

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Technescan Sestamibi 1 mg trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține [Tetrakis(2-metoxi-2-metilpropil-1-izocianură)cupru(I)] tetrafluoroborat 1 mg. Radionuclidul nu face parte din trusă (kit).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Trusă (kit) pentru preparate radiofarmaceutice.

Granule sau pulbere de culoare albă sau aproape albă.

A se reconstitui cu soluție injectabilă de pertehnetat (^{99m}Tc) de sodiu.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic. Este indicat la adulți. Pentru copii și adolescenți vezi pct. 4.2.

După marcarea radioactivă cu soluție de pertehnetat de sodiu (^{99m}Tc), soluția de tehnețiu (^{99m}Tc) sestamibi obținută este indicată pentru:

- scintigrafia de perfuzie miocardică pentru detectarea și localizarea unei coronaropatii (angină pectorală și infarct miocardic)
- evaluarea funcției ventriculare globale
Tehnică de primă etapă pentru determinarea fracției de ejecție și/sau SPECT sincronizată cu ECG pentru evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng, volumelor și mobilității regionale a peretelui
- scintimamografie pentru detectarea cancerului mamar suspectat când mamografia este echivocă, inadecvată sau nedefinită.
- localizarea țesutului paratiroidian hiperfuncțional la pacienți cu boală recurentă sau persistentă în hiperparatiroidismul primar și secundar, precum și la pacienți cu hiperparatiroidism primar programați pentru intervenția chirurgicală inițială la nivelul glandelor paratiroide.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și vârstnici

Dozele pot varia în funcție de caracteristicile camerei gamma și de modalitățile de reconstrucție. Injectarea unor radioactivități mai mari decât VDR (Valorile diagnostice de referință) locale trebuie justificată.

Intervalul de radioactivitate recomandat pentru administrarea intravenoasă la un pacient adult cu greutate medie (70 kg) este pentru:

Diagnosticarea perfuziei coronariene reduse și a infarctului miocardic

400 – 900 MBq

Intervalul de radioactivitate, recomandat pentru diagnosticul cardiopatiei ischemice, conform normelor procedurale europene, este:

- Protocolul de două zile: 600 – 900 MBq/studiu
- Protocolul de o zi: 400 – 500 MBq pentru prima injecție, de trei ori mai mult pentru a doua injecție.

Nu trebuie să se administreze mai mult de 2000 MBq pentru protocolul de o zi și mai mult de 1800 MBq pentru protocolul de două zile. Pentru protocolul de o zi, cele două injecții (la efort și în condiții de repaus) trebuie efectuate la interval de cel puțin **două ore**, dar pot fi efectuate în orice ordine. După injectarea în condiții de efort, trebuie recomandată activitate fizică timp de încă un minut (dacă este posibil).

Pentru diagnosticul infarctului miocardic este, de obicei, suficientă o singură injecție, în condiții de repaus.

Pentru diagnosticul cardiopatiei ischemice sunt necesare două injecții (în condiții de efort și în condiții de repaus), pentru a diferenția captarea miocardică redusă tranzitorie, de cea persistentă.

Evaluarea funcției ventriculare globale

600 - 800 MBq injectată în bolus.

Scintimamografie

700 - 1000 MBq injectată în bolus, de obicei, în brațul de partea opusă leziunii.

Localizarea țesutului paratiroidian hiperfuncțional

200 – 700 MBq injectată în bolus. Radioactivitatea tipică este cuprinsă în intervalul 500 - 700 MBq.

Dozele pot varia în funcție de caracteristicile camerei gamma și de modalitățile de reconstrucție.

Injecția unor radioactivități mai mari decât VDR (Valorile diagnostice de referință) locale trebuie justificată.

Insuficiență renală

Radioactivitatea care urmează să fie administrată trebuie luată în considerare cu atenție, deoarece la acești pacienți este posibilă o expunere crescută la radiații.

Insuficiență hepatică

În general, selectarea radioactivității la pacienții cu funcție hepatică redusă trebuie efectuată cu precauție, de obicei începând cu valori situate la limita inferioară a intervalului de doze.

Copii și adolescenți

Utilizarea la copii și adolescenți trebuie luată în considerare cu atenție, în funcție de necesitățile clinice și evaluând raportul risc/beneficiu la acest grup de pacienți. Radioactivitatea care trebuie administrată la copii și adolescenți poate fi calculată conform recomandărilor cardului pentru doze pediatrie al Asociației Europene de Medicină Nucleară (AEMN), radioactivitatea administrată copiilor și adolescenților poate fi calculată multiplicând radioactivitatea de referință (în scop de calcul) cu multiplii dependenți de greutate prezentați în tabelul de mai jos.

R[MBq] administrată = radioactivitatea de referință × multiplu

Radioactivitatea de referință este de 63 MBq, ca agent de detectare a cancerului. Pentru explorarea imagistică cardiacă, valorile minimă și maximă ale radioactivității de referință sunt de 42 și respectiv 63 MBq pentru scanarea cardiacă din protocolul de două zile, în condiții de repaus și în condiții de efort. Pentru protocolul de explorare imagistică cardiacă de o zi, radioactivitatea de referință este de 28 MBq în condiții de repaus și 84 MBq în condiții de efort. Valoarea minimă a radioactivității pentru orice studiu imagistic este de 80 MBq.

| Greutate [kg] | Multiplu | Greutate | 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 administrare intravenoasă.

Din cauza posibilității apariției leziunilor tisulare, injectarea extravazală a preparatului radioactiv trebuie strict evitată.

Pentru administrare multidoză.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

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

Pentru pregătirea pacientului, vezi pct. 4.4.

Obținerea imaginilor

Explorarea imagistică cardiacă

Explorarea imagistică trebuie să înceapă după aproximativ 30-60 minute de la injectare, având în vedere clearance-ul hepatobiliar. O întârziere mai mare poate fi necesară pentru explorarea imagistică în repaus și în condiții de efort numai cu vasodilatatoare, din cauza riscului de radioactivitate subdiafragmatică mai mare a tehnețiului (^{99m}Tc). Nu există dovezi cu privire la modificări semnificative ale concentrației sau redistribuției traserului miocardic, prin urmare explorarea imagistică este posibilă timp de cel mult 6 ore după injectare. Testul poate fi efectuat într-un protocol de o zi sau de două zile.

De preferință, trebuie efectuată explorarea imagistică tomografică (SPECT), cu sau fără sincronizare ECG.

Scintimamografie

Explorarea imagistică mamară este inițiată, în mod optim, la 5 – 10 minute după injectare, cu pacienta în decubit ventral și cu sânii liberi, nesușinuți. Produsul se administrează într-o venă din brațul contralateral față de sânul cu anomalia suspectată. Dacă boala este bilaterală, injecția se administrează, în mod ideal, într-o venă dorsală de la nivelul piciorului.

Cameră gamma convențională

Pacienta trebuie ulterior re poziționată astfel încât sânul de partea opusă să fie liber, nesuținut și trebuie obținută imaginea laterală a acestuia. Ulterior se poate obține o imagine anterioară cu pacienta în supinație și cu brațele în spatele capului.

Detector dedicat explorării imagistice mamare

În cazul în care se utilizează un detector dedicat explorării imagistice mamare, trebuie respectat un protocol relevant, specific dispozitivului, pentru a obține cea mai bună performanță posibilă a explorării imagistice.

Explorarea imagistică paratiroidiană

Obținerea imaginilor paratiroidiene depinde de protocolul ales. Studiile imagistice cele mai utilizate sunt tehnica subtracției și/sau tehnica de fază duală, care pot fi efectuate împreună.

Pentru tehnica subtracției pot fi utilizate fie iodură (^{123}I) de sodiu, fie pertehnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodiu pentru explorarea imagistică a glandei tiroide, deoarece aceste preparate radiofarmaceutice sunt reținute de țesutul tiroidian funcțional. Această imagine este extrasă din imaginea obținută pe baza tehnețiului ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi, iar țesutul paratiroidian hiperfuncțional patologic rămâne vizibil după subtracție. Când se utilizează iodură (^{123}I) de sodiu, se administrează pe cale orală 10 până la 20 MBq. După patru ore de la administrare pot fi obținute imagini ale gâtului și toracelui. După obținerea de imagini cu utilizarea iodurii (^{123}I) de sodiu, se injectează 200 până la 700 MBq de tehnețiu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi și se obțin imagini la 10 minute de la injecție, prin preluare dublă, cu 2 niveluri maxime de energie gamma (140 keV pentru tehnețiu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) și 159 keV pentru iodură (^{123}I)). Când se utilizează pertehnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodiu, se injectează 40-150 MBq și se obțin imagini ale gâtului și toracelui după 30 minute. Apoi se injectează 200 până la 700 MBq de tehnețiu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi și se obține a doua preluare a imaginilor după 10 minute.

Dacă se utilizează tehnica de fază duală, se injectează 400 până la 700 MBq de tehnețiu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi, iar primele imagini ale gâtului și mediastinului se obțin după 10 minute. După o perioadă de decolorare de 1 - 2 ore, se efectuează din nou explorarea imagistică a gâtului și mediastinului.

Imaginile planare pot fi completate prin efectuarea precoce sau tardivă a SPECT sau SPECT/CT.

4.3 Contraindicații

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

În investigațiile privind scintigrafia miocardică în condiții de efort, trebuie luate în considerare contraindicațiile generale asociate cu inducerea stresului ergometric sau farmacologic.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Potențialul de reacții de hipersensibilitate sau anafilactice

Dacă apar reacții de hipersensibilitate sau anafilactice, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul pe cale intravenoasă. Pentru a facilita acțiunea imediată în caz de urgență, trebuie să fie imediat disponibile medicamentele și echipamentele necesare, cum sunt tubul endotraheal și aparatul de ventilație asistată.

Justificarea individuală beneficiu/risc

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie justificată pe baza beneficiului posibil. Radioactivitatea administrată trebuie să fie în fiecare caz cât mai mică, pe cât poate fi redusă în mod rezonabil, pentru a obține informațiile diagnostice necesare.

Insuficiență renală sau hepatică

Raportul beneficiu-risc trebuie luat în considerare cu atenție, deoarece la acești pacienți este posibilă o expunere crescută la radiații (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

Trebuie luată în considerare cu atenție această indicație, deoarece doza eficace per MBq este mai crescută decât la adulți (vezi pct. 11).

Pregătirea pacientului

Pacientul trebuie să fie bine hidratat înainte de începerea examinării și trebuie să i se recomande să urineze cât se poate de des în primele ore după examinare, pentru a reduce iradierea.

Explorarea imagistică cardiacă

Dacă este posibil, pacienții trebuie să nu consume alimente cu cel puțin patru ore înainte de efectuarea studiului imagistic. Se recomandă ca pacienții să consume o masă ușoară, cu conținut de grăsimi sau să bea un pahar sau două de lapte după fiecare injecție, înaintea explorării imagistice. Acest lucru va favoriza clearance-ul hepatobiliar rapid al tehneciului (^{99m}Tc) sestamibi, ceea ce determină o activitate hepatică mai redusă în cadrul imaginii.

Interpretarea imaginilor obținute cu ajutorul tehneciului (^{99m}Tc) sestamibi

Interpretarea scintimamografiei

Nu toate leziunile mamare cu diametrul mai mic de 1 cm pot fi detectate prin scintimamografie, deoarece sensibilitatea tehneciului (^{99m}Tc) sestamibi pentru detectarea acestor leziuni este mică. O examinare negativă nu exclude cancerul mamar, mai ales în cazul acestor leziuni mici.

După procedură

În primele 24 ore după injecție trebuie limitat contactul apropiat cu sugarii și femeile gravide.

Atenționări specifice

În investigațiile privind scintigrafia miocardică în condiții de efort, trebuie luate în considerare contraindicațiile și precauțiile generale asociate cu inducerea stresului ergometric sau farmacologic.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru precauții privind pericolele pentru mediul înconjurător, vezi pct. 6.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicația cardiacă

Medicamentele care afectează funcția miocardică și/sau fluxul sanguin pot determina rezultate fals negative în diagnosticul bolii coronariene. În special beta-blocantele și antagoniștii de calciu reduc consumul de oxigen și astfel afectează perfuzia, iar beta-blocantele inhibă creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la efort. Din acest motiv, când se interpretează rezultatele examinării scintigrafice trebuie luate în considerare medicamentele administrate concomitent. Trebuie respectate recomandările privind îndrumările aplicabile cu privire la testele de inducere a stresului ergometric sau farmacologic.

Inhibitori ai pompei de protoni

Utilizarea inhibitorilor pompei de protoni s-a dovedit a fi semnificativ asociată cu absorbția peretelui gastric. Apropierea acestuia de peretele miocardic inferior poate duce fie la constatări fals-negative, fie fals-pozitive și, prin urmare, la un diagnostic inexact. Se recomandă o perioadă de întrerupere de cel puțin 3 zile.

Medicamente ce conțin iod

Când se utilizează tehnica de subtracție pentru explorarea imagistică a țesutului paratiroidian hiperfuncțional, este probabil ca utilizarea recentă a unor substanțe de contrast radiologic conținând iodură, a medicamentelor utilizate pentru tratarea hipertiroidismului sau hipotiroidismului sau a altor câteva medicamente să determine scăderea calității imaginilor tiroidiene și chiar să facă imposibilă

subtracția. Pentru lista completă a medicamentelor cu interacțiuni posibile consultați RCP pentru iodura (^{123}I) de sodiu sau pertehnetatul ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodiu.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Când se intenționează administrarea de preparate radiofarmaceutice la o femeie aflată la vârsta fertilă, este important să se determine dacă aceasta este sau nu gravidă. Orice femeie care nu a avut o menstruație, trebuie considerată gravidă până la proba contrarie. Dacă există îndoieli cu privire la o potențială sarcină (dacă femeia a avut o menstruație absentă, dacă ciclul menstrual este foarte neregulat, etc.), pacientei trebuie să îi fie oferite tehnici alternative, care nu utilizează radiație ionizantă (dacă există).

Sarcina

Procedurile cu radionuclizi efectuate la femei gravide implică și o doză de radiație asupra fătului. În timpul sarcinii trebuie efectuate numai investigațiile foarte importante, atunci când beneficiul posibil depășește cu mult riscul la care sunt expuși mama și fătul.

Alăptarea

Înainte de administrării medicamentelor radiofarmaceutice la femei care alăptează trebuie evaluat dacă există posibilitatea amânării administrării radionuclidului până când femeia încetează alăptarea și care este cea mai bună alegere posibilă a medicamentelor radiofarmaceutice, ținând cont de activitatea din laptele matern secretat. Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea trebuie întreruptă timp de 24 ore și laptele respectiv trebuie eliminat.

În primele 24 ore după injecție trebuie limitat contactul apropiat cu sugarii.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea.

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

Technescan Sestamibi nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următorul tabel prezintă modul în care sunt exprimate frecvențele la acest punct:

| |
|---|
| Foarte frecvente ($\geq 1/10$) |
| Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$) |
| Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$) |
| Rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$) |
| Foarte rare ($< 1/10000$) |
| Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile) |

Tulburări ale sistemului imunitar:

Rare: reacții de hipersensibilitate severe cum sunt dispnea, hipotensiunea arterială, bradicardia, astenia și vărsăturile (de obicei, în decurs de două ore de la administrare), angioedemul. Alte reacții de

hipersensibilitate (reacții alergice cutanate și reacții alergice la nivelul mucoaselor, însoțite de exantem (prurit, urticarie, edem), vasodilatație).

Foarte rare: s-au descris alte reacții de hipersensibilitate la pacienții predispuși.

Tulburări ale sistemului nervos:

Mai puțin frecvente: cefalee

Rare: convulsii (la scurt timp după administrare), sincopă

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: durere toracică/angină pectorală, trasee ECG anormale

Rare: aritmie

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: greață

Rare: durere abdominală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: reacții locale la nivelul locului de injectare, hipoestezie și parestezie, hiperemie facială.

Cu frecvență necunoscută : eritem polimorf.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: imediat după injectare se poate observa gust metalic sau amar, parțial asociat cu xerostomie și alterare a simțului mirosului.

Rare: febră, fatigabilitate, amețeli, durere tranzitorie de tip artritic, dispepsie.

Alte tulburări

Expunerea la radiații ionizante este legată de inducerea cancerului și de dezvoltarea posibilă a unor defecte ereditare. Deoarece doza efectivă este de 16,4 mSv când se administrează radioactivitatea maximă recomandată de 2000 MBq (500 în condiții de repaus și 1500 MBq în condiții de efort fizic) pentru un protocol de o zi, se preconizează că probabilitatea de apariție a acestor reacții adverse este redusă.

Raportarea reacțiilor adverse

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 din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj de radiații cu tehneciu (^{99m}Tc) sestamibi, doza absorbită de pacient trebuie redusă, dacă este posibil, prin creșterea eliminării radionuclidului din organism, prin micțiuni și defecații frecvente. Poate fi utilă estimarea dozei efective care a fost aplicată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

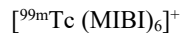
Grupa farmacoterapeutică: radiodiagnostice, compuși cu tehnéțiu (^{99m}Tc), codul ATC: V09GA01.

Efecte farmacodinamice

La concentrațiile chimice utilizate pentru examinările diagnostice, soluția de tehnéțiu (^{99m}Tc) sestamibi nu pare să prezinte activitate farmacodinamică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După reconstituirea cu pertehnetat (^{99m}Tc) de sodiu, se formează complexul următor de tehnéțiu (^{99m}Tc) sestamibi:



Unde: MIBI = 2-metoxi-izobutil-izonitril

Biodistributie

Tehnéțiu (^{99m}Tc) sestamibi se distribuie rapid din sânge în țesuturi: la 5 minute după injectare, numai aproximativ 8 % din doza injectată mai rămâne în fluxul sanguin. În cadrul distribuției fiziologice pot fi observate concentrații evidente de tehnéțiu (^{99m}Tc) sestamibi *in vivo* la nivelul mai multor organe. În special, captarea normală a traserului este evidentă la nivelul glandelor salivare, tiroidei, miocardului, ficatului, veziculei biliare, intestinului subțire și gros, rinichilor, plexurilor coroide și mușchilor scheletici, iar ocazional la nivelul mameloanelor. Captarea omogenă slabă la nivelul sânilor sau al axilelor este normală.

Scintigrafia perfuziei miocardice

Tehnéțiu (^{99m}Tc) sestamibi este un complex cationic care se difuzează pasiv la nivelul membranei capilare și celulare. În cadrul celulei este localizat în mitocondrii, unde este reținut, iar retenția se bazează pe mitocondriile intacte, reflectând miocitele viabile. După injectarea intravenoasă, acesta se distribuie la nivelul miocardului în funcție de perfuzia miocardică și viabilitate. Captarea la nivel miocardic, care este dependentă de fluxul coronarian, reprezintă 1,5% din doza injectată în condiții de efort fizic și 1,2% din doza injectată în condiții de repaus. Celulele cu leziuni ireversibile nu captează tehnéțiu (^{99m}Tc) sestamibi. Nivelul de extracție miocardică este redus prin hipoxie. Acesta are un nivel redus de redistribuire și, prin urmare, sunt necesare injecții separate pentru studiile de imagistică în condiții de efort și în condiții de repaus.

Scintimamografie

Captarea la nivelul țesuturilor a tehnéțului (^{99m}Tc) sestamibi depinde în principal de vascularizare, care este, în general, crescută la nivelul țesuturilor tumorale. Tehnéțiu (^{99m}Tc) sestamibi se acumulează la nivelul diferitelor neoplasme și, în cea mai mare măsură, la nivelul mitocondriilor. Captarea sa este legată de metabolizarea crescută, dependentă de energie și de proliferarea celulară. Acumularea sa celulară este redusă când sunt supraexprimate proteine de rezistență medicamentoasă multiplă.

Explorarea imagistică paratiroidiană a țesutului hiperfuncțional

Tehnéțiu (^{99m}Tc) sestamibi se localizează atât la nivelul țesutului paratiroidian, cât și al țesutului tiroidian funcțional, dar de obicei se elimină de la nivelul țesutului tiroidian normal mai rapid decât de la nivelul țesutului paratiroidian anormal.

Eliminare

Eliminarea tehnéțului (^{99m}Tc) sestamibi are loc în cea mai mare parte la nivelul rinichilor și al sistemului hepatobiliar.

Radioactivitatea tehnéțului (^{99m}Tc) sestamibi de la nivelul veziculei biliare apare în intestin în decurs de o oră de la injectare. Aproximativ 27% din doza injectată este eliminată pe cale renală după 24 ore și aproximativ 33% din doza injectată este eliminată prin materii fecale în decurs de 48 ore.

Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost caracterizată.

Timpul de înjumătățire plasmatică

Timpul de înjumătățire plasmatică miocardic biologic al tehnéțului (^{99m}Tc) sestamibi este de aproximativ 7 ore în condiții de repaus și de efort. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv (care

include timpul de înjumătățire plasmatică biologic și fizic) este de aproximativ 3 ore pentru inimă și de aproximativ 30 minute pentru ficat.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile privind toxicitatea intravenoasă acută la șoareci, șobolani și câini, cea mai mică doză din kit-ul Sestamibi reconstituit care a determinat orice caz de deces la femelele de șobolani a fost de 7 mg/kg (exprimat prin conținutul de Cu (MIBI)₄ BF₄). Aceasta corespunde unei doze de 500 ori mai mari decât doza maximă la om (DMO) de 0,014 mg/kg pentru adulți (70 kg). Nici șobolanii și nici câinii nu au prezentat efecte legate de tratament la doze ale kit-ului Sestamibi reconstituit de 0,42 mg/kg (de 30 ori DMO), respectiv 0,07 mg/kg (de 5 ori DMO), timp de 28 zile. La administrarea de doze repetate, primele simptome de toxicitate au apărut în timpul administrării unei doze zilnice de 150 ori mai mari, timp de 28 zile.

În cazul administrării la animale, extravazarea s-a manifestat prin inflamație acută cu edem și hemoragie la locul injectării.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Cu (MIBI)₄ BF₄ nu a demonstrat activitate genotoxică în testele Ames, OHC (ovar de hamster chinezesc)/HPRT și schimb de cromatide surori. În concentrații citotoxice, s-a observat o creștere a aberațiilor cromozomiale în testele pe limfocite umane, *in vitro*. Nu s-a observat activitate genotoxică *in vivo* în testul micronucleilor la șoarece, la doze de 9 mg/kg.

Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea potențialului carcinogen al trusei (kit-ului) radiofarmaceutic(e).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură stanoasă dihidrat
Clorhidrat de cisteină monohidrat
Citrát de sodiu
Manitol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 12.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După marcarea radioactivă: 10 ore. A nu se păstra la temperaturi peste 25°C, după marcarea radioactivă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se ține flacoanele în cutie pentru a fi protejate de lumină. Pentru condițiile de păstrare după marcarea radioactivă a medicamentului, vezi pct. 6.3.

Păstrarea preparatelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale privind materialele radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane multidoză din sticlă borosilică de tip I (Ph. Eur.), cu capacitatea de 10 ml, sigilate cu dop din cauciuc clorobutilic.

Mărimea ambalajului:
5 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Atenționări generale

Preparatele radiofarmaceutice trebuie să fie recepționate, utilizate și administrate numai de către persoane autorizate, în structuri clinice destinate acestui scop. Primirea, depozitarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestora sunt supuse reglementărilor și/sau autorizațiilor corespunzătoare ale organizațiilor oficiale competente.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie preparate într-un mod care să respecte atât siguranța cu privire la radiații, cât și reglementările privind calitatea farmaceutică. Sunt necesare precauții aseptice corespunzătoare.

Conținutul flaconului trebuie utilizat numai pentru prepararea tehniciului (^{99m}Tc) sestamibi și nu trebuie administrat direct pacientului înainte ca acesta să fie supus procedurii de pregătire.

Pentru instrucțiuni privind prepararea rapidă a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Dacă integritatea flaconului este compromisă în orice moment al pregătirii preparatului, acesta nu trebuie utilizat.

Procedurile de administrare trebuie efectuate într-un mod care să reducă la minimum riscul de contaminare a medicamentului și iradierea operatorilor. Ecranarea adecvată este obligatorie.

Conținutul trusei (kit-ului) înainte de preparare nu este radioactiv. Însă după adăugarea pertehnetatului (^{99m}Tc) de sodiu, trebuie menținută ecranarea adecvată a preparatului final.

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice creează riscuri pentru alte persoane, din cauza radiațiilor externe sau contaminării prin picături de urină, vărsături sau alte lichide biologice. Prin urmare, sunt necesare măsuri de precauție privind protecția împotriva radiațiilor, în conformitate cu reglementările naționale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 Le Petten
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5872/2013/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2008
 Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2021

11. DOZIMETRIE

Tehnețiul (^{99m}Tc) este produs prin intermediul unui generator ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) și se descompune, prin emisia de radiații gamma, cu o energie medie de 140 keV și un timp de înjumătățire de 6,02 ore, în tehnețiu (^{99m}Tc), care, având un timp de înjumătățire lung de $2,13 \times 10^5$ ani, poate fi considerat aproape stabil.

Datele enumerate mai jos provin de la ICRP 80 (Comisia internațională pentru protecția împotriva radiațiilor) și sunt calculate în conformitate cu următoarele premise: după injectarea intravenoasă, substanța este eliminată rapid din sânge și este captată predominant în țesuturile musculare (inclusiv inimă), ficat și rinichi cu o cantitate mai mică în glandele salivare și tiroidă. Când substanța este injectată în asociere cu testul în condiții de efort, există o creștere considerabilă a captării la nivelul inimii și al mușchilor scheletici, cu o captare corespunzătoare mai redusă la nivelul tuturor celorlalte organe și țesuturi. Substanța este excretată prin ficat și rinichi în procent de 75%, respectiv de 25%.

| Organ | Doza absorbită pe unitate de radioactivitate administrată (mGy/MBq) (subiectul în condiții de repaus) | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|-------|
| | Adult | 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 |
| Sân | 0,0038 | 0,0053 | 0,0071 | 0,011 | 0,020 |
| Vezicula biliară | 0,039 | 0,045 | 0,058 | 0,10 | 0,32 |
| Tractul gastro-intestinal: | | | | | |
| Stomac | 0,0065 | 0,0090 | 0,015 | 0,021 | 0,035 |
| Intestin subțire | 0,015 | 0,018 | 0,029 | 0,045 | 0,080 |
| Colon | 0,024 | 0,031 | 0,050 | 0,079 | 0,015 |
| Partea superioară a intestinului gros | 0,027 | 0,035 | 0,057 | 0,089 | 0,17 |
| Partea inferioară a intestinului gros | 0,019 | 0,025 | 0,041 | 0,065 | 0,12 |
| Inimă | 0,0063 | 0,0082 | 0,012 | 0,018 | 0,030 |
| Rinichi | 0,036 | 0,043 | 0,059 | 0,085 | 0,15 |
| Ficat | 0,011 | 0,014 | 0,021 | 0,030 | 0,052 |
| Plămâni | 0,0046 | 0,0064 | 0,0097 | 0,014 | 0,025 |
| Mușchi | 0,0029 | 0,0037 | 0,0054 | 0,0076 | 0,014 |
| Esofag | 0,0041 | 0,0057 | 0,0086 | 0,013 | 0,023 |
| Ovare | 0,0091 | 0,012 | 0,018 | 0,025 | 0,045 |
| Pancreas | 0,0077 | 0,010 | 0,016 | 0,024 | 0,039 |
| Măduva rosie | 0,0055 | 0,0071 | 0,011 | 0,030 | 0,044 |
| Glande salivare | 0,014 | 0,017 | 0,022 | 0,015 | 0,026 |
| Piele | 0,0031 | 0,0041 | 0,0064 | 0,0098 | 0,019 |
| Splină | 0,0065 | 0,0086 | 0,014 | 0,020 | 0,034 |
| Testicule | 0,0038 | 0,0050 | 0,0075 | 0,011 | 0,021 |
| Timus | 0,0041 | 0,0057 | 0,0086 | 0,013 | 0,023 |
| Tiroidă | 0,0053 | 0,0079 | 0,012 | 0,024 | 0,045 |

| Organ | Doza absorbită pe unitate de radioactivitate administrată (mGy/MBq) (subiectul în condiții de repaus) | | | | |
|-------------------------|--|--------|--------|--------|-------|
| | Adult | 15 ani | 10 ani | 5 ani | 1 an |
| Uter | 0,0078 | 0,010 | 0,015 | 0,022 | 0,038 |
| Celelalte organe | 0,0031 | 0,0039 | 0,0060 | 0,0088 | 0,016 |
| Doză efectivă (mSv/MBq) | 0,0090 | 0,012 | 0,018 | 0,028 | 0,053 |

| Organ | Doza absorbită pe unitate de radioactivitate administrată (mGy/MBq) (condiții de efort) | | | | |
|---------------------------------------|--|--------|--------|--------|--------|
| | Adult | 15 ani | 10 ani | 5 ani | 1 an |
| Glande suprarenale | 0,0066 | 0,0087 | 0,013 | 0,019 | 0,033 |
| Vezică urinară | 0,0098 | 0,013 | 0,017 | 0,021 | 0,038 |
| Suprafețe osoase | 0,0078 | 0,0097 | 0,014 | 0,020 | 0,036 |
| Creier | 0,0044 | 0,0060 | 0,0093 | 0,014 | 0,023 |
| Sân | 0,0034 | 0,0047 | 0,0062 | 0,0097 | 0,018 |
| Veziculă biliară | 0,033 | 0,038 | 0,049 | 0,086 | 0,26 |
| Tract gastro-intestinal: | | | | | |
| Stomac | 0,0059 | 0,0081 | 0,013 | 0,019 | 0,032 |
| Intestin subțire | 0,012 | 0,015 | 0,024 | 0,037 | 0,066 |
| Colon | 0,019 | 0,025 | 0,041 | 0,064 | 0,12 |
| Partea superioară a intestinului gros | 0,022 | 0,028 | 0,046 | 0,072 | 0,13 |
| Partea inferioară a intestinului gros | 0,016 | 0,021 | 0,034 | 0,053 | 0,099 |
| Inimă | 0,0072 | 0,0094 | 0,010 | 0,021 | 0,035 |
| Rinichi | 0,026 | 0,032 | 0,044 | 0,063 | 0,11 |
| Ficat | 0,0092 | 0,012 | 0,018 | 0,025 | 0,044 |
| Plămâni | 0,0044 | 0,0060 | 0,0087 | 0,013 | 0,023 |
| Mușchi | 0,0032 | 0,0041 | 0,0060 | 0,0090 | 0,017 |
| Esofag | 0,0040 | 0,0055 | 0,0080 | 0,012 | 0,023 |
| Ovare | 0,0081 | 0,011 | 0,015 | 0,023 | 0,040 |
| Pancreas | 0,0069 | 0,0091 | 0,014 | 0,021 | 0,035 |
| Măduva roșie | 0,0050 | 0,0064 | 0,0095 | 0,013 | 0,023 |
| Glande salivare | 0,0092 | 0,011 | 0,0015 | 0,0020 | 0,0029 |
| Piele | 0,0029 | 0,0037 | 0,0058 | 0,0090 | 0,017 |
| Splină | 0,0058 | 0,0076 | 0,012 | 0,017 | 0,030 |
| Testicule | 0,0037 | 0,0048 | 0,0071 | 0,011 | 0,020 |
| Timus | 0,0040 | 0,0055 | 0,0080 | 0,012 | 0,023 |
| Tiroidă | 0,0044 | 0,0064 | 0,0099 | 0,019 | 0,035 |
| Uter | 0,0072 | 0,0093 | 0,014 | 0,020 | 0,035 |
| Celelalte organe | 0,0033 | 0,0043 | 0,0064 | 0,0098 | 0,018 |
| Doză efectivă (mSv/MBq) | 0,0079 | 0,010 | 0,016 | 0,023 | 0,045 |

Doza efectivă pe unitatea de radioactivitate administrată a fost calculată conform unei frecvențe de eliminare de 3,5 ore la adulți.

Explorarea imagistică la nivel cardiac:

Doza efectivă care rezultă din administrarea unei radioactivități maxime recomandate de 2000 MBq tehneciū (^{99m}Tc) sestamibi pentru un adult cu o greutate de 70 kg este de aproximativ 16,4 mSv în cazul protocolului de o zi cu administrarea de 500 MBq în repaus și 1500 MBq în timpul efortului fizic.

Pentru această radioactivitate administrată de 2000 MBq doza tipică de radiații la nivelul inimii ca organ țintă este de 14 mGy și dozele tipice de radiație la nivelul organelor critice, vezica biliară, rinichii și partea superioară a intestinului gros sunt de 69, 57 și respectiv de 46,5 mGy.

Doza efectivă care rezultă din administrarea unei radioactivități maxime recomandate de 1800 MBq (900 MBq în repaus și 900 MBq la efort) tehneciū (^{99m}Tc) sestamibi pentru un protocol de două zile pentru un adult cu o greutate de 70 kg este de aproximativ 15,2 mSv.

Pentru această activitate administrată de 1800 MBq doza tipică de radiații la nivelul inimii ca organ țintă este de 12,2 mGy, iar dozele tipice de radiație la nivelul organelor critice, vezica biliară, rinichii și partea superioară a intestinului gros sunt de 64,8, 55,8 și respectiv 44,1 mGy.

Scintimamografia: Doza efectivă care rezultă din administrarea unei radioactivități maxime recomandate de 1000 MBq tehneciū (^{99m}Tc) sestamibi pentru un adult cu greutatea de 70 kg este de aproximativ 9 mSv.

Pentru o radioactivitate administrată de 1000 MBq, doza obișnuită de radiație la nivelul organului țintă sânul este de 3,8 mGy, iar doza obișnuită de radiație la nivelul organelor critice, vezica biliară, rinichii și partea superioară a intestinului gros este de 39, 36 și respectiv 27 mGy.

Explorarea imagistică paratiroidiană

Doza efectivă care rezultă din administrarea unei radioactivități maxime recomandate de 700 MBq tehneciū (^{99m}Tc) sestamibi pentru un adult cu greutatea de 70 kg este de aproximativ 6,3 mSv.

Pentru o radioactivitate administrată de 700 MBq, doza obișnuită de radiație la nivelul organului țintă tiroida este de 3,7 mGy, iar doza obișnuită de radiație la nivelul organelor critice vezica biliară, rinichii și partea superioară a intestinului gros este de 27,3, 25,2 și respectiv 18,9 mGy.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Extragerile trebuie efectuate în condiții aseptice. Flacoanele nu trebuie deschise înainte de dezinfectarea dopului, soluția trebuie extrasă prin dop, utilizând o seringă pentru o doză unică, cu ecran de protecție adecvat și cu un ac steril de unică folosință sau utilizând un sistem autorizat de aplicare automată.

Dacă integritatea flaconului este compromisă, produsul nu trebuie utilizat.

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

Procedura de fierbere:

Prepararea tehneciū (^{99m}Tc) sestamibi din trusa (kit-ul) Technescan Sestamibi trebuie efectuată conform procedurii aseptice următor. Încălzirea pentru preparare se poate efectua fie utilizând o baie de apă, fie într-un bloc de încălzire. Ambele metode sunt descrise mai jos:

Mod de preparare

Procedura de fierbere:

1. În timpul procedurii de preparare trebuie purtate mănuși impermeabile. Se îndepărtează capacul fără filet, detașabil al flaconului trusei Technescan Sestamibi și se tamponează partea superioară a închizătorii flaconului cu alcool, pentru a dezinfecta suprafața.
2. Se așează flaconul într-un ecran corespunzător de protecție împotriva radiațiilor, etichetat în mod adecvat cu data, ora preparării, volumul și radioactivitatea.
3. Utilizând o seringă sterilă ecranată, se obține în condiții aseptice o soluție de pertehnetat (^{99m}Tc) de sodiu sterilă, fără aditivi, apirogenă, de maxim 11,1 GBq în aproximativ 1 - 3 ml.

Se vor utiliza cel mult 3 ml soluție de pertehnetat (^{99m}Tc) de sodiu pentru o radioactivitate de maximum 11,1 GBq.

4. În condiții aseptice, se adaugă soluția de pertehnetat (^{99m}Tc) de sodiu în flaconul situat în ecranul de plumb. Fără a retrage acul, se îndepărtează un volum egal din spațiul de deasupra, pentru a menține presiunea atmosferică din interiorul flaconului.
5. Se agită cu putere, efectuând aproximativ 5 - 10 mișcări în sus și în jos.
6. Se îndepărtează flaconul din ecranul de plumb și se așează în poziție verticală într-o baie ecranată corespunzător, care conține apă care fierbe, astfel încât flaconul să fie suspendat deasupra băii, și se fierbe timp de 10 minute. Baia trebuie să fie ecranată. Cronometrarea celor 10 minute începe din momentul în care apa începe să fiarbă din nou.
Notă: Flaconul trebuie menținut în poziție verticală în timpul fazei de fierbere. A se utiliza o baie de apă în care dopul să fie situat deasupra nivelului apei.
7. Se îndepărtează flaconul ecranat din baia de apă și se lasă să se răcească timp de cincisprezece minute.
8. Înaintea administrării, se inspectează vizual pentru a verifica dacă nu există particule vizibile sau modificări de culoare.
9. Dacă este necesar, este posibilă diluarea cu clorură de sodiu 0,9 %.
10. Se extrage soluția în condiții aseptice, utilizând o seringă sterilă ecranată. A se utiliza în decurs de zece (10) ore de la preparare.
11. Puritatea radiochimică trebuie verificată înaintea administrării medicamentului la pacient, în conformitate cu metoda Radio CSS (cromatografie în strat subțire), așa cum este descris mai jos.

Procedura cu bloc de încălzire:

1. În timpul procedurii de preparare trebuie purtate mănuși impermeabile. Se îndepărtează capacul fără filet, detașabil al flaconului trusei Technescan Sestamibi și se tamponează partea superioară a închizătorii flaconului cu alcool, pentru a dezinfecta suprafața.
2. Se așează flaconul într-un ecran corespunzător de protecție împotriva radiațiilor, etichetat în mod adecvat cu data, ora preparării, volumul și radioactivitatea.
3. Utilizând o seringă sterilă ecranată, se obține în condiții aseptice o soluție de pertehnetat (^{99m}Tc) de sodiu sterilă, fără aditivi, apirogenă, de maximum 11,1 GBq în aproximativ 3 ml. Se vor utiliza cel mult 3 ml soluție de pertehnetat (^{99m}Tc) de sodiu pentru o radioactivitate de maximum 11,1 GBq.
4. În condiții aseptice, se adaugă soluția de pertehnetat (^{99m}Tc) de sodiu în flaconul situat în ecranul de plumb. Fără a se retrage acul, se îndepărtează un volum egal din spațiul de deasupra, pentru a menține presiunea atmosferică din interiorul flaconului.
5. Se agită cu putere, efectuând rapid aproximativ 5 – 10 mișcări în sus și în jos.
6. Se introduce flaconul în blocul de încălzire care a fost încălzit anterior până la 120°C și se incubează timp de 10 minute. Blocul de încălzire trebuie să fie adaptat la dimensiunea flaconului pentru a asigura un transfer corect al căldurii de la dispozitivul de încălzire la conținutul flaconului.
7. Se îndepărtează flaconul din blocul de încălzire și se lasă să se răcească la temperatura camerei.
8. Înaintea administrării, se inspectează vizual pentru a verifica dacă nu există particule vizibile sau modificări de culoare.
9. Dacă este necesar, este posibilă diluarea cu clorură de sodiu 0,9 %.
10. Se extrageți soluția în condiții aseptice, utilizând o seringă sterilă ecranată. A se utiliza în decurs de zece (10) ore de la preparare.
11. Puritatea radiochimică trebuie verificată înaintea administrării medicamentului la pacient, în conformitate cu metoda Radio CSS (cromatografie în strat subțire), așa cum este descris mai jos.

Notă: de câte ori sunt încălzite flacoane care conțin material radioactiv, există riscul spargerii acestora și contaminării semnificative.

Controlul calității

Metoda Radio-CSS pentru cuantificarea Tehnețiu (^{99m}Tc) Sestamibi

1. Materiale

- 1.1 Placă Baker-Flex din oxid de aluminiu, # 1 B-F, pre-tăiată la 2,5 cm x 7,5 cm.
- 1.2 Etanol, > 95%
- 1.3 Capintec sau un instrument echivalent pentru măsurarea radioactivității în intervalul 0,7 – 11,1 GBq.
- 1.4 Seringă de 1 ml cu ac de calibrul 22-26.
- 1.5 Un recipient mic de dezvoltare, cu capac (este suficient un pahar gradat pentru laborator de 100 ml acoperit cu Parafilm)

2. Procedură

- 2.1 Se toarnă o cantitate suficientă de alcool etilic în recipientul de dezvoltare (paharul gradat pentru laborator) pentru a avea o adâncime a solventului de 3 - 4 mm. Se acoperă recipientul (paharul gradat pentru laborator) cu Parafilm și se lasă să se echilibreze timp de aproximativ 10 minute.
- 2.2 Se aplică 1 picătură de alcool etilic pe placa CSS din oxid de aluminiu, la 1,5 cm de margine, utilizând seringă de 1 ml cu ac de calibrul 22-26. **A nu permite picăturii să se usuce.**
- 2.3 Se aplică 1 picătură din soluția din trusă deasupra picăturii de alcool etilic. Se usucă picătura. **A nu se încălzi!**
- 2.4 Se lasă partea anterioară a solventului să migreze pe o distanță de 5,0 cm de la picătură.
- 2.5 Se taie banda la 4,0 cm de margine, măsurând fiecare piesă în calibratorul dumneavoastră de doză.
- 2.6 A se calcula puritatea radiochimică (%) sub forma:
$$\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ Sestamibi} = (\text{Radioactivitatea din porțiunea superioară}) / (\text{Radioactivitatea din ambele piese}) \times 100.$$
- 2.7 $\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ Sestamibi}$ trebuie să fie $\geq 94\%$; în caz contrar, preparatul trebuie eliminat.

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