

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PoltechMIBI, 1 mg

Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 1,0 mg [tetra(2-metoksy-2-metylopropylo-1-izonitrylo)]-tetrafluoroboranu miedzi (I)
Radionuklid nie wchodzi w skład zestawu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego. Biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Przeznaczony do wstrzyknięć dożylnych po wyznaczeniu nadtechnecjanem (^{99m}Tc) sodu. Scyntygrafia z zastosowaniem PoltechMIBI jest wykorzystywana:

- w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca.
- w diagnostyce i lokalizacji zawału mięśnia sercowego.
- do oceny całkowitej frakcji wyrzutowej komory i (lub) regionalnej kurczliwości mięśnia sercowego w badaniu techniką pierwszego przejścia.
- w diagnostyce nowotworów złośliwych u pacjentek z podejrzeniem raka sutka i niejednoznacznym wynikiem mammografii lub wyczuwalnym guzem sutka i ujemnym lub niejednoznacznym wynikiem mammografii.
- w diagnostyce pacjentów z nawracającą lub utrzymującą się nadczynnością przytarczyc.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt jest przeznaczony do podawania dożylnego. Przed podaniem pacjentowi produkt należy rozpuścić. Zawartość fiolki rozpuszcza się z maksimum 11 GBq nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu, w 1 – 5 ml wolnego od utleniaczy roztworu do wstrzykiwań. Do znakowania najwyższą aktywnością 11 GBq należy użyć nie mniej niż 5 ml roztworu. Przed podaniem pacjentowi, należy sprawdzić czystość radiochemiczną preparatu.

Instrukcja rozpuszczenia produktu przed podaniem, patrz punkt 12.

Przygotowanie pacjenta, patrz punkt 4.4.

Proponowany zakres aktywności do podania dożylnego pacjentowi o przeciętnej masie ciała (70 kg) wynosi:

Diagnostyka choroby niedokrwiennej serca:

Wymagane są dwa wstrzyknięcia (badanie w warunkach spoczynkowych i po teście wysiłkowym/farmakologicznym) w celu różnicowania między przemijającymi i utrwalonymi ubytkami perfuzji.

W protokole dwudniowym wysiłek/spoczynek 600 – 900 MBq na badanie.

W protokole jednodniowym 400 – 500 MBq na pierwsze wstrzyknięcie i 2,5 – 3 razy większa aktywność na drugie wstrzyknięcie.

Kolejność badań (wysiłek/spoczynek) w protokole jednodniowym może być dowolna, ale dawki należy podać w odstępie co najmniej dwóch godzin. Wspomniany przedział czasowy, wiążący się z fizycznym okresem rozpadu ^{99m}Tc, zależy jednak od podanej aktywności. Po wstrzyknięciu radiofarmaceutyku podczas wysiłku fizycznego, należy dodatkowo kontynuować wysiłek (jeśli to możliwe) przez jeszcze jedną minutę.

Diagnostyka zawału mięśnia sercowego:

400 – 900 MBq

Do rozpoznania zawału mięśnia sercowego może być wystarczające jedno wstrzyknięcie w warunkach spoczynkowych.

Ocena całkowitej frakcji wyrzutowej komory i (lub) regionalnej kurczliwości mięśnia sercowego:

600 – 800 MBq

Wstrzyknięcie w postaci bolusa.

Obrazowanie guzów sutka:

740 – 1100 MBq

Obrazowanie przytarczyc:

185 – 925 MBq (typowa aktywność 740 MBq)

(Stosowane aktywności powinny być w każdym przypadku tak małe, jak jest to racjonalnie możliwe.)

W świetle Dyrektywy Europejskiej 97/43/Euratom i aktualnej praktyki w Europie, powyższe aktywności ^{99m}Tc-MIBI należy traktować jedynie jako ogólną wskazówkę. Należy zwrócić uwagę, że w każdym kraju lekarz specjalista w dziedzinie medycyny nuklearnej powinien uwzględniać diagnostyczne poziomy referencyjne (ang. diagnostic reference level, DRL) oraz zasady określone przez lokalne przepisy. Wstrzyknięcie aktywności większej niż lokalne DRLs powinno być uzasadnione.

Obrazowanie serca:

Jeśli to możliwe, pacjenci powinni pozostać na czczo przez co najmniej cztery godziny przed badaniem. Zaleca się, aby pacjenci po każdym wstrzyknięciu, a przed wykonaniem scyntygrafii spożyli lekki posiłek tłuszczowy lub wypili jedną lub dwie szklanki mleka. Takie postępowanie przyspiesza usuwanie ^{99m}Tc-MIBI przez drogi żółciowe, co zmniejsza udział aktywności zgromadzonej w wątrobie na scyntygramach.

Stosunek aktywności mięsień sercowy/tło wzrasta z czasem, ale najkorzystniejszy czas obrazowania, stanowiący kompromis między tym stosunkiem a szybkością zliczeń znad serca, to około 15 – 60 min. po wstrzyknięciu po teście wysiłkowym i 30 – 60 min. po wstrzyknięciu w warunkach spoczynkowych.

Dłuższe opóźnienia są wymagane do scyntygramów wykonanych w warunkach spoczynkowych i po podaniu leków rozszerzających naczynia ze względu na ryzyko wyższej aktywności ^{99m}Tc poniżej przepony. Brak jest dowodów na znaczące zmiany stężenia znacznika w czasie lub jego redystrybucję w mięśniu sercowym, dlatego obrazowanie możliwe jest do 6 godzin po wstrzyknięciu.

W diagnostyce choroby niedokrwiennej serca i zawału mięśnia sercowego można wykonywać zarówno scyntyografię planarną, jak i tomograficzną (ang. single photon emission computed tomography, SPECT), choć w miarę możliwości należy wykonać SPECT. Oba rodzaje badań mogą być bramkowane za pomocą EKG.

W przypadku **scyntygrafii planarnej** należy stosować trzy standardowe projekcje (przednia, LAO 45°, LAO 70° lub LL; każda np. 5 – 10 minut).

W przypadku **scyntygrafii tomograficznej** rejestracja obrazu w każdej projekcji powinna trwać około 20 - 40 sekund w zależności od wstrzykniętej aktywności.

Dla oceny całkowitej frakcji wyrzutowej komory można stosować te same standardowe metody i projekcje, jak ustalone dla badania frakcji wyrzutowej techniką pierwszego przejścia po podaniu ^{99m}Tc. Rejestracja danych powinna odbywać się w trybie „list mode” lub „frame mode” do komputera połączonego z kamerą scyntylicyjną pozwalającą na dużą szybkość zliczeń. Do oceny regionalnej kurczliwości mięśnia sercowego mogą być wykorzystane te same protokoły jak w metodzie puli krwi z bramką sercową, obrazy mogą jednak być oceniane tylko wizualnie.

Obrazowanie guzów sutka:

Radiofarmaceutyk jest podawany do żyły kończyny górnej po stronie przeciwnej do sutka z podejrzeniem zmiany. Jeśli istnieje podejrzenie zmian obustronnych

lub jeśli pacjentka przebyła mastektomię, najkorzystniejszą drogą jest wstrzyknięcie do żyły grzbietowej stopy.

Optymalny czas rozpoczęcia akwizycji to 5 do 10 minut po wstrzyknięciu, w ułożeniu pacjentki na brzuchu, z piersią swobodnie zwisającą. Należy zarejestrować obrazy w projekcji bocznej, trwające 10 minut, przy ustawieniu głowicy tak blisko sutka, jak to możliwe.

Następnie należy zmienić pozycję pacjentki tak, aby uzyskać swobodny zwis drugiej piersi i zarejestrować jej obraz w projekcji bocznej.

Można również wykonać scyntyografię w projekcji przedniej u pacjentki leżącej na plecach, z rękoma za głową.

Obrazowanie przytarczyc:

W technice subtrakcyjnej można użyć najpierw jodu ¹²³I lub nadtechnecjanu ^{99m}Tc, a następnie ^{99m}Tc-MIBI albo można podać najpierw ^{99m}Tc-MIBI, a następnie nadtechnecjan ^{99m}Tc (nie można podawać ¹²³I po ^{99m}Tc-MIBI).

Jeżeli stosowany jest ¹²³I, podaje się od 7,5 do 20 MBq jodu (¹²³I) drogą doustną. Cztery godziny po podaniu ¹²³I wykonuje się scyntygramy szyi i klatki piersiowej.

Po rejestracji obrazu ¹²³I, podaje się od 185 do 740 MBq ^{99m}Tc-MIBI w iniekcji i wykonuje scyntyografię 10 minut po wstrzyknięciu.

W przypadku stosowania nadtechnecjanu ^{99m}Tc wstrzykuje się od 37 do 200 MBq nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu i rejestruje obrazy znad szyi i klatki piersiowej po 30 minutach. Po tej akwizycji podaje się 185 – 740 MBq ^{99m}Tc-MIBI i wykonuje scyntyografię 10 minut po iniekcji.

Jeżeli stosuje się badanie dwufazowe, wstrzykiwane jest od 370 do 740 MBq ^{99m}Tc-MIBI i pierwszy obraz szyi i klatki piersiowej rejestrowany 10 minut później. Po okresie wymywania (wash-out) od 1 do 2 godzin, wykonywane są ponownie scyntygramy szyi i klatki piersiowej.

Dzieci i młodzież

Podanie ^{99m}Tc-MIBI u dzieci należy starannie rozważyć, biorąc pod uwagę wskazania kliniczne i ocenę stosunku ryzyka do korzyści w tej grupie pacjentów. Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały w pełni ustalone.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża, patrz punkt 4.6.

Uzasadnienie indywidualnych korzyści/ryzyka

W przypadku każdego pacjenta, ekspozycja (narażenie) na promieniowanie musi być uzasadniona oczekiwaną korzyścią. Podana aktywność powinna być w każdym przypadku tak mała, jak tylko to możliwe, przy uzyskaniu oczekiwanej informacji diagnostycznej.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne jest staranne rozważenie wskazań, ponieważ możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby konieczne jest staranne rozważenie wskazań, ponieważ możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież, patrz punkt 4.2.

Przygotowanie pacjenta

Przed rozpoczęciem badania należy pacjenta dobrze nawodnić, a następnie skłonić do możliwie częstego oddawania moczu w pierwszych godzinach

po badaniu, w celu zmniejszenia ekspozycji na promieniowanie. Brak danych dotyczących skuteczności diagnostycznej w przypadkach podejrzenia nawrotu lub przerzutów raka sutka. W przypadku scyntygrafii mięśnia sercowego podczas badania wysiłkowego należy wziąć pod uwagę ogólne przeciwwskazania i środki ostrożności związane z wysiłkiem fizycznym lub obciążeniem farmakologicznym.

Ze względu na możliwość uszkodzenia tkanek należy bezwzględnie unikać pozanaczyniowego podania radiofarmaceutyku.

Po podaniu produktu pacjent powinien unikać bliskiego kontaktu z małymi dziećmi do 24 godzin po wstrzyknięciu.

Specjalne ostrzeżenia

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tzn. zasadniczo jest „wolny od sodu”.

W przypadku wystąpienia reakcji z nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu i, w razie potrzeby, rozpocząć leczenie dożylnie. Aby umożliwić natychmiastowe leczenie w sytuacjach nagłych, w pobliżu muszą być dostępne odpowiednie leki i sprzęt, takie jak rurka intubacyjna i worek samorozprężalny (typu Ambu).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych i do tej pory nie opisano żadnych interakcji. Jednakże produkty lecznicze, które wpływają na czynność mięśnia sercowego i (lub) przepływ wieńcowy, mogą powodować fałszywie ujemne wyniki w diagnostyce choroby wieńcowej. Z tego powodu, podczas interpretacji wyników badań scyntygraficznych, należy wziąć pod uwagę jednocześnie stosowane produkty lecznicze.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeżeli zachodzi konieczność podania produktu kobiecie w wieku rozrodczym, konieczne jest ustalenie, czy nie jest ona w ciąży. Jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka w przewidywanym terminie, należy uznać, że jest ona w ciąży do chwili, gdy nie zostanie ona wykluczona. W razie wątpliwości dotyczących możliwej ciąży (jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka, jeśli miesiączki są bardzo nieregularne, itp.), należy zaproponować pacjentce alternatywne metody diagnostyczne, bez użycia promieniowania jonizującego (jeśli takie istnieją).

Ciąża

Badania radioizotopowe wykonywane u kobiet w ciąży wiążą się z napromienieniem również płodu.

W czasie ciąży powinny być wykonywane tylko badania konieczne, gdy przewidywane korzyści znacznie przewyższają ryzyko ponoszone przez matkę i płód. Szacowana dawka dla macicy po podaniu w warunkach spoczynkowych 740 MBq wynosi 5,8 mGy. Dawka promieniowania powyżej 0,5 mGy (odpowiadająca w przybliżeniu rocznej ekspozycji na promieniowanie tła) może stanowić potencjalne zagrożenie dla płodu. Dlatego też badanie to nie jest zalecane u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Przed podaniem radiofarmaceutyku kobiecie karmiącej piersią należy rozważyć możliwość odroczenia podania izotopu promieniotwórczego do chwili zakończenia przez matkę karmienia piersią i wybrać najkorzystniejszy radiofarmaceutyk pod względem wydzielania aktywności w mleku.

Jeśli podanie radiofarmaceutyku zostanie uznane za konieczne, należy przerwać karmienie piersią na 24 godziny, a pokarm wydzielony w tym czasie usunąć. Zwykle zaleca się powrót do karmienia, kiedy radioaktywność zawarta w mleku nie spowoduje narażenia dziecka na dawkę większą niż 1 mSv.

W tym czasie należy też ograniczyć bliski kontakt z dziećmi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie opisano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Narażenie na promieniowanie w przypadku każdego pacjenta musi być uzasadnione korzyścią wynikającą z przeprowadzonego badania. Podana radioaktywność powinna być taka, aby dawka promieniowania otrzymana przez pacjenta była możliwie mała, przy uzyskaniu pożądanego efektu diagnostycznego.

Częstość występowania działań niepożądanych po podaniu ^{99m}Tc-MIBI przedstawiono w tabeli poniżej.

Konwencja MedDRA dotycząca częstości	
Bardzo często (≥1/10)	
Często (≥1/100 do <1/10)	
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	
Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	
Bardzo rzadko (<1/10 000)	
Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej/ dusznicza bolesna, nieprawidłowy zapis EKG.
Rzadko	Zaburzenia rytmu serca.
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	
Nie znana	Wady wrodzone.
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Metaliczny lub gorzki smak.
Niezbyt często	Przemijający ból głowy.
Rzadko	Zawroty głowy, drgawki, utrata przytomności, parestezje, hipostezje.
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Suchość w jamie ustnej.
Niezbyt często	Nudności.
Rzadko	Ból brzucha. Dyspepsja.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko	Alergiczne reakcje skórne i ze strony błon śluzowych z wysypką (świąd, pokrzywka, obrzęk). Wysypka, bez świądu.
Nie znana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko	Przemijający ból stawów.
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nie znana	Indukcja nowotworów.
Zaburzenia naczyniowe	
Rzadko	Napadowe zaczerwienienie skóry, poszerzenie naczyń.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Rzadko	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia. Gorączka, uczucie zmęczenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości takie jak duszność, spadek ciśnienia, bradykardia, uczucie zmęczenia i wymioty (zwykle w ciągu 2 godzin po podaniu), obrzęk naczyniowy.

Narażenie na promieniowanie jonizujące jest powiązane z ryzykiem wywołania chorób nowotworowych i wad wrodzonych. Obecne dowody wskazują na małe prawdopodobieństwo wystąpienia tego rodzaju działań niepożądanych w przypadku badań diagnostycznych w medycynie nuklearnej.

W większości badań diagnostycznych w medycynie nuklearnej dostarczona dawka promieniowania (dawka skuteczna) jest mniejsza niż 20 mSv. W niektórych sytuacjach klinicznych mogą być uzasadnione większe dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Fax: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku podania zbyt dużej aktywności ^{99m}Tc-MIBI należy ograniczyć dawkę pochłoniętą przez pacjenta, o ile to możliwe, poprzez przyspieszenie usuwania radionuklidu z organizmu wskutek częstszego oddawania moczu i stolca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: radiofarmaceutyki diagnostyczne, związki technetu (^{99m}Tc), kod ATC: V 09G A01

W stężeniach chemicznych używanych do badań diagnostycznych ^{99m}Tc-MIBI nie ma, jak się wydaje, żadnego działania farmakodynamicznego.

Po rozpuszczeniu w roztworze nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu, tworzy się następujący kompleks:



^{99m}Tc-MIBI, podawany w typowej aktywności i w zwykły sposób, nie ma wykrywalnego klinicznie działania farmakodynamicznego.

Wychwył tkankowy ^{99m}Tc-MIBI zależy przede wszystkim od unaczynienia, które jest generalnie wzmożone w tkankach nowotworowych. Ze względu na swoją lipofilność i dodatni ładunek, kompleks ^{99m}Tc-MIBI dyfunduje przez błonę komórkową i gromadzi się w najbardziej ujemnie naładowanym przedziale komórki, mitochondrium.

Obrazowanie serca

^{99m}Tc-MIBI wiąże się z błoną mitochondrialną, dlatego też nienaruszony potencjał błony mitochondrialnej jest ważny dla jego gromadzenia wewnątrzkomórkowego. Wychwył ^{99m}Tc-MIBI w mięśniu sercowym jest proporcjonalny do przepływu krwi w fizjologicznym zakresie przepływu. Szybkość biernego gromadzenia zależy od przepuszczalności błony dla produktu i powierzchni łożyska naczyniowego eksponowanego na produkt. Ponieważ znacznik przechodzi do komórki drogą dyfuzji, należy liczyć się z niedoszacowaniem przepływu krwi przy dużych przepływach (> 2,0 ml/g/min.).

Przy przepływie wieńcowym wynoszącym od 0,52 do 3,19 ml/g/min., wychwył ^{99m}Tc-MIBI przez mięsień sercowy wynosi średnio 0,38 ± 0,09 podanej aktywności. ^{99m}Tc-MIBI ulega szybkiej dystrybucji z krwi do tkanek. W pięć minut po wstrzyknięciu tylko około 8% podanej dawki pozostaje w krwiobiegu.

^{99m}Tc-MIBI w niewielkim stopniu ulega redystrybucji w czasie. Może mieć to wpływ na wykrywanie zmian, ponieważ różnica wymywania pomiędzy prawidłowym i niedokrwionym mięśniem sercowym może doprowadzić do zmniejszenia wielkości lub głębokości ubytku w czasie.

Obrazowanie guzów sutka

Jak wykazano, zwiększone gromadzenie ^{99m}Tc-MIBI w tkance guza sutka wiąże się prawdopodobnie z dużą ilością mitochondriów w komórkach nowotworowych oraz wysokim potencjałem błonowym tych komórek. W szeregu badań *in vitro* wykazano, że ^{99m}Tc-MIBI jest substratem glikoproteiny P. Stwierdzono bezpośredni związek pomiędzy ekspresją glikoproteiny P i eliminacją ^{99m}Tc-MIBI z guzów. Nadekspresja glikoproteiny P w komórkach może spowodować fałszywie ujemne obrazy guzów, szczególnie guzów większych niż 1 cm średnicy.

Obrazowanie przytarczyc

W gruczolakach przytarczyc zwiększone są zarówno przepływ krwi, jak i liczba mitochondriów. Fakt ten może wyjaśniać zwiększony wychwył i retencję ^{99m}Tc-MIBI w gruczolakach przytarczyc. Gromadzenie ^{99m}Tc-MIBI zależy, jak się wydaje, od przepływu

krwi w tkankach, fazy cyklu komórkowego (zwiększony wychwyty w aktywnej fazie wzrostu), stężenia $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ dopływającego do tkanki i wielkości gruczolaka przytarczyc.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Kationowy kompleks gromadzi się w żywej tkance mięśnia sercowego proporcjonalnie do regionalnego przepływu wieńcowego.

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$ ulega szybkiej dystrybucji z krwi do tkanek: 5 minut po wstrzyknięciu tylko około 8% wstrzykniętej dawki pozostaje nadal w krwiobiegu.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że wychwyty nie zależy od czynności pompy sodowo-potasowej.

Eliminacja

Głównym szlakiem metabolicznym eliminacji $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ są wątroba i drogi żółciowe. Aktywność z pęcherzyka żółciowego pojawia się w jelicie w ciągu godziny od wstrzyknięcia. Około 27% wstrzykniętej dawki jest usuwana drogą nerkową w ciągu 24 godzin, a około 33% wstrzykniętej dawki jest usuwana z kałem w ciągu 48 godzin. Po pięciu minutach od iniekcji około 8% wstrzykniętej dawki pozostaje w krwiobiegu.

Okres półtrwania

Biologiczny okres półtrwania ($T_{1/2}$) w mięśniu sercowym wynosi około siedmiu (7) godzin w warunkach spoczynkowych i po teście wysiłkowym. Efektywny okres półtrwania ($T_{1/2}$) (obejmujący biologiczny i fizyczny okres półtrwania) wynosi około trzech (3) godzin.

Wychwyty w mięśniu sercowym

Wychwyty w mięśniu sercowym, zależny od przepływu wieńcowego, wynosi 1,5% podanej dawki po teście wysiłkowym i 1,2% podanej dawki w warunkach spoczynkowych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach ostrej toksyczności po podaniu dożylnym u myszy, szczurów i psów, najniższą letalną dawką $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ było 7 mg/kg (wyrażone jako zawartość $\text{Cu} [\text{MIBI}]_4 \text{BF}_4$) u samic szczurów. Odpowiada to 500-krotności maksymalnej dawki u ludzi (maximal human dose, MHD) wynoszącej 0,014 mg/kg dla dorosłych (70 kg).

Zarówno u szczurów, jak i u psów nie obserwowano działań związanych z podaniem $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ w dawce odpowiednio 0,42 mg/kg (30 x MHD) i 0,07 mg/kg (5 x MHD) przez 28 dni.

Nie prowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu na funkcje rozrodcze. $\text{Cu} (\text{MIBI})_4 \text{BF}_4$ nie wykazała genotoksyczności w testach Ames, CHO/HPRT i wymiany chromatyd siostrzanych. W stężeniach cytotoksycznych, zaobserwowano wzrost aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach w badaniach *in vitro*. Nie stwierdzono genotoksyczności *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy po dawce 9 mg/kg. Nie prowadzono badań w celu oceny rakotwórczego działania $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Cyny (II) chlorek dwuwodny
L-cysteiny chlorowodorek jednowodny
Sodu cytrynian dwuwodny
D-mannitol

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Proces znakowania technetem zależy od utrzymania cyny w stanie zredukowanym. Dlatego też nie należy używać roztworu nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu do wstrzykiwań zawierającego utleniacze.

6.3. Okres ważności

Zestaw – 1 rok.

Po rozpuszczeniu i wyznakowaniu w roztworze nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ może być używany do 12 godzin, jeżeli jest przechowywany w temperaturze poniżej 25°C.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Podczas transportu (nie dłużej niż 7 dni) dopuszcza się temperaturę poniżej 35°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

Przechowywanie radiofarmaceutyków powinno odbywać się w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi substancji promieniotwórczych.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml ze szkła typu I, zamknięta gumowym korkiem i kapslem aluminiowym.

Fiolki pakowane są w tekturowe pudełka.

Dostępne są opakowania zawierające 3 lub 6 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne ostrzeżenie

Radiofarmaceutyki mogą być odbierane, stosowane i podawane tylko przez upoważnione osoby, w odpowiednich warunkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie podlegają regulacjom przepisów prawnych i (lub) odpowiednim licencjom wydanym przez właściwe lokalne instytucje.

Radiofarmaceutyki powinny być przygotowane przez użytkownika w sposób zapewniający odpowiednie warunki bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu zapewnienia jałowości produktu. Zawartość fiołki zestawu jest przeznaczona do użytku wyłącznie po odpowiednim przygotowaniu produktu i nie należy jej podawać pacjentowi bezpośrednio, bez wcześniejszego przygotowania.

Zawartość zestawu przed przygotowaniem nie jest promieniotwórcza. Jednak po dodaniu roztworu nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu, tak przygotowany produkt należy przechowywać we właściwej osłonie. Podawanie radioaktywnych produktów leczniczych stwarza w stosunku do innych osób ryzyko ekspozycji na zewnętrzne promieniowanie jonizujące lub skażenie spowodowane plamami moczu, wymiocin itp. W kontakcie z promieniowaniem jonizującym należy przedsięwziąć wszelkie środki ostrożności zgodne z lokalnie obowiązującymi przepisami. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub odpady materiałowe należy usunąć zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami. Instrukcja przygotowania radiofarmaceutyku, patrz punkt 12.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Narodowe Centrum Badań Jądrowych
ul. Andrzeja Sołtana 7
05-400 Otwock
Tel.: 22 7180700
Fax: 22 7180350
e-mail: polatom@polatom.pl

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3269

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

14.02.1992/22.12.1999/05.02.2005/29.10.2008/
09.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwiecień 2016

11. DOZYMETRIA

Technet (^{99m}Tc) jest otrzymywany z generatora $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ i rozpada się, emitując promieniowanie gamma o średniej energii 140 keV. Jego okres półtrwania wynosi 6,02 godz.

Rozpada się do technetu ^{99}Tc , który, ze względu na długi okres półtrwania wynoszący $2,13 \times 10^5$ lat, można uznać za quasi stabilny.

Poniżej podane są przewidywane dawki promieniowania do narządów i tkanek pacjenta o przeciętnej masie ciała (70 kg) po dożylnym podaniu $^{99m}\text{Tc-MIBI}$.

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podanej pacjentowi [mGy/MBq] (próba spoczynkowa)				
	Dorośli	15 lat	10 lat	5 lat	1 rok
Nadnercza	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Pęcherz moczowy (ściany)	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Powierzchnie kości	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Mózg	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Gruzoł piersiowy	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Pęcherzyk żółciowy	0,039	0,045	0,058	0,100	0,320
Przewód pokarmowy:					
Żołądek	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Jelito cienkie	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Okreźnica	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
Odcinek górny jelita grubego	0,027	0,035	0,057	0,089	0,170
Odcinek dolny jelita grubego	0,019	0,025	0,041	0,065	0,120
Serce	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Nerki	0,036	0,043	0,059	0,085	0,150
Wątroba	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Płuca	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Mięśnie	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Przelyk	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Jajniki	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Trzustka	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Szpiłk kostny	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Ślinianki	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Skóra	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Śledziona	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Jądra	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Grasica	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Tarczycyca	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Macica	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Pozostałe narządy	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dawka skuteczna [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podanej pacjentowi [mGy/MBq] (próba wysiłkowa)				
	Dorośli	15 lat	10 lat	5 lat	1 rok
Nadnercza	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Pęcherz moczowy (ściany)	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Powierzchnie kości	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Mózg	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Gruzoł piersiowy	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Pęcherzyk żółciowy	0,033	0,038	0,049	0,086	0,260
Przewód pokarmowy:					
Żołądek	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Jelito cienkie	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Okreźnica	0,019	0,025	0,041	0,064	0,120
Odcinek górny jelita grubego	0,022	0,028	0,046	0,072	0,130
Odcinek dolny jelita grubego	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Serce	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Nerki	0,026	0,032	0,044	0,063	0,110
Wątroba	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Płuca	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Mięśnie	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Przelyk	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Jajniki	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Trzustka	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Szpiłk kostny	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Ślinianki	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Skóra	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Śledziona	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Jądra	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Grasica	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Tarczycyca	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Macica	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Pozostałe narządy	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dawka skuteczna [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Dane zaczerpnięte z publikacji ICRP 80 były obliczone na podstawie następujących założeń: po podaniu dożylnym substancja jest szybko usuwana z krwi i gromadzi się głównie w komórkach mięśniowych (w tym serca), wątrobie, nerkach i, w mniejszej ilości, w gruczołach ślinowych i tarczycy.

Po iniekcji związanej z wysiłkiem fizycznym ma miejsce znaczny wzrost gromadzenia w narządach i tkankach. Substancja jest wydalana przez wątrobę i nerki w proporcjach odpowiednio 75% i 25%.

Scyntygrafia perfuzyjna mięśnia sercowego

Dawki skuteczne obliczone dla protokołu dwudniowego po podaniu 600 – 900 MBq po teście wysiłkowym i 600 – 900 MBq w warunkach spoczynkowych wynoszą od 10,1 mSv do 15,2 mSv.

Dawki skuteczne obliczone dla protokołu jednodniowego po podaniu 400 – 500 MBq w pierwszej iniekcji i 1000 – 1500 MBq w drugiej iniekcji wynoszą od 11,5 mSv do 17,5 mSv.

Diagnostyka zawału mięśnia sercowego

Po podaniu 400 – 900 MBq, zakres dawek skutecznych wynosi od 3,6 mSv do 8,1 mSv.

Ocena całkowitej frakcji wyrzutowej komory

i/lub regionalnej kurczliwości mięśnia sercowego

Po podaniu w warunkach spoczynkowych 600 – 800 MBq, zakres dawek skutecznych wynosi od 5,4 mSv do 7,2 mSv.

Po podaniu po teście wysiłkowym 600 – 800 MBq, zakres dawek skutecznych wynosi od 4,7 mSv do 6,3 mSv.

Obrazowanie guzów sutka

Po podaniu 740 – 1100 MBq, zakres dawek skutecznych wynosi od 6,7 mSv do 9,9 mSv.

Obrazowanie przytarczyc

Po podaniu 185 – 925 MBq, zakres dawek skutecznych wynosi od 1,7 mSv do 8,3 mSv.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA

PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Radiofarmaceutyki powinny być przygotowane przez użytkownika w sposób zapewniający odpowiednie warunki bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu zapewnienia jakości produktu.

Jak w przypadku każdego produktu farmaceutycznego, jeśli podczas przygotowywania tego produktu fiolka zostanie uszkodzona, to nie powinien on być stosowany. Dlatego przed rozpoczęciem znakowania należy dokładnie sprawdzić fiolkę pod względem uszkodzeń, a szczególnie pęknięć. Nie należy używać uszkodzonej fiołki, ponieważ może ona pęknąć podczas ogrzewania.

Instrukcja przygotowania ^{99m}Tc-MIBI

A. Procedura gotowania

^{99m}Tc-MIBI należy przygotować w sposób aseptyczny zgodnie z następującą procedurą:

1. Produkt należy przygotowywać w rękawicach wodoodpornych.
2. Umieścić fiolkę w odpowiedniej osłonie ołowianej oznakowanej datą, godziną przygotowania, objętością i aktywnością.
3. Za pomocą sterylnej strzykawki umieszczonej w ołowianej osłonie wprowadzić (nakłuwając gumowy korek) 1 – 5 ml eluatu nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu o maksymalnej aktywności 11 GBq (lub objętość eluatu o pożądanej aktywności uzupełnioną roztworem soli fizjologicznej) do fiolki znajdującej się w osłonie ołowianej. Dla maksymalnej aktywności 11 GBq należy użyć nie mniej niż 5 ml roztworu nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu.
4. Bez wyjmowania igły usunąć z fiolki objętość gazu równą objętości wprowadzonego roztworu w celu wyrównania ciśnienia w fiolce.
5. Wytrząsać zawartość fiolki aż do całkowitego rozpuszczenia (około 1 min.).
6. Wyjąć fiolkę z osłony ołowianej i umieścić w pozycji **pionowej, korkiem do góry**, w odpowiednio osłoniętej wrzącej łaźni wodnej tak, aby w czasie gotowania nie dopuszczać do kontaktu między wrzącą wodą a aluminiowym kapslem i gotować przez 10–12 minut. Odliczanie czasu 10–12 minut należy rozpocząć jak tylko woda **zacznie ponownie wrzeć**.

Uwaga: fiolka **musi** pozostać w pozycji pionowej korkiem do góry. Używać tak przygotowanej łaźni wodnej, aby korek znajdował się powyżej poziomu wody.

7. Wyjąć fiolkę z łaźni wodnej, włożyć do ołowianego pojemnika i pozostawić na 15 min. do ostudzenia do temperatury pokojowej.
8. Przed podaniem należy sprawdzić wizualnie obecność cząstek stałych i zmianę zabarwienia.
9. Aseptycznie pobrać zawartość za pomocą sterylnej strzykawki w osłonie ołowianej. Zużyć w ciągu dwunastu (12) godzin od przygotowania.
10. Przed podaniem pacjentowi należy jednorazowo sprawdzić czystość radiochemiczną metodą radiochromatografii cienkowarstwowej, jak to opisano poniżej.

Uwaga: istnieje możliwość pęknięcia i znaczącego skażenia podczas ogrzewania fiolek zawierających substancje promieniotwórcze.

B. Procedura w termocyklerze

^{99m}Tc-MIBI należy przygotować w sposób aseptyczny zgodnie z następującą procedurą:

1. Produkt należy przygotowywać w rękawicach wodoodpornych.
2. Umieścić fiolkę w odpowiedniej osłonie ołowianej oznakowanej datą, godziną przygotowania, objętością i aktywnością.
3. Za pomocą sterylnej strzykawki umieszczonej w osłonie ołowianej wprowadzić (nakłuwając gumowy korek) 1 – 5 ml eluatu nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu o maksymalnej aktywności 11 GBq (lub objętość eluatu o pożądanej aktywności uzupełnioną roztworem soli fizjologicznej) do fiolki znajdującej się w osłonie ołowianej. Dla maksymalnej aktywności 11 GBq należy użyć nie mniej niż 5 ml roztworu nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu.
4. Bez wyjmowania igły usunąć z fiolki objętość gazu równą objętości wprowadzonego roztworu w celu wyrównania ciśnienia w fiolce.
5. Wytrząsać zawartość fiolki aż do całkowitego rozpuszczenia (około 1 min.).
6. Umieścić osłonę w bloku próbki. Lekko dociskając w dół, obrócić osłonę o ćwierć obrotu w celu uzyskania pewności, że osłona i blok próbki są w pełni dopasowane.
7. Włączyć urządzenie w celu rozpoczęcia programu (termocykler automatycznie ogrzewa i chłodzi fiolkę wraz z zawartością). Należy zapoznać się z instrukcją obsługi urządzenia w celu uzyskania szczegółowych informacji.
8. Przed podaniem należy sprawdzić wizualnie

obecność cząstek stałych i zmianę zabarwienia.

9. Aseptycznie pobrać zawartość za pomocą sterylnej strzykawki w osłonie ołowianej. Zużyć w ciągu dwunastu (12) godzin od przygotowania.
10. Przed podaniem pacjentowi należy jednorazowo sprawdzić czystość radiochemiczną metodą radiochromatografii cienkowarstwowej, jak to opisano poniżej.

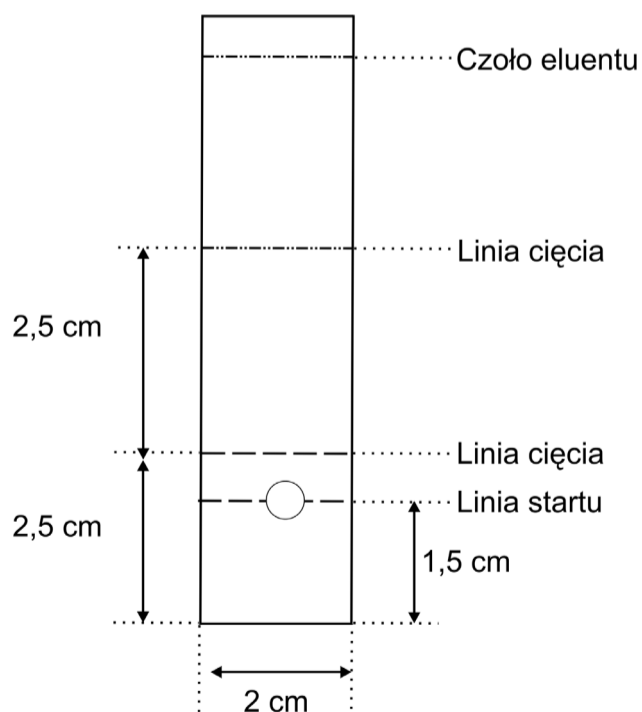
Metoda chromatografii cienkowarstwowej do oceny czystości radiochemicznej kompleksu ^{99m}Tc-MIBI

1. Materiały

- 1.1. Płytkę z neutralnego tlenku glinu typu T na folii aluminiowej.
- 1.2. Etanol > 95%.
- 1.3. Odpowiedni detektor promieniowania.
- 1.4. Mała komora chromatograficzna.

2. Procedura

- 2.1. Na płytkę długości 8 cm i szerokości 2 cm, na linię startu nanieść 2 – 5 µl badanego roztworu w odległości 1,5 cm od dolnego końca płytki.
- 2.2. Umieścić płytkę w komorze chromatograficznej zawierającej warstwę bezwodnego etanolu wysokości ok. 1 cm.
- 2.3. Rozwijać chromatogram na długości 6 cm od linii startu (przez około 10 min.).
- 2.4. Po wyjęciu z komory wysuszyć płytkę na powietrzu.
- 2.5. Określić rozkład aktywności na płytce skanując chromatogram odpowiednim miernikiem promieniowania lub przeciąć płytkę, jak pokazano poniżej (na trzy części) i zmierzyć każdy fragment w mierniku promieniowania.
- 2.6. Zidentyfikować plamy radioaktywności według ich wartości R_f :
 - zredukowane i (lub) zhydrolizowane formy ^{99m}Tc pozostają na linii startu $R_f = 0,0 - 0,1$
 - wolny, niezwiązany nadtechnecjan ^{99m}TcO₄⁻ migruje z eluentem $R_f = 0,4 - 0,7$
 - kompleks ^{99m}Tc-MIBI migruje z czołem eluentu $R_f = 0,8 - 1,0$
- 2.7. Obliczyć procent czystości radiochemicznej:
procent ^{99m}Tc-MIBI =
aktywność górnej części ($R_f = 0,8 - 1,0$) /
aktywność sumy wszystkich części pomnożona przez 100
- 2.8. Procent ^{99m}Tc-MIBI powinien wynosić $\geq 94\%$, w przeciwnym razie radiofarmaceutyk należy wyrzucić.



Uwaga: Nie należy używać radiofarmaceutyku, jeżeli jego czystość radiochemiczna wynosi mniej niż 94%.

Po rozpuszczeniu, opakowanie i wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.