

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FID-MIBI 1mg kit pentru preparat radiofarmaceutic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare fiolă conține 1,00 mg tetrafluorborat [tetrakis (1 izocianură- 2-metoxi-2 metilpropil-) cupru (I)]
Un flacon conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu.

Radionuclidul nu este inclus în kit.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Kit pentru preparat radiofarmaceutic.

Pulbere liofilizată albă pentru soluție injectabilă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic. Recomandat adulților. Pentru copii și adolescenți, v. pct. 4.2.

După marcarea cu soluție de pertechnetat de sodiu (^{99m}Tc), soluția de tehneciu sestamibi (^{99m}Tc) obținută este recomandată pentru:

- Scintigrafia miocardică de perfuzie pentru detectarea și localizarea bolii arteriale coronariene (angină pectorală și infarct miocardic).
- Analizarea funcției ventriculare globale. Tehnică de prim pas pentru determinarea fracției de ejecție și/sau procedură SPECT de filtrare cu declanșare ECG pentru evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng, volumelor și mișcării regionale a peretelui).
- Scintimamografia pentru detectarea cancerului mamar suspectat, când mamografia este neconcludentă, inadecvată sau neclară.
- Localizarea țesutului paratiroidian hiperfuncțional la pacienții care suferă de o boală recurentă sau cronică, atât în cazurile de hiperparatiroidism primar, cât și în cele de hiperparatiroidism secundar, și la pacienții cu hiperparatiroidism primar programați pentru chirurgia inițială a glandelor paratiroide.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Acest medicament trebuie reconstituit înainte de a fi administrat pacientului. Flaconul este reconstituit cu o soluție de pertechnetat de sodiu (Tc-^{99m}) fără oxidanți, de maximum 11 GBq pentru injectare în 1 - 5 ml.

Pentru cea mai ridicată activitate de 11 GBq vor fi folosiți nu mai puțin de 5 ml. Puritatea radiochimică trebuie verificată înainte de administrarea la pacienți.

Adulți și vârstnici

Doza poate varia în funcție de caracteristicile camerei gamma și de modalitățile de reconstituire. Injectarea activităților mai mari decât NDR-urile locale (nivelurile de diagnostic de referință) trebuie să fie justificată.

Intervalul de activitate recomandat pentru administrarea intravenoasă în cazul unui pacient adult cu o greutate medie (70 kg) este pentru:

Diagnosticarea perfuziei coronariene reduse și a infarctului miocardic
400 - 900 MBq

Intervalul recomandat de activitate pentru diagnosticarea bolii cardiace ischemice conform ghidului de procedură european este:

- protocol de două zile 600 – 900 MBq/studiu;

- protocol de o zi 400 – 500 MBq pentru prima injecție, de trei ori mai mult pentru cea de-a doua injecție.

Nu trebuie administrat mai mult de un total de 2000 MBq pentru un protocol de o zi și 1800 MBq pentru un protocol de două zile. În cazul protocolului de o zi, cele două injecții (la stres și la repaus) trebuie efectuate la interval de cel puțin două ore, dar pot fi administrate în orice ordine. După injecția la stres, trebuie încurajate exercițiile pentru încă un minut (dacă este posibil).

Pentru diagnosticarea infarctului miocardic, o injecție la repaus este de obicei suficientă.

Pentru diagnosticarea bolii cardiace ischemice sunt necesare două injecții (la stres și la repaus) pentru a diferenția captarea miocardică redusă tranzitorie de cea persistentă.

Evaluarea funcției ventriculare global
600 - 800 MBq injectați în bolus.

Scintimamografie

700 - 1000 MBq injectați în bolus, de obicei în brațul opus leziunii.

Localizarea țesutului paratiroidian hiperfuncțional

200 - 700 MBq injectați în bolus. Activitatea tipică este în intervalul 500 – 700 MBq.

Doza poate varia în funcție de caracteristicile și modalitățile de reconstituire ale camerei gamma. Injectarea activităților mai mari decât NDR-urile locale (nivelurile de diagnostic de referință) trebuie argumentate.

Insuficiență renală

Este necesară analiza atentă a activității care urmează a fi administrată, fiindcă în cazul acestor pacienți este posibilă o expunere ridicată la radiații.

Insuficiență hepatică

În general, selectarea activității pentru pacienții cu o funcție hepatică redusă trebuie realizată cu precauție, pornind de obicei de la nivelul minim al intervalului de dozare.

Copii și adolescenți

Utilizarea în cazul copiilor și al adolescenților trebuie să fie analizată cu atenție, pe baza nevoilor clinice și analizând procentul de risc/benefici la acest grup de pacienți. Activitățile care vor fi administrate copiilor și adolescenților pot fi calculate conform recomandărilor din cardul pentru dozele pediatrie al Asociației Europene de Medicină Nucleară (AEMN); activitatea administrată copiilor și adolescenților poate fi calculată multiplicând o activitate de bază (cu scopul de a calcula) cu multiplii în funcție de greutate prezentați în tabelul de mai jos.

$A[\text{MBq}]_{\text{Administrat}} = \text{Activitate de bază} \times \text{Multiplu}$

Activitatea de bază ca agent pentru depistarea cancerului este de 63 MBq. Pentru imagistica cardiacă, activitățile de bază minime și maxime sunt 42 și respectiv 63 MBq, pentru protocolul de două zile de scanare cardiacă atât la repaus, cât și la stres. Pentru protocolul de o zi pentru imagistica cardiacă, activitatea de bază este 28 MBq la repaus și 84 MBq la stres.

Activitatea minimă pentru orice studiu de imagistică este 80 MBq.

Greutate [kg]	Multiplu	Greutate [kg]	Multiplu	Greutate [kg]	Multiplu
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

Mod de administrare

Pentru uz intravenos.

Din cauza riscului de deteriorare a țesutului, injectarea extravazală a acestui preparat radioactiv trebuie să fie strict evitată.

Precauții înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament trebuie reconstituit înainte de a fi administrat pacientului. Pentru indicații privind reconstituirea și controlul purității radiochimice a medicamentului înainte de administrare, v. pct. 12.

Pentru pregătirea pacientului, v. pct. 4.4.

Obținerea imaginii

Imagistica cardiacă

Imagistica trebuie să înceapă aproximativ după 30-60 de minute de la injectare pentru a permite clearance-ul hepatobiliar. Un interval mai lung poate fi necesar pentru imaginile la repaus și la stres generat exclusiv de vasodilatatoare, din cauza riscului de activitate ridicată cu tehneciul (99m Tc) subdiafragmatică. Nu există dovezi pentru modificări semnificative în concentrarea sau redistribuirea traserului miocardic, motiv pentru care este posibilă imagistica realizată într-un interval de până la 6 ore după injecție. Testul poate fi efectuat cu un protocol de o zi sau de două zile.

Este de preferat realizarea imaginii tomografice (SPECT) cu sau fără filtrare ECG.

Scintimamografie

Momentul optim pentru obținerea imagisticii pentru sân este la 5 – 10 minute după injecție, cu pacientul în poziție aplecată, cu sânii atârând liber.

Produsul este administrat în vena brațului controlateral sânelui suspectat a suferi anomalia. Dacă afecțiunea este bilaterală, este ideal ca injecția să fie administrată într-o venă dorsală a piciorului.

Cameră gamma convențională

În acest caz, pacientul trebuie re poziționat astfel încât sânul controlateral să fie liber pentru a obține astfel o imagine laterală a sa. Apoi poate fi obținută o imagine anterioară în poziție culcat pe spate, cu pacientul ținând brațele sub cap.

Detector dedicat imagisticii mamare

În cazul în care este utilizat un detector dedicat imagisticii mamare, trebuie urmat un protocol relevant specific echipamentului pentru a obține cea mai bună performanță imagistică posibilă.

Imagistica paratiroidiană

Obținerea de imagini ale paratiroidei depinde de protocolul ales. Studiile cele mai utilizate sunt fie tehnica substracției, fie cea cu dublă fază, care pot fi realizate împreună.

Pentru tehnica substracției, poate fi utilizată fie iodură de sodiu (^{123}I), fie pertechnetat de sodiu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) pentru imagistica glandei tiroidiene, deoarece aceste radiofarmaceutice sunt captate de țesutul tiroidian funcțional. Această imagine este obținută din imaginea tehnetiului sestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), iar țesutul paratiroidian hiperfuncțional rămâne vizibil după substracție.

Când se utilizează iodura de sodiu (^{123}I), se administrează oral 10 – 20 MBq. La patru ore de la administrare se pot obține imagini ale gâtului și toracelui. După obținerea imaginilor cu iodură de sodiu (^{123}I), se injectează 200 – 700 MBq de tehnetiul sestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) și la 10 minute după injectare se obțin imagini, în achiziție dublă, cu 2 vârfuri de energie gamma (140 keV pentru tehnetiul ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) și 159 keV pentru iodură (^{123}I)).

Când se utilizează pertechnetat de sodiu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), se injectează 40 – 150 MBq și 30 de minute mai târziu se obțin imagini ale gâtului și toracelui. Apoi, se injectează 200 – 700 MBq de tehnetiul sestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) și după 10 minute se obține un nou set de imagini.

Dacă se utilizează tehnica cu dublă fază, se injectează 400 – 700 MBq de tehnetiul sestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) și după 10 minute se obțin primele imagini ale gâtului și mediastinului. După o perioadă de evacuare de 1-2 ore, se efectuează din nou imagini ale gâtului și mediastinului.

Imaginile plane pot fi completate de imagini SPECT sau SPECT/CT timpurii și întârziate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În investigațiile cu scintigrafia miocardică în condiții de stres, trebuie ținut cont de contraindicațiile generale asociate cu inducerea stresului ergometric sau farmacologic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Potențial pentru hipersensibilitate sau reacții anafilactice

Dacă apar hipersensibilitate sau reacții anafilactice, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul intravenos, dacă este necesar. Pentru a acționa imediat în caz de urgență, medicamentele și echipamentul necesare, cum sunt tubul endotraheal și ventilatorul, trebuie să fie imediat disponibile.

Justificarea individuală a beneficiului/riscului

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie să fie justificată de beneficiul scontat. În fiecare caz, activitatea administrată trebuie să fie cât mai redusă, suficientă cât să producă rezultatul terapeutic necesar.

Insuficiență renală sau hepatică

Este necesară analizarea atentă a raportului beneficiu – risc în cazul acestor pacienți, fiindcă este posibilă o expunere mare la radiații (vezi punctul 4.2).

Copii și adolescenți

Pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți, vezi punctul 4.2.

Este necesară analizarea atentă a indicațiilor, fiindcă doza eficientă per MBq este mai ridicată decât cea pentru adulți (vezi punctul 11).

Pregătirea pacienților

Pacientul trebuie hidratat bine înainte de începerea examinării și încurajat să elimine cât mai des posibil în primele ore după examinare, pentru a reduce radiațiile.

Imagistica cardiacă

Dacă este posibil, pacienții trebuie să nu mănânce cel puțin patru ore înainte de test. Este recomandat ca pacienții să mănânce o mâncare slabă în grăsimi sau să bea un pahar sau două de lapte după fiecare injecție,

Înainte de realizarea imaginii. Astfel, clearance-ul hepatobiliar de tehneciū sestamibi (^{99m}Tc) se va face rapid, ceea ce are ca rezultat o activitate diminuată a ficatului în imagine.

Interpretarea imaginilor cu tehneciū sestamibi (^{99m}Tc)

Interpretarea scintimamografiei

Este posibil ca nu toate leziunile mamare mai mici de 1 cm în diametru să fie detectate prin scintimamografie, deoarece sensibilitatea tehneciūlui sestamibi (^{99m}Tc) la detectarea acestor leziuni este scăzută. Un rezultat negativ nu exclude cancerul mamar, mai ales în cazul leziunilor atât de mici.

După procedură

Contactul apropiat cu copii și femei gravide trebuie restricționat în timpul primelor 24 de ore după injecție.

Avertizări specifice

În investigațiile cu scintigrafie miocardică în condiții de stres, trebuie avute în vedere contraindicațiile și precauțiile generale asociate cu inducerea stresului ergometric sau farmacologic.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per flacon, fiind practic „fără sodiu”.

Pentru precauțiile referitoare la riscul de mediu, vezi punctul 6.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentele care afectează funcția miocardică și/sau fluxul sanguin pot cauza rezultate fals-negative în diagnosticarea bolilor coronariene arteriale. În special beta-blocanții și antagoniștii de calciu reduc consumul de oxigen, afectând astfel perfuzia, iar beta-blocanții inhibă creșterea ritmului cardiac și al tensiunii sangvine în condiții de stres. Din acest motiv, trebuie avut în vedere medicamentul însoțitor când sunt interpretate rezultatele examinării scintigrafice. Trebuie urmate recomandările ghidurilor privind testele de stres ergometric sau farmacologic.

Când este utilizată tehnica substrației pentru imagistica țesutului paratiroidian hiperfuncțional, utilizarea recentă a iodului ce conține medii de contrast radiologic, există posibilitatea ca medicamentele utilizate pentru tratarea hiper- sau hipotiroidismului sau a altor câteva medicamente să scadă calitatea imagisticii tiroidiene și chiar să facă substrația imposibilă. Pentru o listă completă a posibilelor interacțiuni între medicamente consultați RCP-ul iodurii de sodiu (^{123}I) sau a pertechnetatului de sodiu (^{99m}Tc).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunea au fost efectuate exclusiv pe adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei în perioada fertilă

Când se dorește administrarea unui radiofarmaceutic la o femeie în perioada fertilă, este important să se stabilească dacă femeia este sau nu gravidă. Orice femeie care prezintă absența unei menstruații trebuie considerată ca fiind gravidă până la proba contrarie. Dacă sunt dubii cu privire la existența sarcinii (absența menstruației sau ciclu foarte neregulat etc.), trebuie oferite pacientei tehnici alternative care nu folosesc radiația ionizantă (dacă sunt disponibile).

Sarcina

Procedurile cu radionuclide aplicate femeilor gravide implică doze de radiații și asupra fătului. Prin urmare, în timpul sarcinii trebuie efectuate numai investigațiile esențiale, când beneficiul estimat depășește cu mult riscul pentru mamă și de făt.

Alăptarea

Înainte de administrarea unui produs radioactiv unei mame care alăptează, trebuie evaluat dacă investigația poate fi amânată până la încetarea alăptării și dacă s-a ales cel mai potrivit radiofarmaceutic, ținând cont de secreția de activitate în laptele mamei.

Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea trebuie întreruptă timp de 24 de ore, iar laptele produs în această perioadă trebuie aruncat.
Contactul apropiat cu copiii trebuie restricționat în primele 24 de ore de la injecție.

Fertilitatea

Nu au fost realizate studii privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

FID-MIBI nu are efecte sau efecte neglijabile asupra capacității de a conduce și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Tabelul următor prezintă cum sunt definite frecvențele prezentate în această secțiune:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente (de la $\geq 1/100$ până la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$)

Rare (de la $\geq 1/10.000$ până la $< 1/1.000$)

Foarte rare ($< 1/10.000$)

Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacții de hipersensibilitate severă cum ar fi dispnee, hipotensiune, bradicardie și vomă (de obicei în primele două ore de la administrare), angioedem. Alte reacții de hipersensibilitate (reacții alergice la nivelul pielii și mucoaselor cu exanteme (prurit, urticarie, edem), vasodilatare).

Foarte rare: Alte reacții de hipersensibilitate au fost descrise la pacienții cu predispoziție.

Tulburări ale sistemului nervos

Neobișnuite: Durere de cap

Rare: Convulsii (la scurt timp după administrare), sincopă.

Tulburări cardiace

Neobișnuite: Durere în piept/angină pectorală, ECG anormal.

Rare: Aritmie.

Tulburări gastrointestinale

Neobișnuite: Greăță

Rare: Durere abdominală.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: Reacții locale la locul injecției, hipoestezie și parestezie, hiperemie

Necunoscut: Eritem multiform.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Imediat după injecție pot fi observate un gust metalic sau amar, parțial în combinație cu senzația de gură uscată și o modificare a senzației olfactive.

Rare: Febră, oboseală, amețală, dureri pasagere de tip artritic, dispepsie.

Alte tulburări

Expunerea la radiații ionizante este legată de inducerea cancerului și de un potențial de dezvoltare a afecțiunilor ereditare. Deoarece doza eficientă este de 16,4 mSv la administrarea activității maxime recomandate de 2000 MBq (500 la repaus și 1500 MBq la stres) pentru protocolul de 1 zi, este de așteptat ca aceste reacții adverse să aibă probabilitate mică de apariție.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

În eventualitatea administrării unei supradoze de radiații de tehnexiu sestamibi (^{99m}Tc), doza absorbită de către pacient poate fi redusă, acolo unde este posibil, prin creșterea eliminării radionuclidului din corp prin micțiune și defecare. Poate fi utilă estimarea dozei efective care a fost aplicate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse radiofarmaceutice pentru diagnostic, compuși cu tehnexiu (^{99m}Tc).
Codul ATC: V09GA01

Efecte farmacodinamice

La concentrațiile chimice utilizate pentru testele diagnostice, soluția de tehnexiu sestamibil (^{99m}Tc) nu pare să aibă nici un fel de activitate farmacodinamică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După reconstituirea cu pertechetat de sodiu (^{99m}Tc), se formează următorul complex tehnexiu sestamibi (^{99m}Tc):



Biodistribuție

Tehnexiul sestamibi (^{99m}Tc) din sânge este distribuit rapid în țesut: la 5 minute după injecție, doar aproximativ 8% din doza injectată rămâne în masa de sânge. În distribuția fiziologică, concentrații evidente de tehnexiu sestamibi (^{99m}Tc) se pot observa în mai multe organe. În special, captarea normală a traserului este evident în glandele salivare, tiroidă, miocard, ficat, vezică biliară, intestinal subțire și cel gros, rinichi, vezica urinară, plexurile coroide și mușchii scheletici, ocazional în mameloane. O captare omogenă slabă la nivelul sânelui sau al axilei este normală.

Scintigrafia perfuziei miocardice

Tehnexiu sestamibi (^{99m}Tc) este un complex cationic care se difuzează pasiv prin capilare și membrana celulară. În interiorul celulei, este localizată în mitocondrii, unde este prinsă, iar retenția se bazează pe mitocondrii intacte, reflectând miocite viabile. După injecția intravenoasă, este distribuit în miocard în funcție de perfuzia miocardică și de viabilitate. Captarea miocardică, dependentă de fluxul coronarian, este de 1,5% din doza injectată la stres și de 1,2% din doza injectată la repaus. Totuși, celulele ireversibil distruse nu captează tehnexiu sestamibi (^{99m}Tc). Nivelul extragerii miocardice este redus de hipoxie. Aceasta are o redistribuire foarte redusă, așa că este nevoie de injecții separate pentru studiile la stres și la repaus.

Scintimamografie

Absorbția tisulară de tehnexiu sestamibil (^{99m}Tc) depinde în special de vascularizarea care este în general crescută în țesutul tumoral. Tehnexiu sestamibi (^{99m}Tc) se acumulează în diferite neoplasme și îndeosebi în mitocondrii. Captarea sa este legată de metabolismul intensificat dependent energetic și de proliferarea celulară. Acumularea sa celulară este redusă când proteinele cu multihidrorezistență sunt supraexprimate.

Imagistica paratiroidiană a țesutului hiperfuncțional

Technețiu sestamibi (^{99m}Tc) se localizează în țesutul paratiroidian și în cel tiroidian funcțional, dar de obicei este evacuat mai rapid din țesutul tiroidian normal decât din țesutul paratiroidian anormal.

Eliminare

Eliminarea tehneciului sestamibi (^{99m}Tc) are loc cel mai adesea prin rinichi și sistemul hepatobiliar. Activitatea tehneciului sestamibi (^{99m}Tc) din vezica biliară apare în intestin într-o oră de la injecție. Aproximativ 27% din doza injectată este evacuată prin eliminare renală după 24 de ore și aproximativ 33% din doza injectată este eliminată prin fecale în 48 de ore. Farmacocinetica la pacienții cu afecțiuni renale sau hepatice nu a fost definită.

Perioadă de înjumătățire

Perioada de înjumătățire biologică miocardică a tehneciului sestamibi (^{99m}Tc) este de aproximativ 7 ore la repaus și stres. Perioada efectivă de înjumătățire (care include perioadele de înjumătățire biologică și fizică) este de aproximativ 3 ore pentru inimă și de aproximativ 30 de minute pentru ficat.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate intravenoasă acută la șoareci, șobolani și câini, cea mai mică doză de kit reconstituit care s-a soldat cu decese a fost de 7 mg/kg (exprimată sub formă de conținut Cu (MIBI)4 BF4) la șobolanii femelă. Acest lucru corespunde cu de 500 de ori doza maximă umană (DMU) de 0,014 mg/kg pentru adulți (70 kg). Nici câinii și nici șobolanii nu au prezentat efecte legate de tratament la doze de kit reconstituit de 0,42 mg/kg (de 30 de ori DMU) și de 0,07 mg/kg (de 5 ori DMU) respectiv, timp de 28 zile. La administrarea repetată a dozei, primele simptome de toxicitate au apărut în timpul administrării unei doze de 150 de ori mai mare decât doza zilnică, timp de 28 de zile. Administrarea extravazală la animale a demonstrat inflamație acută cu edem și hemoragii la locul injectării.

Studii referitoare la toxicitate reproductivă nu au fost realizate.

Cu (MIBI)4 BF4 nu a prezentat activitate genotoxică la testele Ames, CHO/HPRT și SCE (schimbul cromatidei soră). La concentrații citotoxice, o creștere a aberației cromozomiale a fost observată la testul limfocitei umane in vitro. Nu a fost înregistrată activitate genotoxică la testul micronucleului in vivo la șoareci, la 9 mg/kg. Nu au fost realizate studii care să evalueze potențialul carcinogen al kitului radiofarmaceutic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură stanoasă dihidrat
Clorhidrat de cisteină monohidrat
Citrăt de sodiu
Manitol

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie combinat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate în secțiunea 12.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

După marcarea radioactivă, 12 ore. După marcarea radioactivă, nu depozitați la temperaturi peste 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C- 8°C).

În timpul transportului (nu mai mult de 14 zile) se poate păstra la temperaturi până la 40°C
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, v. secțiunea 6.3.
Păstrarea produsului radiofarmaceutic trebuie să fie în conformitate cu reglementările naționale pentru materialele radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de 10 ml sigilate cu sigilate cu dop din cauciuc clorobutil și capac sertizat din aluminiu.
Flacoanele sunt ambalate în cutii de carton, fiind disponibile în cutii cu 3 sau 6 flacoane.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Atenționări generale

Produsele radiofarmaceutice trebuie recepționate, utilizate și administrate numai de personalul autorizat, în condițiile clinice corespunzătoare. Recepția, depozitarea, utilizarea, transferul și eliminarea lor trebuie să respecte reglementările și/sau licențele corespunzătoare furnizate de instituția oficială competentă.
Produsele radiofarmaceutice trebuie preparate în așa fel încât să satisfacă atât siguranța privind radiațiile, cât și cerințele referitoare la calitatea farmaceutică. Trebuie luate precauțiile aseptice necesare pentru protecția față de iradiere în conformitate cu reglementările naționale. Conținutul flaconului este destinat exclusiv preparării tehneciului sestamibi (99mTc) și nu se va administra direct pacientului, înainte de a efectua mai întâi procedura de preparare.

Pentru instrucțiuni cu privire la prepararea dinainte a medicamentului înainte de administrare v. secțiunea 12.
Dacă în orice moment al preparării, integritatea flaconului este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.
Procedurile de administrare trebuie efectuate în așa fel încât să reducă la minimum riscul de contaminare a medicamentului și de iradiere a personalului. Este obligatorie protecția adecvată.

Conținutul kitului înainte de preparare nu este radioactiv. Totuși, după adăugarea pertechnetatului de sodiu (99mTc), trebuie asigurată protecția preparatului final.

Administrarea de produse radiofarmaceutice produce riscuri pentru celelalte persoane, din cauza iradierii externe sau contaminării rezultate din reziduuri de urină, vărsături sau alte fluide biologice. De aceea, trebuie luate precauțiile pentru protecția față de iradiere în conformitate cu reglementările naționale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FIDELIO FARM SRL
Calea Cîsnădiei nr.56 Sibiu
România
Tel: 0728288811
Fax: 0269 220116
Email: office@fideliofarm.ro

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10949/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2018

11. DOZIMETRIE

Technețiu (^{99m}Tc) este produs prin intermediul unui generator ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) și se dezintegrează prin emisie de radiații gamma cu o energie medie de 140keV și o perioadă de înjumătățire de 6,02 ore în technețiu (^{99}Tc) care, din punct de vedere al perioadei sale lungi de înjumătățire de $2,13 \times 10^5$ ani, poate fi considerat cvasistabil.

Datele enumerate mai jos provin din ICRP 80 și sunt calculate în funcție de următoarele presupuneri: după injecția intravenoasă, substanța este purificată rapid din sânge și absorbită în special în țesut muscular (inclusiv inimă), ficat și rinichi, o cantitate mai mică fiind absorbită în glandele salivare și tiroidă. Când substanța este injectată în asociere cu un test de stres, se observă o creștere considerabilă a captării în inimă și mușchii scheletici, ceea ce corespunde unei captări mai mici în toate celelalte organe și țesuturi. Substanța este excretată de ficat și rinichi în proporție de 75% și respectiv 25%.

Organ	Doza absorbită per unitate de activitate administrată (mGy/MBq) (Subiect în repaus)				
	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an
Glande suprarenale	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Vezica urinară	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Suprafețe osoase	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Creier	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Sâni	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Vezica biliară	0,039	0,045	0,058	0,100	0,320
Tractul GI:					
Stomac					
Intestin subțire	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Colon	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
(Intestinul gros distal)	0,024	0,031	0,050	0,079	0,115
(Intestinul gros proximal)	0,027	0,035	0,057	0,089	0,170
Inimă					
Rinichi	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Ficat	0,036	0,043	0,059	0,085	0,150
Plămâni	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Mușchi	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Esofag					
Ovare	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Pancreas	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Măduvă hematogenă	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Glande salivare	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Piele	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Splină					
Testicule	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Timus	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Glanda tiroidă	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023

Uter	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Restul organelor					
Doza eficace	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
[mSv/MBq]					
	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organ	Doza absorbită per unitate de activitate administrată (mGy/MBq) (Activitate fizică)				
	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an
Glande suprarenale	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Vezica urinară	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Suprafețe osoase	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Creier					
Sâni	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Vezica biliară	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Tractul GI:	0,033	0,038	0,049	0,086	0,260
Stomac					
Intestin subțire	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Colon	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
(Intestinul gros distal)	0,019	0,025	0,041	0,064	0,120
(Intestinul gros proximal)	0,022	0,028	0,046	0,072	0,130)
	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Inimă					
Rinichi	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Ficat	0,026	0,032	0,044	0,063	0,110
Plămâni	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Mușchi	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Esofag					
Ovare	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Pancreas	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Măduvă hematogenă	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Glande salivare	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Piele	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Splină					
Testicule	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Timus	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Glanda tiroidă	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Uter	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Restul organelor					
Doza eficace	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
[mSv/MBq]					
	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Doza eficace a fost calculată pentru o frecvență de evacuare de 3,5 ore la adulți.

Imagistică cardiacă

Doza eficace ce rezultă din administrarea activității maxime recomandate de 2.000 MBq de tehneciū sestamibi (^{99m}Tc) pentru un adult cu greutatea de 70 kg este de aproximativ 16,4mSv, dacā se implementeazā protocolul de 1 zi cu administrarea a 500 MBq la repaus și 1.500 MBq la activitate fizicā. Pentru aceastā activitate administratā de 2.000 MBq, doza tipicā de radiații cātre organul vizat (inima) este de 14 mGy și dozele tipice de radiații cātre organele critice (vezicā biliarā, rinichi și intestinul gros proximal) sunt 69, 57 și respectiv 46,5 mGy.

Doza eficace care rezultā din administrarea activității maxime recomandate de 1.800 MBq (900 MBq la repaus și 900 MBq la activitate fizicā) de tehneciū sestamibi (^{99m}Tc) pentru protocolul de 2 zile, pentru un adult de 70 kg, este de aproximativ 15,2 mSv. Pentru aceastā activitate administratā de 1.800 MBq, doza tipicā de radiații cātre organul vizat (inima) este de 12,2 mGy și dozele tipice de radiații cātre organele critice (vezicā biliarā, rinichi și intestinul gros proximal) sunt 64,8, 55,8 și respectiv 44,1 mGy.

Scintimamografie

Doza eficace care rezultā din administrarea activității maxime recomandate de 1.000 MBq de tehneciū sestamibi (^{99m}Tc) pentru un adult de 70 kg este de aproximativ 9 mSv. Pentru o activitate administratā de 1.000 MBq, doza tipicā de radiații cātre organul vizat (sān) este de 3,8 mGy și dozele tipice de radiații cātre organele critice (vezicā biliarā, rinichi și intestinul gros proximal) sunt 39, 36 și respectiv 27 mGy

Imagisticā paratiroidianā

Doza eficace care rezultā din administrarea activității maxime recomandate de 700 MBq de tehneciū sestamibi (^{99m}Tc) pentru un adult de 70 kg, este de aproximativ 6,3 mSv. Pentru o activitate administratā de 700 MBq, doza tipicā de radiații cātre organul vizat (tiroidā) este de 12,2 mGy și dozele tipice de radiații cātre organele critice (vezicā biliarā, rinichi și intestinul gros proximal) sunt 27,3, 25,2 și respectiv 18,9 mGy

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Extragerea trebuie efectuatā în condiții aseptice. Flacoanele nu trebuie deschise înainte de dezinfectarea dopului, soluția trebuie extrasā prin dop folosind o seringā cu dozā unicā, dotatā cu protecție și ac steril de unicā folosință sau cu un sistem automat autorizat de aplicare. Dacā integritatea flaconului este compromisā, produsul nu trebuie folosit.

Instrucțiuni pentru prepararea tehneciului sestamibi (^{99m}Tc)

A. Procedura de fierbere:

Prepararea tehneciului sestamibi Tc-99m trebuie efectuatā respectānd urmātoarea procedurā aseptice:

- 1 Este necesar ca în timpul procedurii de preparare să purtați mānuși impermeabile.
- 2 Așezați flaconul într-un scut de plumb pentru radiații, etichetat adecvat cu data și ora preparării, volumul și activitatea.
- 3 Cu ajutorul unei seringi sterile cu protecție de plumb, (strāpungānd dopul de cauciuc) introduceți 1-5 ml eluat de soluție de pertechnetat de sodiu (Tc-99m) cu radioactivitate de maximum 11GBq (sau volumul eluatului cu radioactivitatea doritā, ajustat cu soluție salinā fiziologicā) într-un flacon din protecția de plumb. Se vor folosi cel puțin 5 ml de soluție de pertechnetat de sodiu (Tc-99m) pentru activitatea maximā de 11 GBq.
- 4 Fără să scoateți acul, extrageți un volum egal cu spațiul gol pentru a păstra presiunea atmosfericā în flacon.
- 5 Agitați conținutul flaconului pānā la dizolvare completā (aproximativ 1 min.).
- 6 Scoateți flaconul din protecția de plumb și așezați-l **în picioare** într-o baie de apā la temperatura de fierbere, cu protecție adecvatā, așa încāt în timpul fierberii să nu existe contact între apa care fierbe și capacul de aluminiu, și fierbeți timp de 10-12 minute. Cronometrarea celor 10-12 minute începe imediat cānd apa **începe să fiarbă** din nou.

Notă: Flaconul trebuie să rămână în picioare în timpul etapei de fierbere. Utilizați o baie de apă în care dopul va fi deasupra nivelului apei.

- 7 Scoateți flaconul din baia de apă, așezați-l într-un recipient de plumb și lăsați-l să se răcească timp de 15 minute.
- 8 Înainte de administrare, examinați vizual absența particulelor și a decolorării.
- 9 Extrageți în mod aseptice conținutul utilizând o seringă sterilă cu protecție. Utilizați în termen de 12 (douăsprezece) ore de la preparare.
- 10 Purity radiochimică trebuie verificată înainte de a administra medicamentul pacientului, în conformitate cu metoda Radio TLC, conform indicațiilor de mai jos.

Notă: Posibilitatea de crăpare sau contaminare semnificativă există ori de câte ori flacoanele cu material radioactiv sunt încălzite.

B. Procedura de termociclare:

Prepararea tehneciului sestamibi Tc-99m trebuie efectuată în conformitate cu următoarea procedură aseptice:

- 1 Este necesar ca în timpul procedurii de preparare să purtați mănuși impermeabile.
- 2 Așezați flaconul într-un scut de plumb pentru radiații, etichetat adecvat cu data și ora preparării, volumul și activitatea.
- 3 Cu ajutorul unei seringi sterile cu protecție de plumb, (străpungând dopul de cauciuc) introduceți 1-5 ml eluat de soluție de pertechnetate de sodiu (Tc-99m) cu radioactivitate de maximum 11GBq (sau volumul eluatului cu radioactivitatea dorită, ajustat cu soluție salină fiziologică) într-un flacon din protecția de plumb. Se vor folosi cel puțin 5 ml de soluție de pertechnetate de sodiu (Tc-99m) pentru activitatea maximă de 11 GBq.
- 4 Fără să scoateți acul, extrageți un volum egal cu spațiul gol pentru a păstra presiunea atmosferică în flacon.
- 5 Agitați conținutul flaconului până la dizolvare completă (aproximativ 1 min.).
- 6 Așezați protecția în suportul pentru probe. În timp ce apăsați ușor, rotiți pe sfert protecția pentru a vă asigura că protecția este ferm fixată în spațiul pentru probe.
- 7 Apăsați butonul de pornire pentru a începe programul (termociclorul încălzește și răcește automat flaconul și conținutul acestuia). Pentru mai multe detalii, citiți Manualul de instrucțiuni.
Înainte de administrare, examinați vizual absența particulelor și a decolorării.
- 8 Extrageți în mod aseptice conținutul utilizând o seringă sterilă cu protecție. Utilizați în termen de 12 (douăsprezece) ore de la preparare.
- 9 Purity radiochimică trebuie verificată înainte de a administra medicamentul pacientului, în conformitate cu metoda Radio TLC, conform indicațiilor de mai jos.

Controlul calității

Metoda Radio-TLC pentru cuantificarea tehneciului sestamibi Tc-99m

1. Materiale

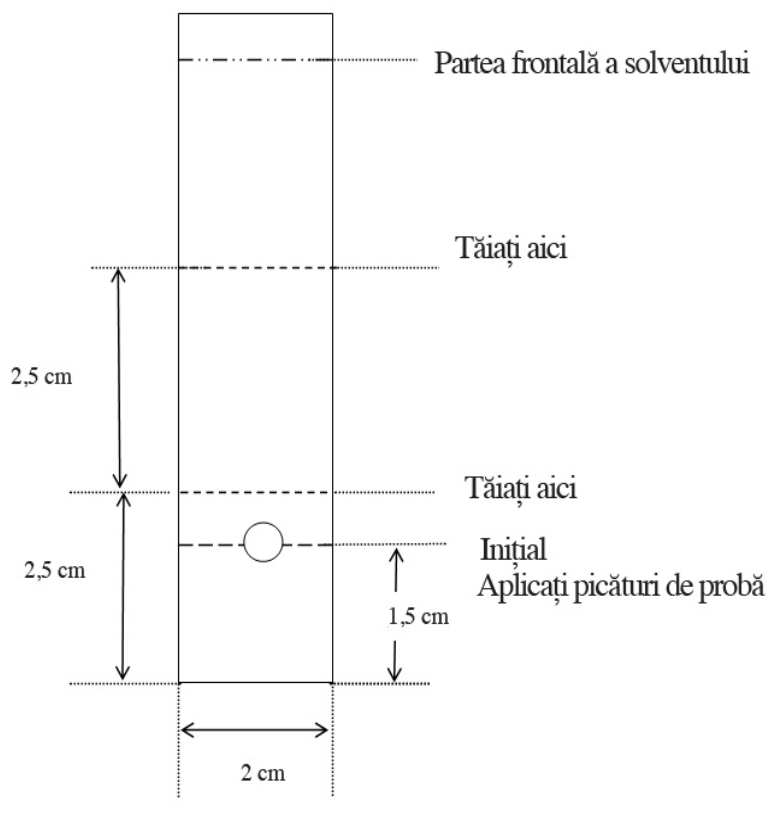
- 1.1 Oxid neutru de aluminiu, tip T pe placă din folie de aluminiu (MERCK cat. no. 5551)
- 1.2 Etanol > 95%.
- 1.3 Detector de radiații adecvat
- 1.4 Cameră mică pentru cromatografie.

2. Procedură

- 2.1 Așezați 2-5 μ l din soluția examinată pe banda cu lungimea de 8 cm și lățimea de 2 cm, pe linia de start, la distanța de 1,5 cm de capătul inferior.
- 2.2 Așezați banda în camera de cromatografie care conține un strat cu înălțimea de aproximativ 1 cm de etanol pur.
- 2.3 Developați cromatograma la distanța de 6 cm față de linia de start (timp de aproximativ 10 min.).

- 2.4 Uscăți banda în aer, după ce o scoateți din cameră.
- 2.5 Determinați distribuția activității pe bandă utilizând scanarea cromatogramei cu un instrumentul adecvat de măsurare a radioactivității sau tăiați banda așa cum este ilustrat mai jos (trei bucăți) și măsurați fiecare bucată cu instrumentul adecvat de măsurare.
- 2.6 Identificați petele de radioactivitate cu valoarea lor Rf:
 - forme reduse și/sau hidrolizate de Tc-99m rămând pe linia de start Rf = 0,0 -0,1
 - pertechnetatul $^{99m}\text{TcO}_4^-$ liber, nelegat migrează cu solventul Rf = 0,4-0,7
 - Tc-99m sestamibi migrează cu partea frontală a solventului Rf =0,8 – 1,0
- 2.7 Calculați procentul purității radiochimice astfel:
 $\% \text{tehnethiu sestamibi (Tc-99m)} = \text{Activitatea părții superioare (Rf=0,8-1,0)}/\text{suma Activității tuturor părților și înmulțit cu 100}$
- 2.8 procentul de tehnethiu sestamibi (Tc-99m) trebuie să fie de 94%; în caz contrar, preparatul trebuie eliminat.

Notă: Nu utilizați materialul dacă puritatea radiochimică este mai mică de 94%.



Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind materialele radioactive.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.