

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИБИТоп

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

В 1 флаконе содержится 1,0 мг [тетраakis (1-изоцианид-2-метокси-2-метилпропил-)медь(I)] тетрафторборат.

Радионуклид не входит в набор. Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Описание:

Лиофилизированный порошок: порошок (гранулы) белого цвета

Меченый раствор для инъекций: прозрачный, бесцветный раствор

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1. Показания к применению

Данный радиофармацевтический препарат предназначен для применения исключительно в диагностических целях. Показан для применения у взрослых пациентов. Информация о применении у детей приведена в разделе 4.2.

После мечения раствором натрия пертехнетата (^{99m}Tc) полученный раствор технеция (^{99m}Tc) сестамиби применяется для:

- Перфузионной сцинтиграфии миокарда с целью выявления и локализации пораженных сегментов миокарда при ишемической болезни сердца (стенокардия и инфаркт миокарда).
- Оценки глобальной функции желудочка. Техника первого прохождения для определения фракции выброса и/или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с ЭКГ-синхронизацией для оценки фракции выброса, объемных показателей и регионарных нарушений сократимости стенки левого желудочка.
- Сцинтимаммографии с целью диагностики рака молочной железы в случаях, когда результаты маммографии являются двусмысленными, неадекватными, либо не позволяют вынести окончательное заключение.
- Определения локализации гиперфункционирующей ткани паращитовидных желез у пациентов с рецидивирующим или персистирующим гиперпаратиреозом, как первичным, так и вторичным, а также у пациентов с первичным гиперпаратиреозом, ожидающих планового хирургического вмешательства на паращитовидных железах.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования:

Взрослые и лица пожилого возраста

Доза препарата может изменяться в зависимости от характеристик гамма-камеры и

требуемых параметров реконструкции изображения. Применение доз с активностью, превышающей диагностический справочный уровень (ДСУ), должно быть обосновано.

Рекомендуемый диапазон активности для внутривенного введения у взрослого пациента со средней массой тела (70 кг) составляет:

При диагностике снижения коронарной перфузии и инфаркта миокарда

400-900 МБк

В соответствии с Европейским методическим руководством, рекомендуемый диапазон активности при диагностике ишемической болезни сердца составляет:

- двухдневный протокол: 600-900 МБк/исследование;
- однодневный протокол: 400-500 МБк для первой инъекции и трехкратная активность для второй инъекции.

В рамках однодневного протокола общая доза не должна превышать 2000 МБк, в рамках двухдневного протокола – 1800 МБк. В рамках однодневного протокола интервал между двумя инъекциями (при нагрузке и в покое) должен составлять не менее 2 часов, при этом инъекции препарата могут выполняться в любом порядке. При проведении инъекции с нагрузкой, нагрузка должна быть (по возможности) продолжена в течение еще одной минуты после введения.

Для диагностики инфаркта миокарда обычно достаточно одной инъекции в состоянии покоя.

При диагностике ишемической болезни сердца требуется две инъекции (при нагрузке и в покое) с целью дифференцировки транзиторного и персистирующего снижения накопления препарата в миокарде.

Оценка глобальной функции желудочка

600-800 МБк при болюсном введении.

Сцинтимаммография

700-1000 МБк при болюсном введении обычно в вену руки, противоположной стороне поражения.

Локализация гиперфункционирующей паратиреоидной ткани

200-700 МБк при болюсном введении. Стандартная активность составляет 500-700 МБк.

Доза препарата может изменяться в зависимости от характеристик гамма-камеры и требуемых параметров реконструкции изображения. Применение доз с активностью, превышающей ДСУ, должно быть обосновано.

Почечная недостаточность

Необходим тщательный подбор дозы радиоактивности препарата, так как у пациентов данной группы возможно увеличение экспозиции радиоактивного облучения.

Печеночная недостаточность

В целом, необходимо с осторожностью подходить к подбору дозы радиоактивности у пациентов с нарушением функции печени, начиная, как правило, с нижней границы диапазона дозирования препарата.

Дети

Применение радиофармацевтического препарата у детей и подростков должно быть тщательно обосновано с учетом клинической необходимости и оценки соотношения «риск-польза» в данной группе пациентов. При назначении радиоактивных препаратов детям и подросткам расчет доз активности осуществляют в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) по дозам для детей. Необходимое

значение дозы радиоактивности для детей и подростков может быть рассчитано путем умножения исходной радиоактивности (только для расчетов) на множительные коэффициенты с учетом массы тела пациента, приведенные ниже в таблице.

Доза [МБк] для введения = Исходная активность × Множительный коэффициент

При диагностике онкологических заболеваний исходная активность составляет 63 МБк. При визуализации сердца значения минимальной и максимальной исходной активности составляют 42 МБк и 63 МБк, соответственно, в рамках двухдневного протокола сканирования сердца, как при нагрузке, так и в покое. При однодневном протоколе исходная активность составляет 28 МБк в покое и 84 МБк при нагрузке. Минимальная активность для любого визуализирующего исследования составляет 80 МБк.

Масса тела [кг]	Множительный коэффициент	Масса тела [кг]	Множительный коэффициент	Масса тела [кг]	Множительный коэффициент
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

Способ применения

Для внутривенного введения.

Ввиду возможного повреждения тканей, нельзя допускать экстравазального введения радиофармацевтического препарата.

Для многократного применения.

Меры предосторожности при обращении или перед введением лекарственного препарата

Перед введением пациенту данный лекарственный препарат должен быть восстановлен.

Инструкции по восстановлению и контролю радиохимической чистоты лекарственного препарата перед введением приведены в разделе 12.

Инструкции по подготовке пациента приведены в разделе 4.4.

Получение изображений

Исследование сердца

По причине гепатобилиарного клиренса диагностическую визуализацию следует начинать приблизительно через 30-60 мин после инъекции радиофармацевтического препарата. Более длительная задержка может потребоваться для получения изображений в состоянии покоя или при нагрузке только при применении вазодилататоров из-за риска более высокого уровня активности технеция (^{99m}Tc) в поддиафрагмальном пространстве. Данные, указывающие на значительные изменения концентрации или перераспределения изотопа в миокарде, отсутствуют, таким образом, период проведения исследования после инъекции может составлять до 6 часов. Исследование проводят в рамках однодневного или

двухдневного протокола.

Предпочтительным является проведение томографического исследования (ОФЭКТ) с ЭКГ-синхронизацией или без нее.

Сцинтимаммография

Диагностическую визуализацию молочной железы следует начинать через 5-10 мин после инъекции, при этом пациентка должна находиться в положении лежа на животе со свободно свисающими молочными железами.

Препарат вводят в вену руки, противоположной стороне молочной железы с подозреваемым поражением. В случае двустороннего поражения, препарат вводят в дорсальную вену стопы.

Традиционная гамма-камера

Пациентке следует принять такое положение, в котором будет свисать противоположная молочная железа, после чего получают изображение указанной молочной железы в боковой проекции. Также можно получить изображение в положении пациентки лежа на спине с руками за головой.

Детектор для диагностической визуализации молочных желез

При использовании детектора для диагностической визуализации молочных желез необходимо соблюдать последовательность специализированного протокола для получения изображений наиболее высокого качества.

Исследование паращитовидных желез

Диагностическая визуализация паращитовидных желез зависит от выбранного протокола. В большинстве исследований применяют технику субтракции и (или) двухфазный метод, или их комбинацию.

При диагностической визуализации щитовидной железы с помощью техники субтракции используют изотопы натрия йодида (^{123}I) или натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), так как указанные радиофармацевтические препараты захватываются функционирующей тканью щитовидной железы. Производится субтракция изображения из изображения, полученного с помощью технеция ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) сестамиби, при этом визуализация патологической гиперфункционирующей ткани паращитовидной железы сохраняется. При использовании натрия йодида (^{123}I) пациенты принимают внутрь препарат с дозой радиоактивности от 10 МБк до 20 МБк. Через 4 часа после приема препарата могут быть получены изображения области шеи и грудной клетки. После получения изображений с использованием натрия йодида (^{123}I) вводят технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) сестамиби в дозе от 200 до 700 МБк и через 10 минут получают двойные изображения с 2 пиками гамма-энергии (140 кэВ для технеция ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) и 159 кэВ для йода (^{123}I)). При использовании натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) вводят дозу 40-150 МБк и через 30 минут получают изображения области шеи и грудной клетки. Затем вводят технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) сестамиби в дозе от 200 до 700 МБк и через 10 минут получают вторую серию изображений.

При применении двухфазного метода технеций ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) сестамиби вводят внутривенно в дозе от 400 до 700 МБк и через 10 минут получают первые изображения области шеи и средостения. После периода вымывания продолжительностью 1-2 часа снова выполняют диагностическую визуализацию области шеи и средостения.

Плоскостные изображения могут быть дополнены данными ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ, которые выполняются сразу или через определенный промежуток времени.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

При проведении сцинтиграфии миокарда с нагрузкой следует учитывать общие противопоказания, связанные с индукцией эргометрической или фармакологической нагрузки.

4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности при применении

Возможное развитие реакций гиперчувствительности или анафилаксии

При возникновении реакций гиперчувствительности или анафилактических реакций, следует незамедлительно прекратить введение лекарственного препарата и, при необходимости, начать лечение препаратами для внутривенного введения. Для экстренных случаев необходимые лекарственные препараты и оборудование, например, эндотрахеальная трубка и аппарат искусственной вентиляции легких, должны находиться в готовности к немедленному оказанию неотложной помощи.

Индивидуальное обоснование соотношения «риск-польза»

У каждого пациента воздействие радиоактивного облучения должно быть обосновано возможной пользой диагностического исследования. В каждом случае доза применяемого радиофармацевтического препарата должна обеспечивать получение необходимой диагностической информации при минимально возможном воздействии радиоактивного облучения на организм.

Нарушение функции почек или печени

Необходимо тщательно оценивать соотношение «риск-польза», так как у пациентов данной группы возможно увеличение экспозиции радиоактивного облучения (см. раздел 4.2).

Применение у детей

Информация о применении у детей приведена в разделе 4.2.

Должна быть выполнена тщательная оценка необходимости назначения радиофармацевтического препарата, так как эффективная доза в МБк превышает таковую у взрослых (см. раздел 11).

Подготовка пациента

Для снижения степени облучения перед проведением исследования необходимо обеспечить хороший уровень гидратации пациента и максимально частое мочеиспускание в течение нескольких часов сразу после проведения исследования.

Исследование сердца

Пациент должен по возможности воздержаться от приема пищи в течение не менее 4 часов до начала исследования. В интервале между введением препарата и получением изображений пациенту рекомендуется употреблять небольшое количество пищи с высоким содержанием жиров либо выпивать 1-2 стакана молока. Это обеспечит быстрый гепатобилиарный клиренс технеция (^{99m}Tc) сестамиби и менее выраженное отображение печени на изображении.

Интерпретация изображений, полученных с использованием технеция (^{99m}Tc) сестамиби

Интерпретация данных сцинтимаммографии

Образования в молочных железах диаметром менее 1 см могут быть не выявлены с помощью сцинтимаммографии с технецием (^{99m}Tc) сестамиби ввиду ее низкой чувствительности в отношении таких образований. Отрицательный результат

исследования не исключает наличия злокачественного образования в молочной железе, особенно если оно небольшого диаметра.

После завершения процедуры

В течение 24 часов после инъекции радиофармацевтического препарата следует избегать близкого контакта с грудными детьми и беременными женщинами.

Особые предостережения

При проведении сцинтиграфии миокарда с нагрузкой следует учитывать общие противопоказания и меры предосторожности, связанные с индукцией эргометрической или фармакологической нагрузки.

В одном флаконе данного лекарственного препарата содержится менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. он практически «не содержит натрия».

Меры предосторожности по предотвращению вредного воздействия на окружающую среду приведены в разделе 6.6.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Применение лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на функцию миокарда и/или кровообращение, может привести к получению ложноотрицательных результатов при диагностике ишемической болезни сердца. В частности, применение бета-блокаторов и антагонистов кальция снижает поглощение кислорода и, таким образом, оказывает влияние на перфузию миокарда. Также, бета-блокаторы снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление при нагрузке. В связи с этим, при интерпретации результатов сцинтиграфии следует учитывать принимаемые одновременно лекарственные средства. Необходимо соблюдать рекомендации соответствующих руководств по проведению исследований с эргометрической и фармакологической нагрузкой.

При диагностической визуализации гиперфункционирующей ткани щитовидной железы с помощью техники субтракции, сопутствующее применение йодсодержащих контрастных препаратов для рентгенологического исследования, лекарственных препаратов для лечения гипер- или гипотиреоза, а также ряда других лекарственных препаратов может снижать качество получаемых изображений щитовидной железы или даже приводить к невозможности выполнения субтракции. Полный перечень лекарственных средств, с которыми возможно взаимодействие, приведен в ОХЛП натрия йодида (^{123}I) и натрия пертехнетата ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых пациентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины репродуктивного возраста

При необходимости введения радиофармацевтических препаратов у женщин репродуктивного возраста, всегда должна собираться информация о беременности. Женщина, у которой наблюдается задержка менструации, считается беременной, пока не будет доказано обратное. Необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных методов без использования ионизирующего излучения (при их наличии), если женщина не уверена в отсутствии беременности (задержка менструации, нерегулярная менструация, и т.д.).

Беременность

В ходе процедур с применением радиоактивных веществ у беременных женщин плод также получает дозу радиоактивного облучения. В период беременности следует проводить только жизненно важные исследования и только в тех случаях, когда ожидаемая польза значительно превышает риски для матери и плода.

Лактация

Перед введением радиофармацевтического препарата матери, кормящей грудью, необходимо рассмотреть целесообразность отсрочки проведения исследования на срок, позволяющий матери завершить период грудного вскармливания, и выбрать наиболее подходящий радиофармацевтический препарат с учетом того, что радиоактивное вещество выделяется с грудным молоком. Если введение препарата является необходимым, следует прекратить грудное вскармливание на 24 часа и выбросить сцеженное грудное молоко.

В течение 24 часов после инъекции препарата следует избегать близкого контакта с грудным ребенком.

Фертильность

Исследования по влиянию на фертильность не проводились.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат МИБИТоп 1 мг не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8 Побочные эффекты

В таблице ниже приведена классификация нежелательных реакций по частоте:

Очень часто ($\geq 1/10$)
Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Очень редко ($< 1/10000$)
Частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: тяжелые реакции гиперчувствительности, такие как одышка, артериальная гипотензия, брадикардия, астения, рвота (обычно в течение двух часов после введения препарата), ангионевротический отек. Другие реакции гиперчувствительности (аллергические реакции с поражением кожи и слизистых оболочек, сопровождающиеся сыпью (зудом, крапивницей, отеком), вазодилатация).

Очень редко: у пациентов с предрасположенностью были описаны другие виды реакций гиперчувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головная боль.

Редко: эпилептические припадки (вскоре после введения препарата), обморок.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: боль в области грудной клетки/стенокардия, отклонение показателей ЭКГ от

нормы.

Редко: аритмия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечасто: тошнота.

Редко: боль в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Редко: местные реакции в месте введения, гипестезия, парестезия, «приливы».

Частота неизвестна: мультиформная эритема.

Системные нарушения и осложнения в месте введения:

Часто: сразу после введения может появиться привкус металла или горечи во рту, иногда в сочетании с сухостью во рту и нарушением обоняния.

Редко: лихорадка, усталость, головокружение, транзиторные боли в суставах, диспепсия.

Прочие нарушения

Воздействие ионизирующего излучения связано с индукцией раковых заболеваний и возможным развитием наследственных дефектов. Поскольку при введении препарата с максимальной рекомендуемой активностью 2000 МБк (500 МБк в покое и 1500 МБк при нагрузке) в рамках однодневного протокола эффективная доза составляет 16.4 мЗв, вероятность развития указанных выше нежелательных реакций является низкой.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

После регистрации лекарственного препарата сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях является важным аспектом. Это позволяет проводить постоянный мониторинг соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинские работники сообщают о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного препарата по адресу: Республика Беларусь, 220037, г. Минск, Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз испытаний в здравоохранении», Товарищеский пер., 2а, e-mail: rcpl@rceth.by, www.rceth.by.

4.9 Передозировка

В случае передозировки препаратом технеций (^{99m}Tc) сестамиби необходимо по возможности снизить уровень поглощенной дозы путем увеличения частоты мочеиспускания и дефекации, что ускорит процесс выведения радионуклида из организма пациента. Целесообразно выполнить расчет введенной эффективной дозы.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: диагностические радиофармацевтические препараты, соединения технеция (^{99m}Tc), код АТХ: V09GA01.

Фармакодинамика

При концентрациях химического вещества, используемых в ходе диагностических исследований, раствор технеция (^{99m}Tc) сестамиби не проявляет фармакодинамической активности.

5.2 Фармакокинетические свойства

После восстановления натрия пертехнетатом (^{99m}Tc) образуется следующий комплекс технеция (^{99m}Tc) сестамиби:

$[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{МИБИ})_6]^+$ где: МИБИ = 2-метоксиизобутилонитрил

Биораспределение

Технеций (^{99m}Tc) сестамиби быстро распределяется из кровотока в ткани: через 5 минут после введения препарата в кровотоке остается около 8% от введенной дозы. При физиологическом распределении *in vivo* отмечается выраженная концентрация технеция (^{99m}Tc) сестамиби в некоторых органах. В частности, отмечается выраженное поглощение меченого препарата в слюнных железах, щитовидной железе, миокарде, печени, желчном пузыре, тонком и толстом кишечнике, почках, мочевом пузыре, сосудистой оболочке глаза, скелетных мышцах и иногда в сосках. Слабое равномерное поглощение в молочных железах или подмышечных впадинах является нормой.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Технеций (^{99m}Tc) сестамиби – это катионный комплекс, который распространяется через капиллярные и клеточные мембраны. В клетке он захватывается митохондриями, где его удержание зависит от интактных митохондрий, что указывает на наличие жизнеспособных миоцитов. После внутривенного введения он распределяется в миокарде в соответствии с перфузией и жизнеспособностью миокарда. Поглощение в миокарде зависит от коронарного кровотока и составляет 1.5% от введенной дозы при нагрузке и 1.2% от введенной дозы в покое. Клетки с необратимыми повреждениями не поглощают технеций (^{99m}Tc) сестамиби. Гипоксия приводит к снижению уровня экстракции в миокарде. Происходит незначительное перераспределение, таким образом, необходимо проведение отдельных инъекций препарата для исследования при нагрузке и в покое.

Сцинтимаммография

Поглощение технеция (^{99m}Tc) сестамиби в тканях зависит, главным образом, от васкуляризации, которая обычно сильно выражена в тканях опухоли. Технеций (^{99m}Tc) сестамиби накапливается в тканях различных новообразований и наиболее выражено в митохондриях. Его поглощение обусловлено повышенным энергозависимым метаболизмом и пролиферацией клеток. Накопление в клетках снижается при повышенной продукции белков множественной лекарственной устойчивости.

Диагностическая визуализация гиперфункционирующей паратиреоидной ткани

Технеций (^{99m}Tc) сестамиби локализуется как в паратиреоидной ткани, так и в функционирующей ткани щитовидной железы, но из нормальной ткани щитовидной железы он, как правило, вымывается гораздо быстрее, чем из пораженной паратиреоидной ткани.

Выведение

В основном технеций (^{99m}Tc) сестамиби выводится с мочой и через гепатобилиарную систему. Через час после введения активность технеция (^{99m}Tc) сестамиби попадает из желчного пузыря в кишечник. Через 24 часа около 27% введенной дозы препарата выводится с мочой и через 48 часов около 33% введенной дозы препарата выводится с калом. Фармакокинетические свойства препарата у пациентов с нарушением функции почек или печени не изучались.

Период полувыведения

Биологический период полувыведения технеция (^{99m}Tc) сестамиби для миокарда составляет около 7 часов в покое и при нагрузке. Эффективный период полувыведения

препарата (который включает биологический и физический период полувыведения) для сердца составляет около 3 часов и для печени – около 30 минут.

5.3 Доклинические данные по безопасности

В исследованиях острой токсичности на мышах, крысах и собаках при внутривенном введении самая низкая доза восстановленного набора, которая привела к гибели у самок крыс, составила 7 мг/кг (в расчете на $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$). Это соответствует 500-кратной максимальной дозе для человека (МДЧ) – 0.014 мг/кг для взрослых (с массой тела 70 кг). При введении дозы восстановленного набора 0.42 мг/кг (30-кратная МДЧ) и 0.07 мг/кг (5-кратная МДЧ) соответственно у крыс и собак какие-либо эффекты, связанные с применением препарата, в течение 28 дней выявлены не были. При повторном введении препарата первые симптомы токсичности возникали в течение 28 дней после введения 150-кратной суточной дозы.

При экстравазальном введении у животных наблюдалось острое воспаление с отеком и кровоподтеками в месте инъекции.

Исследования репродуктивной токсичности не проводились.

В испытаниях генотоксичности (тест Эймса, СНО/НРРТ, обмен сестринскими хроматидами) генотоксическое действие $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ выявлено не было. При применении цитотоксических концентраций *in vitro* наблюдалось увеличение хромосомных аберраций в лимфоцитах человека. В микроядерном тесте *in vivo* при введении дозы 9 мг/кг у мышей генотоксичность препарата выявлена не была.

Исследования канцерогенности радиофармацевтического препарата не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Цистеина гидрохлорид моногидрат

Натрия цитрат

Олова (II) хлорид дигидрат

D-маннитол

Хлористоводородная кислота (для коррекции pH)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

6.2 Несовместимость

Данный лекарственный препарат подлежит смешиванию только с теми препаратами, которые перечислены в разделе 12.

6.3 Срок годности

Лиофилизированный порошок: 2 года.

Раствор $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби должен быть использован в течение 16 часов после мечения.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре 2-8°C.

Хранить флаконы в картонной пачке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Приготовленный раствор $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -сестамиби хранить при температуре не выше 25°C.

Условия хранения лекарственного препарата, меченого радиоактивным изотопом, приведены в разделе 6.3.

Хранение радиофармацевтических препаратов должно осуществляться в соответствии с национальными нормативными требованиями по радиоактивным материалам.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Стерильные флаконы для инъекций из стекла тип I (прозрачные, тип 10R) вместимостью 10 мл, укупоренные резиновой пробкой из хлорбутилкаучука (силиконизированной) и комбинированным отрывным алюминиевым колпачком с бирюзовым полипропиленовым диском.

Флакон для многократного применения.

Размер упаковки: 6 флаконов.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Общие предупреждения:

Получение, использование и введение радиофармацевтических препаратов осуществляется только уполномоченными лицами в соответствующих клинических условиях. Получение, хранение, использование, передача и утилизация радиофармацевтических препаратов осуществляется при соблюдении нормативных требований и (или) получении соответствующих разрешений со стороны уполномоченных органов.

Способ приготовления радиофармацевтических препаратов должен отвечать критериям радиационной безопасности и требованиям к качеству фармацевтического продукта. Необходимо соблюдать меры предосторожности, обеспечивающие асептические условия.

Содержимое флакона предназначено только для приготовления технеция (^{99m}Tc) сестамиби и не должно вводиться пациенту в чистом виде без предварительной подготовительной процедуры.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед введением приведены в разделе 12.

Если в процессе приготовления данного препарата обнаруживается нарушение целостности флакона, то такой флакон не подлежит использованию.

Процедуры введения проводят таким образом, чтобы свести к минимуму риск загрязнения лекарственного препарата и облучения операторов. Использование соответствующего экранирования является обязательным.

До восстановления содержимое набора МИБИТоп не является радиоактивным. Однако после добавления натрия пертехнетата (^{99m}Tc), должно быть обеспечено надлежащее экранирование готового препарата.

Применение радиофармацевтических препаратов создает риск для других людей по причине внешнего излучения или заражения в результате разлива мочи, рвоты или любой другой жидкости организма. Поэтому необходимо принимать меры по радиационной защите в соответствии с национальными нормативными требованиями.

Неиспользованный препарат или отходы подлежат утилизации в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Институт Изотопов» / Institute of Isotopes Co. Ltd.

Адрес: 1121 Венгрия, Будапешт, ул. Конколу Тхеге Миклош 29-33

☒ 1535 Будапешт, А/Я 851.

Тел.: 36 1 392 2577; 395 9081

Факс: 36 1 395 9247; 392 2575

Эл. почта: radiopharmacy@izotop.hu

8. НОМЕР(-А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

19 января 2021 года

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Технеций (^{99m}Tc) получают с помощью генератора ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$), который при гамма-излучении со средней энергией 140 кЭв и периодом полураспада 6,02 часов распадается до технеция (^{99}Tc), считающегося квазиустойчивым элементом с учетом длительности периода полураспада 2.13×10^5 лет.

Представленные ниже данные взяты из материалов Международной комиссии по радиологической защите (ICRP 80) и рассчитаны в соответствии со следующими допущениями: после в/в введения вещество быстро выводится из кровотока и накапливается, главным образом, в мышечной ткани (в том числе сердце), печени, почках и, в меньшей степени, в слюнных и щитовидной железах. При введении вещества в рамках исследования с нагрузкой происходит значительное увеличение уровня поглощения в сердце и скелетных мышцах, и значительное снижение уровня поглощения в других органах и тканях. Вещество выводится с калом и мочой в соотношении 75% и 25% соответственно.

Поглощенная доза на единицу введенной радиоактивности [мГр/МБк] (в покое)					
Орган	Взрослые	15 лет	10 лет	5 лет	1 год
Надпочечники	0.0075	0.0099	0.015	0.022	0.038
Мочевой пузырь	0.011	0.014	0.019	0.023	0.041
Поверхность костей	0.0082	0.010	0.016	0.021	0.038
Головной мозг	0.0052	0.0071	0.011	0.016	0.027
Молочные железы	0.0038	0.0053	0.0071	0.011	0.020
Желчный пузырь	0.039	0.045	0.058	0.10	0.32
Желудок	0.0065	0.0090	0.015	0.021	0.035
Тонкий кишечник	0.015	0.018	0.029	0.045	0.080
Ободочная кишка	0.024	0.031	0.050	0.079	0.015
Верхний отдел толстой кишки	0.027	0.035	0.057	0.089	0.17
Нижний отдел толстой кишки	0.019	0.025	0.041	0.065	0.12

Поглощенная доза на единицу введенной радиоактивности [мГр/МБк] (в покое)					
Сердце	0.0063	0.0082	0.012	0.018	0.030
Почки	0.036	0.043	0.059	0.085	0.15
Печень	0.011	0.014	0.021	0.030	0.052
Легкие	0.0046	0.0064	0.0097	0.014	0.025
Мышцы	0.0029	0.0037	0.0054	0.0076	0.014
Пищевод	0.0041	0.0057	0.0086	0.013	0.023
Яичники	0.0091	0.012	0.018	0.025	0.045
Поджелудочная железа	0.0077	0.010	0.016	0.024	0.039
Костный мозг	0.0055	0.0071	0.011	0.030	0.044
Слюнные железы	0.014	0.017	0.022	0.015	0.026
Кожа	0.0031	0.0041	0.0064	0.0098	0.019
Селезенка	0.0065	0.0086	0.014	0.020	0.034
Яички	0.0038	0.0050	0.0075	0.011	0.021
Вилочковая железа	0.0041	0.0057	0.0086	0.013	0.023
Щитовидная железа	0.0053	0.0079	0.012	0.024	0.045
Матка	0.0078	0.010	0.015	0.022	0.038
Остальные органы	0.0031	0.0039	0.0060	0.0088	0.016
Эффективная доза [мЗв/МБк]	0.0090	0.012	0.018	0.028	0.053

Поглощенная доза на единицу введенной радиоактивности [мГр/МБк] (при нагрузке)					
Орган	Взрослые	15 лет	10 лет	5 лет	1 год
Надпочечники	0.0066	0.0087	0.013	0.019	0.033
Мочевой пузырь	0.0098	0.013	0.017	0.021	0.038
Поверхность костей	0.0078	0.0097	0.014	0.020	0.036
Головной мозг	0.0044	0.0060	0.0093	0.014	0.023
Молочные железы	0.0034	0.0047	0.0062	0.0097	0.018
Желчный пузырь	0.033	0.038	0.049	0.086	0.26
Желудок	0.0059	0.0081	0.013	0.019	0.032
Тонкий кишечник	0.012	0.015	0.024	0.037	0.066
Ободочная кишка	0.019	0.025	0.041	0.064	0.12
Верхний отдел толстой кишки	0.022	0.028	0.046	0.072	0.13
Нижний отдел толстой кишки	0.016	0.021	0.034	0.053	0.099
Сердце	0.0072	0.0094	0.010	0.021	0.035
Почки	0.026	0.032	0.044	0.063	0.11
Печень	0.0092	0.012	0.018	0.025	0.044
Легкие	0.0044	0.0060	0.0087	0.013	0.023
Мышцы	0.0032	0.0041	0.0060	0.0090	0.017
Пищевод	0.0040	0.0055	0.0080	0.012	0.023
Яичники	0.0081	0.011	0.015	0.023	0.040
Поджелудочная железа	0.0069	0.0091	0.014	0.021	0.035

Поглощенная доза на единицу введенной радиоактивности [мГр/МБк] (при нагрузке)					
Костный мозг	0.0050	0.0064	0.0095	0.013	0.023
Слюнные железы	0.0092	0.011	0.0015	0.0020	0.0029
Кожа	0.0029	0.0037	0.0058	0.0090	0.017
Селезенка	0.0058	0.0076	0.012	0.017	0.030
Яички	0.0037	0.0048	0.0071	0.011	0.020
Вилочковая железа	0.0040	0.0055	0.0080	0.012	0.023
Щитовидная железа	0.0044	0.0064	0.0099	0.019	0.035
Матка	0.0072	0.0093	0.014	0.020	0.035
Остальные органы	0.0033	0.0043	0.0064	0.0098	0.018
Эффективная доза [мЗв/МБк]	0.0079	0.010	0.016	0.023	0.045

Эффективная доза рассчитана, исходя из частоты мочеиспускания у взрослых 3.5 часа.

Исследование сердца

Эффективная доза, полученная в результате введения максимальной рекомендованной радиоактивности технеция (^{99m}Tc) сестамиби 2000 МБк у взрослого пациента с массой тела 70 кг, составляет около 16.4 мЗв в рамках однодневного протокола с введением 500 МБк в покое и 1500 МБк при физической нагрузке.

При такой введенной радиоактивности 2000 МБк стандартная доза облучения органа-мишени – сердца – составляет 14 мГр, стандартные дозы облучения критических органов – желчного пузыря, почек и верхнего отдела толстой кишки – составляют соответственно 69, 57 и 46.5 мГр.

Эффективная доза, полученная в результате введения максимальной рекомендованной радиоактивности 1800 МБк (900 МБк в покое и 900 МБк при физической нагрузке) технеция (^{99m}Tc) сестамиби в рамках двухдневного протокола у взрослого пациента с массой тела 70 кг, составляет около 15.2 мЗв.

При такой введенной радиоактивности 1800 МБк стандартная доза облучения органа-мишени – сердца – составляет 12.2 мГр, стандартные дозы облучения критических органов – желчного пузыря, почек и верхнего отдела толстой кишки – составляют соответственно 64.8, 55.8 и 44.1 мГр.

Сцинтимаммография

Эффективная доза, полученная в результате введения максимальной рекомендованной радиоактивности технеция (^{99m}Tc) сестамиби 1000 МБк у взрослого пациента с массой тела 70 кг, составляет около 9 мЗв.

При введенной радиоактивности 1000 МБк стандартная доза облучения органа-мишени – молочных желез – составляет 3.8 мГр, стандартные дозы облучения критических органов – желчного пузыря, почек и верхнего отдела толстой кишки – составляют соответственно 39, 36 и 27 мГр.

Исследование паращитовидных желез

Эффективная доза, полученная в результате введения максимальной рекомендованной радиоактивности технеция (^{99m}Tc) сестамиби 700 МБк у взрослого пациента с массой тела 70 кг, составляет около 6.3 мЗв.

При введенной радиоактивности 700 МБк стандартная доза облучения органа-мишени –

щитовидной железы – составляет 3,7 мГр, стандартные дозы облучения критических органов – желчного пузыря, почек и верхнего отдела толстой кишки – составляют соответственно 27.3, 25.2 и 18.9 мГр.

12. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Все процедуры должны выполняться в асептических условиях. Пока не проведена дезинфекцией пробки, вскрывать флаконы запрещается, раствор забирают из флакона прямо через пробку с помощью одноразового шприца, оснащенного соответствующим защитным экранированием и одноразовой стерильной иглой.

Не использовать препарат, если нарушена целостность флакона.

Инструкция по приготовлению раствора технеция (^{99m}Tc) сестамиби для инъекций:

1. Для мечения используйте элюат генератора ^{99m}Tc .
2. Поместите флакон с лиофилизатом МИБИТоп в свинцовый контейнер с толщиной стенок 3 мм.
3. Введите элюат ^{99m}Tc с максимальной активностью 15.0 ГБк в объеме около 1-3 мл, но не более 3 мл, во флакон с помощью стерильного одноразового шприца и иглы, не снимая крышки.
4. Энергично встряхните флакон и поместите в воду температурой 100°C на 10 минут до завершения реакции комплексообразования.
5. Перед измерением активности и проведением хроматографического анализа охладите раствор до комнатной температуры.
6. Измерьте активность флакона с помощью подходящей системы измерения радиоактивности.
7. Запишите номер серии, активность технеция (^{99m}Tc) в растворе для инъекций, общий объем, время и дату проведения измерения, время окончания срока годности на этикетке, поставляемой с набором, и наклейте этикетку на свинцовый контейнер.
8. Перед использованием храните флакон с раствором технеция (^{99m}Tc) сестамиби при температуре не выше 25°C.
9. Раствор технеция (^{99m}Tc) сестамиби для инъекции должен быть использован в течение 16 часов после приготовления.
10. Промаркируйте один флакон и получите три параллельных хроматограммы.

Метод определения радиохимической чистоты технеция (^{99m}Tc) сестамиби с помощью радио-ТСХ

Материалы

Пластинка с нанесенным слоем оксида алюминия Baker-Flex, №1 В-F, предварительно нарезанная на полоски размером 2.5 см x 7.5 см.

Этанол, >95%.

Капинтек (Capintec) или аналогичный инструмент для измерения уровня радиоактивности в диапазоне 0.7-15 ГБк.

Шприц вместимостью 1 мл с иглой размером 22-26.

Небольшая хроматографическая камера с крышкой (достаточно химического стакана вместимостью 100 мл с покрытием пленкой Parafilm).

Процедура

1. В хроматографическую камеру (химический стакан) наливают этанол в количестве,

достаточном для заполнения сосуда растворителем на высоту 3-4 мм. Хроматографическую камеру (химический стакан) покрывают пленкой Parafilm и выдерживают в течение около 10 минут для уравнивания.

2. 1 каплю этанола наносят с помощью шприца объемом 1 мл с иглой размером 22-26 на ТСХ пластинку со слоем оксида алюминия, на расстоянии 1,5 см от нижнего края. **Не допускать высыхания пятна.**
3. 1 каплю технеция (^{99m}Tc) сестамиби наносят поверх пятна этанола.
4. Пятно высушивают. **Не нагревать!**
5. Выдерживают, пока фронт растворителя не пройдет расстояние 5.0 см от точки нанесения.
6. На расстоянии 4.0 см от нижнего края полоску обрезают и измеряют каждую часть в дозкалибраторе.

Для идентификации радиоактивности определяют значение R_f :

- на линии старта сохраняется ^{99m}Tc в восстановленном или гидролизованном виде ($R_f=0.0-0.1$);
- свободный, несвязанный пертехнетат $^{99m}\text{TcO}_4^-$ мигрирует с растворителем ($R_f=0.4-0.7$);
- комплекс технеция (^{99m}Tc) сестамиби мигрирует с фронтом растворителя ($R_f = 0.8-1.0$).

Радиохимическую чистоту рассчитывают по следующей формуле:

^{99m}Tc сестамиби, % = радиоактивность в верхней части ($R_f = 0.8-1.0$) деленная на сумму радиоактивности во всех частях и умноженная $\times 100$:

$$\% \text{ RCP} = \frac{\text{радиоактивность в верхней части (1 см + 2,5 см)}}{\text{сумма радиоактивности во всех частях (суммарно 7,5 см)}} \times 100\%$$

Процентное значение ^{99m}Tc сестамиби должно составлять $\geq 94\%$, в противном случае препарат выбрасывают.

Примечание: не использовать материал с радиохимической чистотой менее 94%.

Препарат должен быть использован в течение 16 часов после приготовления.

