа отново се регистрират изображения на шията и медиастинума.

Планарните изображения могат да бъдат допълнени с ранни и късни SPECT или SPECT/CT.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

При сцинтиграфски изследвания на миокарда с натоварване трябва да се имат предвид общите противопоказания и предпазни мерки, свързани с ергометрично или медикаментозно индуциран стрес.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Потенциал за реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции

Ако се развият реакции на свръхчувствителност или анафилактоидни реакции прилагането на лекарствения продукт трябва незабавно да се преустанови и ако е необходимо да се започне

интравенозно лечение. За да е възможно незабавно реагиране в случай на спешност, необходимите лекарствени продукти и екипировка (ендотрахеален тубус, респиратор) трябва да са веднага на разположение.

#### Индивидуална преценка полза/риск

За всеки пациент експозицията на йонизираща радиация трябва да бъде мотивирана въз основа на очакваната полза. Приложената активност трябва във всеки случай да е възможно най-ниската, която позволява получаването на необходимата диагностична информация.

#### Бъбречно или чернодробно увреждане

При такива пациенти е необходимо внимателно оценяване на съотношението полза-риск, понеже е възможна повишена експозиция на радиация (вж. точка 4.2).

#### Педиатрична популация

За информация относно употреба в педиатрията вижте точка 4.2.

Необходимо е внимателно обмисляне на показанията, понеже ефективната доза на един MBq е по-висока, от колкото при възрастни (вж. точка 11).

#### Подготовка на пациентите

Преди началото на изследването пациентът трябва да бъде добре хидратиран и да бъде насърчаван да уринира възможно най-често по време на първите часове след изследването, за да се намали облъчването.

#### Образна диагностика на сърцето

Ако е възможно пациентите трябва да не поемат храна и вода поне 4 часа преди изследването. Препоръчва се пациентите да приемат малко богата на мазнини храна или да изпият една-две чаши мляко след всяко инжектиране и преди визуализирането. Това стимулира бърз хепато-билиарен клирънс на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби, който води до по-ниска чернодробна активност в изображението.

#### Интерпретиране на изображения, получени с технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби

##### Интерпретиране на сцинтимамографии

Възможно е не всички лезии на гърдата по-малки от 1 cm в диаметър да бъдат открити при сцинтимамография, понеже чувствителността на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби за откриване на такива лезии е ниска. Негативният резултат от изследването не изключва наличието на рак на гърдата особено при толкова малки лезии.

##### След процедурата

Близкият контакт с кърмачета и бременни жени трябва да бъде ограничен по време на първите 24 часа след инжекцията.

##### Специфични предупреждения

При сцинтиграфски изследвания на миокарда с натоварване трябва да се имат предвид общите противопоказания и предпазни мерки, свързани с ергометрично или медикаментозно индуциран стрес.

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по малко 1 mmol (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

Относно предпазните мерки по отношение на опасностите за околната среда вижте точка 6.6.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Лекарствени продукти за сърдечно-съдови заболявания*

Лекарствени продукти, които повлияват миокардната функция и/или кръвоток, могат да доведат до фалшиво отрицателни резултати при диагностиката на заболяванията на коронарните артерии. В частност бета-блокери и калциевите антагонисти намаляват консумацията на кислород и по този начин повлияват и перфузията, и бета-блокерите инхибират нарастването на сърдечната честота и кръвното налягане при стрес. По тази причина при интерпретиране на резултатите от сцинтиграфското изследване трябва да се имат предвид приеманите медикаменти, едновременно с изследването. Трябва да се спазват препоръките от съответните гайдлайни за ергометрично или медикаментозно индуцирани стрес-тестове.

#### *Инхибитори на протонната помпа*

Показано е, че употребата на инхибитори на протонната помпа е свързана в значителна степен с усвояването от стомашната стена на Технескан Сестамиби. Близостта ѝ до долната миокардна стена може да доведе до фалшиво-отрицателни или фалшиво-положителни резултати и следователно до неточна диагноза. Препоръчва се период на отнемане поне за 3 дни.

#### *Йодни продукти*

При използване на субтракционна техника за изобразяване на парашитовидни жлези с наднормена функция, наскорошна употреба на йод-съдържащи рентгенологични контрастни средства, лекарствени продукти за лечение на хипер- или хипотиреодизъм или на няколко лекарствени продукта има вероятност да понижи качеството на образната диагностика на щитовидната жлеза и дори може да направи субтракцията невъзможна. За пълен списък на евентуално взаимодействащи лекарствени продукти вижте КХП на натриев йодид ( $^{123}\text{I}$ ) или натриев пертехнетат ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

При намерение да се прилага радиофармацевтичен продукт на жена с детероден потенциал е важно да се определи дали тя е бременна или не. Приема се, че всяка жена с пропуснат цикъл е бременна до доказване на противното. При съмнение за евентуална бременност (напр. при пропуснат цикъл, при прекалено неправилен цикъл и т.н.) на пациента трябва да бъдат предложени алтернативни техники без йонизиращо лъчение (ако има такива).

#### Бременност

Процедурите с радионуклиди при бременни жени обуславят също така радиационна доза и за плода. По тази причина по време на бременност трябва да се провеждат само много важни изследвания, когато очакваната полза надвишава риска за майката и плода.

#### Кърмене

Преди да се прилагат радиофармацевтични продукти на майка, която кърми, трябва да се обмисли евентуално отлагане на приложението на радионуклида докато майката спре кърменето и кое е най-подходящото радиофармацевтично средство, като се отчита, че активността се секретира с кърмата. Ако се приеме, че прилагането му е необходимо, кърменето трябва да се прекъсне за 24 часа, а отделените порции кърма да се изхвърлят.

През първите 24 часа след инжектирането трябва да се ограничи близкият контакт с кърмачето.

#### Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Технескан Сестамиби не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

В следващата таблица са дефинирани използваните в този раздел групи по честота:

Много чести ( $\geq 1/10$ )
Чести ( $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )
Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$ )
Редки ( $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ )
Много редки ( $< 1/10\ 000$ )
С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

##### *Нарушения на имунната система:*

Редки: Тежки реакции на свръхчувствителност като диспнея, хипотония, брадикардия, астения и повръщане (обикновено в рамките на два часа след прилагането), ангиоедем. Други реакции на свръхчувствителност (алергични кожни и лигавични реакции с екзантем (сърбеж, уртикария, едем), вазодилатация).

Много редки: При пациенти с предразположение се съобщава за други реакции на свръхчувствителност.

##### *Нарушения на нервната система:*

Нечести: Главоболие

Редки: Припадъци (кратко време след прилагането), синкоп.

##### *Сърдечни нарушения:*

Нечести: Болка в гърдите/ангина пекторис, отклонения в ЕКГ.

Редки: Аритмия.

##### *Стомашно-чревни нарушения:*

Нечести: Гадене

Редки: Коремна болка.

##### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан:*

Редки: Местни реакции на мястото на приложение, хипестезия и парестезия, пристъпно зачервяване.

С неизвестна честота: Мултиформен еритем.

##### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:*

Чести: Непосредствено след инжектирането може да се наблюдава метален или горчив вкус, отчасти в комбинация със сухота в устата и промени в обонянието.

Редки: Повишена температура, умора, замаяност, преходни подобни на артрит болки, диспепсия.

##### *Други нарушения:*

Излагането на йонизираща радиация се свързва с индуциране на неоплазми и опасност от поява на вродени дефекти. Понеже ефективната доза е 16,4 mSv при прилагане на максималната препоръчителна активност от 2 000 MBq (500 при покой и 1 500 MBq при стрес) за еднократен протокол, очаква се появата на такива нежелани реакции да е малко вероятна.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

В случай на радиационно предозиране с технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби, абсорбираната от пациента доза трябва да се намали, когато е възможно, чрез засилване на елиминирането на радионуклида от тялото посредством по-често уриниране и дефекация. Може да е от полза да се оцени ефективната доза, която е приложена.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

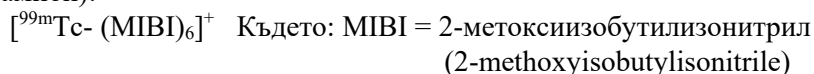
Фармакотерапевтична група: радиофармацевтични препарати за диагностика, производни на Технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ), АТС код: V09GA01.

#### Фармакодинамични ефекти

Няма данни при химичните концентрации, които се използват за диагностични изследвания, разтворът на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби да има някаква фармакодинамична активност.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

След разтваряне с натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) се образува следният комплекс на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби):



#### Биоразпределение

Технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби се разпределя бързо от кръвта към тъканите: 5 минути след инжектирането само около 8 % от инжектираната доза остава в кръвта. При физиологично разпределение, концентрация на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби може да се установи в няколко органа. В частност нормален ъптейк на трейсъра се наблюдава в слюнчените жлези, щитовидната жлеза, миокарда, черния дроб, жлъчния мехур, тънкото и дебелото черва, бъбреците, пикочния мехур, хоридалните плексуси и скелетните мускули и понякога в зърната на гърдите. Лек, хомогенен ъптейк в гърдата или аксилата е нормална находка.

#### Миокардна перфузионна сцинтиграфия

Технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби е катионен комплекс, който дифундира пасивно през капилярната и клетъчната мембрани. Вътре в клетката той се разполага в митохондриите, където се свързва и задържането му се базира на здрави митохондрии, които съответстват на жизнени миоцити. След интравенозно инжектиране той се разпределя вътре в миокарда в зависимост от миокардната перфузия и жизнеността на миокарда. Натрупването в миокарда, което зависи от коронарния кръвоток, е 1,5 % от инжектираната доза при натоварване и 1,2 % от инжектираната доза при покой. Необратимо увредените клетки обаче не натрупват технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби. Нивото на екстракция от миокарда намалява при хипоксия.

Преразпределението е в много малка степен и така са необходими отделни инжекции за изследванията със стрес и при покой.

#### Сцинтимамография

Каптирането на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби от тъканите зависи основно от васкуларизацията, която обикновено е по-изразена в туморната тъкан. Технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби се акумулира в различни неоплазми и най-вече – в митохондриите. Каптирането е свързано с повишен енергийно-зависим метаболизъм и клетъчна пролиферация. Акумулирането в клетките е намалено е намалено при свръхекспресия на протеини на множествена лекарствена резистентност.

#### Образни изследвания на парацитовидни жлези с хиперфункционираща тъкан

Технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби се локализира както в паратироидната тъкан, така и във функциониращата щитовидна тъкан, но обичайно се отмива от нормалната щитовидна тъкан по-бързо в сравнение с патологичната парацитовидна тъкан.

#### Елиминиране

Елиминирането на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби става основно през бъбреците и хепатобилиарната система.

Активността на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби от жлъчния мехур се появява в червата в рамките на един час след инжектирането. Около 27 % от инжектираната доза се отделя чрез бъбречно елиминиране след 24 часа и около 33 % от инжектираната доза се отделя с изпражненията след 48 часа. Фармакокинетиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане не е проучена.

#### Полуживот

Биологичният полуживот на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби за миокарда е около 7 часа при покой и при натоварване. Ефективният полуживот (включва биологичния и физическия полуживот) е около 3 часа за сърцето и около 30 минути за черния дроб.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучвания на острата токсичност при интравенозно приложение при мишки, плъхове и кучета, най-ниската доза реконструиран Сестамиби кит, която е причинила смърт е 7 mg/kg (като  $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$  съдържание) при женски плъхове. Това съответства на доза, 500 пъти по-висока от максималната доза за хора (maximal human dose - MHD) от 0,014 mg/kg за възрастни (70 kg). Нито при плъхове, нито при кучета са се проявили свързани с лечението ефекти от дози реконструиран Сестамиби кит от съответно 0,42 mg/kg (30 пъти над MHD) и 0,07 mg/kg (5 пъти над MHD) за период от 28 дни. При многократно приложение първите симптоми на интоксикация са се проявили при прилагане на дози 150 пъти над дневната доза в продължение на 28 дни.

Екстравазалното приложение при животни е довело до остро възпаление с оток и хеморагия на мястото на инжектиране.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност.

$\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$  не е проявил генотоксичен ефект при тестовете на Ames, CHO/HPRT и за обмени между сестрински хроматиди. Не е наблюдавано увеличение на хромозомните аберации при прилагане на цитотоксични концентрации при *in vitro* теста с човешки лимфоцити. Не е наблюдавана генотоксична активност при *in vivo* миши микронуклеус тест при доза 9 mg/kg.

Не са провеждани проучвания за карциногенния потенциал на радиофармацевтичния кит.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Калаен хлорид дихидрат  
Цистеинов хидрохлорид монохидрат  
Натриев цитрат  
Манитол  
Хидрохлорна киселина (за коригиране на рН)  
Натриев хидроксид (за коригиране на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 12.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

След изотопно маркиране: 10 часа. След изотопно маркиране да не се съхранява над 25°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на изотопно маркирания лекарствен продукт вижте точка 6.3.

Съхранението на радиофармацевтични продукти следва да става съгласно националните разпоредби за радиоактивни материали.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Стъклени флакони от 10 ml с няколко дози, тип 1 боросиликатно стъкло (Европейска фармакопея), запечатани със запушалка от хлор-бутилова гума.

Количество в опаковка:  
5 флакона.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Общи предупреждения

Радиофармацевтичните средства трябва да се получават, използват и прилагат единствено от оторизирани лица в специализирани клинични звена. Получаването, съхранението, употребата, транспортирането и изхвърлянето им подлежат на регулация и/или лицензиране от компетентната официална организация.

Радиофармацевтичните средства трябва да бъдат приготвяни по начин, удовлетворяващ изискванията, както на радиационната безопасност, така и на фармацевтичното качество.

Съдържанието на флакона е предназначено единствено за използване при приготвяне на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби и не се прилага директно на пациента без предварително да е изпълнена процедурата на приготвяне.

За инструкции относно екстемпоралното приготвяне на лекарствения продукт преди прилагане, вижте точка 12.

Ако в който и да е момент от процеса на приготвяне на този продукт се наруши интегритетът на този флакон, той не трябва да се използва.

Процедурите на прилагане трябва да се осъществяват така, че да се минимизира риска от замърсяване на лекарствения продукт и облъчването на операторите. Задължително е използването на адекватно екраниране.

Съдържанието на кита не е радиоактивно преди екстемпоралното приготвяне. След добавяне обаче на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) е необходимо използване на подходяща защита на крайния продукт.

Прилагането на радиофармацевтични продукти създава рискове за околните посредством външна радиация или посредством контаминиране с урина, повърнати материи и т.н. По тази причина трябва да се предприемат радиационни предпазни мерки в съответствие с националните разпоредби.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за радиоактивни материали.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Curium Netherlands B.V.  
Westerduinweg 3  
1755 LE Petten  
Холандия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20080292

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

19.12.2008 / 08.05.2013

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

15 Октомври 2020

## **11. ДОЗИМЕТРИЯ**

Технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) е произведен с помощта на ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) генератор и се разпада, излъчвайки гама-радиация със средна енергия от 140 keV и полуживот от 6,02 часа, до технеций ( $^{99}\text{Tc}$ ), който поради дългия си полуживот от  $2,13 \times 10^5$  години може да се разглежда като почти стабилен.

Представените по-долу данни са от ICRP 80 и са изчислени, отчитайки следните условия: След интравенозно инжектиране веществото се изчиства бързо от кръвта и се каптира предимно в мускулната тъкан (вкл. сърцето), черния дроб и бъбреците, в по-малка степен - в слюнчените жлези и щитовидната жлеза. При инжектиране на веществото по време на тест с натоварване (стрес-тест) има значително повишено натрупване в сърцето и скелетните мускули, и съответно натрупване в по-малка степен във всички други органи и тъкани. Веществото се екскретира през черния дроб и бъбреците съответно 75 % и 25 %.

Орган	Абсорбирана доза за единица от приложената активност(mGy/MBq) (Пациенти в покой)				
	Възрастни	15-годишни	10-годишни	5-годишни	1-годишни
Надбъбреци	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Пикочен мехур	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Костни повърхности	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Главен мозък	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Гърда	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Жлъчен мехур	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Стомашно-чревен тракт:					
Стомах	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Тънко черво	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Дебело черво	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
Горни отдели на дебелото черво	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Долни отдели на дебелото черво	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Сърце	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Бъбреци	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Черен дроб	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Бели дробове	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Мускули	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Хранопровод	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Яйчници	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Панкреас	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Костен мозък	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Слюнчени жлези	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Кожа	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Слезка	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Тестиси	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Тимус	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Щитовидна жлеза	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Матка	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Останалите органи	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
<b>Ефективна доза (mSv/MBq)</b>	<b>0,0090</b>	<b>0,012</b>	<b>0,018</b>	<b>0,028</b>	<b>0,053</b>

Орган	Абсорбирана доза за единица от приложената активност(mGy/MBq) (Натоварване)				
-------	--	--	--	--	--

	Възрастни	15-годишни	10-годишни	5-годишни	1-годишни
Надбъбреци	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Пикочен мехур	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Костни повърхности	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Главен мозък	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Гърда	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Жлъчен мехур	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Стомашно-чревен тракт:					
Стомах	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Тънко черво	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Дебело черво	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Горни отдели на дебелото черво	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Долни отдели на дебелото черво	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Сърце	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Бъбреци	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Черен дроб	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Бели дробове	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Мускули	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Хранопровод	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Яйчници	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Панкреас	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Костен мозък	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Слюнчени жлези	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Кожа	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Слезка	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Тестиси	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Тимус	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Щитовидна жлеза	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Матка	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Останалите органи	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
<b>Ефективна доза (mSv/MBq)</b>	<b>0,0079</b>	<b>0,010</b>	<b>0,016</b>	<b>0,023</b>	<b>0,045</b>

Ефективната доза е изчислена за възрастни при уриниране на 3,5 часа.

#### *Изобразяване на сърцето*

Резултиращата ефективна доза след прилагане на максималната препоръчителна активност от 2 000 MBq технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби за възрастен с тегло 70 kg е приблизително 16,4 mSv при провеждане на еднократния протокол с прилагане на 500 MBq при покой и на 1 500 MBq при натоварване.

За тази приложена активност от 2 000 MBq типичната доза радиация за таргетния орган сърце е 14 mGy и типичните радиационни дози за критичните органи жлъчен мехур, бъбреци и горни отдели на дебелото черво са съответно 69, 57 и 46,5 mGy.

Резултиращата ефективна доза след прилагане на максималната препоръчителна активност от 1 800 MBq (900 MBq при покой и 900 MBq при натоварване) технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби за двудневен протокол за възрастен с тегло 70 kg е приблизително 15,2 mSv.

За тази приложена активност от 1 800 MBq типичната доза радиация за таргетния орган сърце е 12,2 mGy и типичните радиационни дози за критичните органи жлъчен мехур, бъбреци и горни отдели на дебелото черво са съответно 64,8, 55,8 и 44,1 mGy.

#### *Сцинтимамография*

Резултиращата ефективна доза след прилагане на максималната препоръчителна активност от 1 000 MBq технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби за възрастен с тегло 70 kg е приблизително 9 mSv.

За приложена активност от 1 000 MBq типичната доза радиация за таргетния орган гърда е 3,8 mGy и типичните радиационни дози за критичните органи жлъчен мехур, бъбреци и горни отдели на дебелото черво са съответно 39, 36 и 27 mGy.

#### *Изобразяване на паратироидните жлези*

Резултиращата ефективна доза след прилагане на максималната препоръчителна активност от 700 MBq технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби за възрастен с тегло 70 kg е приблизително 6,3 mSv.

За приложена активност от 700 MBq типичната доза радиация за таргетния орган щитовидна жлеза е 3,7 mGy и типичните радиационни дози за критичните органи жлъчен мехур, бъбреци и горни отдели на дебелото черво са съответно 27,3, 25,2 и 18,9 mGy.

## **12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

Изтеглянето трябва да става при асептични условия. Флаконите не трябва да се отварят дезинфектиране на запощалката, разтворът трябва да се изтегли през запушалката с помощта на еднородова спринцовка, снабдена с подходящо предпазно екраниране и стерилна игла за еднократна употреба или при използване на оторизирана автоматична система за прилагане. При нарушен интегритет на този флакон, той не трябва да се използва.

### Инструкции за приготвяне на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби

Приготвянето на технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) сестамиби от Технескан Сестамиби кита следва да става съгласно следната асептична процедура. Загриването на препарата може да стане или на водна баня или с помощта на загряващ блок. По-долу са описани и двата метода:

#### Начин на приготвяне

##### Варене:

1. При приготвянето трябва да се носят водонепропускливи ръкавици. Махнете горната капачка на флакона от Технескан Сестамиби кита и почистете запушалката с тампон със спирт, за да дезинфектирате повърхността.
2. Поставете флакона в подходящ екраниращ контейнер с означени съответно дата и час на приготвяне, обем и активност.
3. С помощта на стерилна спринцовка със защита вземете асептично чист, стерилен, непирогенен разтвор на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) макс. 11,1 GBq в приблизително 1 до 3 ml. Не повече от 3 ml разтвор на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) се използва за максималната активност от 11,1 GBq.
4. Асептично добавете разтвора на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) във флакона в оловния контейнер. Без да изваждате иглата аспирирайте от газа над разтвора количество, равно на въведеното количество, за да се изравни налягането във флакона с атмосферното.
5. Силно разклатете флакона нагоре-надолу за около 5 до 10 секунди.
6. Извадете флакона от оловния контейнер и го поставете изправен в подходящо екранирана водна баня, така че флаконът да не допира до дъното на водната баня и варете в това положение 10 минути. Водната баня трябва да е със защита. Отброяването на 10-те

минути започва, когато водната баня започне отново да ври.

Забележка: Флаконът трябва да стои изправен по време на варенето. Използвайте такава водна баня, че запушалката да е над нивото на водата.

7. Извадете флакона със защита от водната баня и го оставете да изстине за 15 минути.
8. Преди приложение огледайте разтвора за евентуално наличие на видими частици или промени в цвета.
9. При нужда е допустимо разреждане с 0,9 % разтвор на натриев хлорид.
10. Изтеглете продукта асептично със стерилна екранирана спринцовка. Използвайте го в рамките на десет (10) часа след приготвяне.
11. Преди да се приложи на пациент, трябва да се провери радиохимичната чистота по Radio TLC метода, както е описано по-долу.

#### Използване на загряващ блок:

1. При приготвянето трябва да се носят водонепропускливи ръкавици. Махнете горната капачка на флакона от Технескан Сестамиби кита и почистете запушалката с тампон със спирт, за да дезинфектирате повърхността.
2. Поставете флакона в подходящ екраниращ контейнер с означени съответно дата и час на приготвяне, обем и активност.
3. С помощта на стерилна спринцовка със защита вземете асептично чист, стерилен, непирогенен разтвор на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) макс. 11,1 GBq в приблизително 3 ml. Не повече от 3 ml разтвор на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) се използва за максималната активност от 11,1 GBq.
4. Асептично добавете разтвора на натриев пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) във флакона в оловния контейнер. Без да изваждате иглата аспирирайте от газа над разтвора количество, равно на въведеното количество, за да се изравни налягането във флакона с атмосферното.
5. Силно разклатете флакона бързо нагоре-надолу 5 до 10 пъти.
6. Поставете флакона върху предварително загрятия до 120°C загряващ блок и инкубирайте в продължение на 10 минути. Загряващият блок трябва да е съобразен с размера на флакона, за да се осигури правилно предаване на топлината от загряващото устройство към съдържанието на флакона.
7. Махнете флакона от загряващия блок и го оставете да изстине до стайна температура.
8. Преди приложение огледайте разтвора за евентуално наличие на видими частици или промени в цвета.
9. При нужда е допустимо разреждане с 0,9 % разтвор на натриев хлорид.
10. Изтеглете продукта асептично със стерилна екранирана спринцовка. Използвайте го в рамките на десет (10) часа след приготвяне.
11. Преди да се приложи на пациент, трябва да се провери радиохимичната чистота по Radio TLC метода, както е описано по-долу.

**Забележка: винаги при нагряването на флакони, съдържащи радиоактивни материали, има опасност от спукването им и значително замърсяване.**

#### Контрола на качеството

##### **Radio-TLC метод за количествено определяне на Технеций ( $^{99m}\text{Tc}$ ) Сестамиби**

1. Оборудване и консумативи
  - 1.1 Плочка алуминиев оксид Baker-Flex, # 1 В-F, предварително отрязана до размери 2,5 cm x 7,5 cm.
  - 1.2 Етанол, > 95 %.
  - 1.3 Capintec или еквивалентен уред за измерване на радиоактивност в интервала 0,7 - 11,1GBq
  - 1.4 Спринцовка от 1 ml с игла 22 - 26 G.
  - 1.5 Малък реагентен контейнер с капак (достатъчна е мензура от 100 ml, покрита с Parafilm).
2. Процедура



- 2.1 Налейте достатъчно етанол в реактния контейнер (мензурата) до ниво 3 - 4 mm. Покрийте контейнера (мензурата) с Parafilm® и изчакайте около 10 минути да се стабилизира равновесието на парите.
- 2.2 Поставете 1 капка етанол с помощта на спринцовка от 1 ml и игла 22 - 26 G върху плочката алуминиев оксид TLC на 1,5 cm от долния ѝ край. **Не я оставяйте да изсъхне!**
- 2.3 Добавете една капка от разтвора от кита върху капката етанол. Оставете да изсъхнат. **Не нагривайте!**
- 2.4 Оставете мократа граница на разтворителя да стигне до 5,0 cm от мястото на капката.
- 2.5 Отрежете лентичката на 4,0 cm от долния ѝ край и измерете всяко парче с Вашия дозов калибратор.
- 2.6 Изчислете % радиохимична чистота като:  
$$\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ Sestamibi} = (\text{Активност на горния отрязък}) / (\text{Активност на двата отрязъка}) \times 100.$$
- 2.7 % ( $^{99m}\text{Tc}$ ) Sestamibi трябва да е  $\geq 94 \%$ ; в противен случай трябва да изхвърлите приготвения продукт.

**Забележка: Не използвайте материала ако радиохимичната му чистота е под 94 % !**