

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CARDIO-SPECT radyofarmasötik hazırlama kiti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakonda metoksi-isobutil-isonitril-bakır-tetrafloroborat 0.5 mg bulunur.

Yardımcı Maddeler:

Sodyum klorür 13.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Radyofarmasötik hazırlama kiti

Beyaz liyofilize tozdur.

Sodyum perteknetat (^{99m}Tc) ile sulandırılarak kullanılan enjeksiyonluk çözeltilidir. İşaretleme çözeltilisi kite dahil değildir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bu tıbbi ürün sadece tanı amaçlı kullanım içindir.

İntravenöz enjeksiyon için sodyum perteknetat (^{99m}Tc) çözeltilisi ile sulandırıldıktan sonra aşağıdaki endikasyonlar için kullanılabilir:

Kardiyoloji:

- Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemik kalp hastalığı/ enfarktüsü tanı ve takibinde,
- Sol ventrikül fonksiyonlarının ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde, endikedir.
- Miyokard infarktüsünün evrelemesinde endike değildir.

Onkoloji:

- Tüm vücut sintigrafik görüntüleme ile malign tümörlerin tanı ve evrelemesinde,
- Meme dokusu yoğun olan ve meme kanseri şüphesi bulunan hastalarda mammografi sonuçları yeterli olmadığı veya şüpheli olduğu zaman ikinci aşama tanı ajanı olarak sintimammografik görüntüleme.

Endokrinoloji:

- Hiperparatiroidili olgularda paratiroid sintigrafisi ile paratiroid adenomu/hiperplazisinin tanı ve lokalizasyonunda.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Ortalama 70 kg olan bir hasta için önerilen ortalama dozlar şöyledir:

Azalmış koroner perfüzyon ve miyokard infarktüs tanısı: 400 – 900 MBq

Global ventriküler fonksiyon tayini: 600 - 800 MBq bolus enjeksiyon

İskemik kalp hastalığı tanısı için, geçici veya kalıcı miyokardial iskemiyi ayırdedebilmek amacıyla stres altında ve istirahat halinde olmak üzere iki enjeksiyon yapılması gereklidir. Avrupa İşlem Kılavuzu (European procedural guideline) uyarınca, iskemik kalp hastalığı tanısı için önerilen doz aralığı aşağıda verilmiştir:

Birinci enjeksiyon:

– İki günlük protokol: 600–900 MBq/çalışma

– Bir günlük protokol: 400–500 MBq

İkinci enjeksiyon: 3 katı fazla dozda ile yapılır.

Bir günlük protokol için toplam 2000 MBq'den, iki günlük protokol için 1800 MBq'den fazla doz uygulanmamalıdır. İki enjeksiyon arasında en az 6 saat süre bulunmalıdır, ancak herhangi bir sıra ile yapılabilir. Stres enjeksiyonundan sonra, eğer mümkünse, 1 dakika daha egzersize devam edilmelidir.

Miyokard infarktüsü tanısı için istirahat halinde yapılacak tek enjeksiyon yeterli olabilir.

Lokal diyagnostik referans düzeylerinin üzerindeki aktivitelerde yapılacak enjeksiyonlar gerekçelendirilmelidir.

Meme görüntülenmesi:

740-925 MBq, lezyonun tespit edildiği tarafın aksi yönündeki kola bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Paratiroid görüntülenmesi:

185 - 740 MBq, bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır.

(her vakada kullanılan doz uygulanabilecek en düşük doz olmalıdır)

Kardiyak Görüntüleme:

Hasta, eğer mümkünse, görüntülemenin **en az 4 saat öncesinden** itibaren aç olmalıdır. Hastaların her enjeksiyondan sonra, görüntülemeye önce, az yağlı bir yemek yemeleri veya bir-iki bardak süt içmeleri önerilir. Bu şekilde, teknesyum (^{99m}Tc) sestamibinin hepatobiliyer klerensi hızlanır ve görüntüde karaciğer aktivitesi azalmış olur.

Hepatobiliyer klerensi sağlamak üzere, görüntülemeye enjeksiyondan yaklaşık 60 dakika sonra başlanmalıdır. Subdiyafragmatik ^{99m}Tc aktivitesinin yükselme riski nedeniyle, vazodilatör ajanlarla tek başına yapılan stres ve istirahat dönemi görüntülemelerinde daha uzun süre beklenmesi gerekebilir. Miyokardiyal izleyici konsantrasyonunda anlamlı değişikliği veya redistribüsyonu düşündürülen bir kanıt olmadığı için enjeksiyondan sonra 6 saate kadar görüntüleme yapılabilmesi mümkündür. Test bir günlük veya iki günlük protokol şeklinde uygulanabilir.

EKG ile birlikte veya tek başına uygulanan tomografik görüntüleme (TG) güncel uluslararası kılavuzlara göre yapılmalıdır.

Meme görüntüleme:

Optimal olarak, enjeksiyondan 5-10 dakika sonra, hasta pron pozisyonda iken ve meme tamamen serbest haldeyken görüntüleme yapılabilir. Kanser lezyonu taşıdığından şüphelenilen memeye mümkün olduğu kadar çok yaklaşılarak 10 dakika lateral görüntüleme yapılmalıdır.

Daha sonra diğer memeyi görüntüleyebilmek için hastaya yeniden pozisyon verilir ve diğer meme serbestleştirilir. Lateral görüntüleme yapılır. Daha sonra, hastanın kolu başının arkasına alınarak anterior supine görüntüleme de sağlanabilir.

Paratiroid görüntüleme:

Çıkarma (subtraksiyon tekniği) veya yıkama tekniğinin (wash-out/çift-faz tekniği) hangisinin kullanılacağına bağlıdır. Çıkarma teknik için ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ veya Tl-201 kullanılabilir. Literatüre, kılavuzlara ve önerilen dozlara göre uygulanmalıdır.

Eğer çift-faz tekniği kullanılacaksa, 370 - 740 MBq ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) Sestamibi enjekte edilir ve 10 dakika sonra ilk boyun ve toraks görüntüleri alınır. 1-2 saatlik bir yıkama periyodundan sonra boyun ve toraks görüntülemesi tekrarlanır. İki görüntüleme arasında SPECT veya SPECT/CT uygulanabilir.

Hazırlama ve radyokimyasal saflığının kontrolü için Bölüm 12'ye bakınız.

Uygulama şekli:

Flakon içeriği, 1-5 ml, maksimum radyoaktivitesi 15 GBq olan, oksidan içermeyen, steril $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - sodyum perteknetat çözeltisi ile sulandırılır.

IV yolla uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde iyonize radyasyona maruziyet artabilir. Uygulanacak aktivite hesaplanırken bu konu dikkate alınmalıdır.

Karaciğer fonksiyonlarında azalma olan hastalarda genellikle doz aralığının alt sınırından başlanarak dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı dikkatle değerlendirilmeli ve bu hasta grubunun klinik gereksinimleri ve yarar/zarar oranları göz önüne alınmalıdır. Bu popülasyonda uygulanacak dozlar, EANM (Avrupa Nükleer Tıp Topluluğu) Pediatrik Çalışma Grubu'nun (1990) önerilerine göre uyarlanmalıdır. Bu aktivite erişkinler için önerilen aktiviteden vücut kütlesine göre aşağıdaki sabitlerle çarpılarak hesaplanır:

3 kg = 0.10	12 kg = 0.32	22 kg = 0.50	32 kg = 0.62	42 kg = 0.78	52-54 kg = 0.90
4 kg = 0.14	14 kg = 0.36	24 kg = 0.53	34 kg = 0.64	44 kg = 0.80	56-58 kg = 0.92
6 kg = 0.19	16 kg = 0.40	26 kg = 0.56	36 kg = 0.66	46 kg = 0.82	60-62 kg = 0.96
8 kg = 0.23	18 kg = 0.44	28 kg = 0.58	38 kg = 0.68	48 kg = 0.85	64-66 kg = 0.98
10 kg = 0.27	20 kg = 0.46	30 kg = 0.60	40 kg = 0.70	50 kg = 0.88	68 kg = 0.99

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda kullanımına dair özel bir çalışma yapılmamıştır. Ancak klinik araştırmalarda ve yaşlıları da içeren çalışmalarda bu gruba spesifik özel dikkat gerektiren bir durum rapor edilmemiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

CARDIO-SPECT ürününe veya içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ürün sadece TeknesyumTc-^{99m} sestamibi hazırlanması içindir, hastaya bu şekilde hazırlanmadan uygulanamaz.

Yenidoğanlar, infantlar, çocuklar ve adolesanlar için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Stres koşullarında yapılan miyokardial sintigrafik incelemelerde, genel kontrendikasyonlar ve ergometrik veya farmakolojik stresin ortaya çıkışı ile ilgili önlemler göz önünde tutulmalıdır.

Doku hasarı oluşturma riskinden dolayı ekstrasal enjeksiyonundan kesinlikle kaçınılmalıdır.

Hepatobilyer fonksiyonları azalmış olan hastalarda, radyasyon maruziyeti artabileceği için çok dikkatli kullanılmalıdır.

Memede 1 cm çapından küçük kitleler sintimammografi ile tespit edilemeyebilir, çünkü Teknesyum(^{99m}Tc) sestamibinin bu lezyonlar için deteksiyon sensitivitesi histolojik tanıya göre %52'dir. Tetkik sonucunun negatif çıkması, özellikle bu tip küçük lezyonlarda, meme kanseri olmadığını göstermez.

Mesanedeki radyasyonu azaltmak için uygun hidrasyon ve sık idrara çıkmak gereklidir.

Radyofarmasötik ajanlar sadece bu ilaçlar konusunda gerekli eğitimi almış deneyimli ve yetkili sağlık personeline uygulanabilir. Bu ilaçların depolanması, kullanılması, transferi ve atılması radyoaktif maddeler için ulusal mevzuatla uyumlu olmalıdır.

RADYOFARMASÖTİKLER SADECE NÜKLEER TIP UZMANLARINCA VE NÜKLEER TIP MERKEZLERİNDE UYGULANMALIDIR.

İyonize radyasyona maruziyet her bir hasta için, hastaya yararı açısından gerekçelendirilebilir olmalıdır. Hastaya uygulanacak aktivite, tanı veya tedavi amacıyla beklenen etkiyi elde etmeye yetecek mümkün olan en düşük dozda olmalıdır.

Radyofarmasötiklerin hazırlanmasında hem radyasyon güvenliği kurallarına hem de farmasötik kalite gerekliliklerine uyulmalı ve aseptik koşullar sağlanmalıdır.

Eğer hipersensitivite reaksiyonları oluşursa uygulama hemen durdurulmalı ve gerekli olduğu takdirde intravenöz tedavi başlatılmalıdır. Acil durumlarda gerekli müdahalenin yapılabilmesi için gereken ilaçlar, endotrakeal tüp ve ventilatör gibi alet ve cihazlar hazır bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.

Miyokard fonksiyonunu ve/veya kan akımını etkileyen ilaçlar, koroner arter hastalığı tanısında yanlış negatif sonuçlar çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle, sintigrafik incelemeler yorumlanırken, hastanın kullandığı ilaçlar göz önüne alınmalıdır.

Ayrıca, radyoterapi alan hastalarda, radyasyon hücre içi proteinlere bağlanmayı etkileyebilir ve bunun sonucu olarak miyokard hücrelerinde ^{99m}Tc-sestamibi tutulumunu azaltabilir.

4.6. Hamilelik ve laktasyon

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda radyofarmasötiklerin verilmesinden önce mutlaka hamilelik durumu sorgulanmalıdır. Bir periyodunda gecikme olan her kadın aksi kanıtlanmadıkça hamile olarak kabul edilmelidir. Herhangi bir şüphe halinde, istenen bilgiye ulaşabilmek için yeterli olan en düşük doz uygulanmalıdır. İyonize radyasyon içermeyen alternatif teknikler her zaman göz önüne alınmalıdır.

Hamilelik dönemi

Hamile bir kadına uygulanan radyonüklid işlemler aynı zamanda fetusun da radyasyon dozu almasına neden olmaktadır. Dolayısı ile hamilelik dönemlerinde sadece zorunlu tetkikler ve ancak potansiyel yararın anne ve bebekte oluşacak potansiyel zarardan fazla olması halinde yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Emziren bir kadına radyoaktif bir ürün verilmesinden önce yapılacak olan incelemenin emzirme döneminin sonuna ertelenme olasılığı mutlaka düşünülmelidir. Çünkü radyoaktivite anne sütüne geçer. İlacın verilmesi gerektiğinde de en uygun radyofarmasötik seçimi yapılmalıdır. Bu durumda, ilaç verilmeden önce süt biriktirilmelidir. Enjeksiyondan sonraki 24 saat boyunca emzirme kesilmeli ve bu süre boyunca sağılan süt atılmalıdır.

Bu dönem süresince bebekle yakın temastan kaçınılmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CARDIO-SPECT'in araç ve makine kullanma yetisi üzerine bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yaygınlık şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: enjeksiyondan hemen sonra oluşan ağızda metalik veya acı tat, bazı vakalarda beraberinde ağız kuruluğu, koku alma duyusunda değişiklik gözlenebilir.

Seyrek: ateş, kırıklık, baş dönmesi, geçici artrit benzeri eklem ağrıları

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın olmayan: göğüs ağrısı/anjina pektoris, anormal EKG

Seyrek: Aritmi

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Bulantı

Seyrek: Abdominal ağrı

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Seyrek: Nöbet geçirme (CARDIO-SPECT uygulanmasından kısa süre sonra), senkop

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Dispne, hipotansiyon, bradikardi, asteni ve kusma (genellikle CARDIO-SPECT uygulamasını takip eden iki saat içinde) ve anjiyoödem gibi şiddetli hipersensitivite reaksiyonları.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Seyrek: Exanthem ile seyreden allerjik cilt ve mukoza reaksiyonları (prurit, ürtiker, ödem), vazodilatasyon, enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar, hipoestezi, parestezi, flushing

Çok seyrek: Predispoze hastalarda diğer hipersensitivite reaksiyonları

Eğer hipersensitivite belirtileri ortaya çıkarsa, ilaç uygulaması hemen durdurulmalı ve eğer gerekli ise intravenöz tedavi başlanmalıdır. Acil durumlar için gerekli ilaç ve cihazlar (ör; endotrakeal tüp ve ventilatör) hazır bulundurulmalıdır.

Diğer sorunlar: İyonize radyasyona maruziyet ile kanser indüksiyonu ve herediter defektlerin gelişimi arasında bir ilişki tesbit edilmiştir. Nükleer medikal ürünlerle yapılan tamsal incelemelerin çoğu 20 mSv'den düşük radyasyon dozları ile yapıldığı için bu istenmeyen etkilerin oluşma olasılığı düşüktür. Önerilen maksimum aktivite olan 925 MBq verildiğinde efektif doz 3,8 mSv'dir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

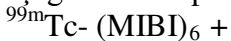
Teknesyum(^{99m}Tc) sestamibi ile aşırı doz uygulanmış ise, hastanın absorbe ettiği aktivitenin azaltılması için radyonüklidin vücuttan atılımı, diürez ve defekasyon yoluyla arttırılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

ATC kodu: V09GA01

Farmakoterapötik grup: Teknesyum(^{99m}Tc) bileşikleri

Teknesyum(^{99m}Tc) sestamibi uygulamasından sonra farmakodinamik bir etki beklenmez. Sodyum Perteknetat(^{99m}Tc) enjeksiyonluk çözelti ile sulandırdıktan sonra teknesyum (^{99m}Tc) sestamibiyi aşağıdaki kompleks oluşturur:



Burada MIBI = 2-metoksiizo-butizonitril'dir.

Teknesyum(^{99m}Tc) sestamibinin, normal dozlarda ve normal yoldan uygulandığında klinik olarak tesbit edilen herhangi bir farmakodinamik etkisi bulunmamaktadır.

Teknesyum(^{99m}Tc) sestamibinin dokular tarafından tutulması öncelikle o dokunun vaskülarizasyonuna bağlıdır ve genellikle tümör dokusunda vaskülarizasyon artar. (^{99m}Tc) Sestamibi kompleksi lipofilik özelliğine ve taşıdığı pozitif yüke bağlı olarak hücre membranını geçer ve hücrenin en negatif yüklü bölgesi olan mitokondride konsantre olur.

Kardiyak Endikasyon

Teknesyum(^{99m}Tc) sestamibi, mitokondriyal membrana bağlanır. İntraselüler bağlanma için intakt bir mitokondriyal membran potansiyeli olması önemlidir.

Teknesyum(^{99m}Tc) sestamibinin miyokard tarafından tutulması, fizyolojik akış sınırları içindeki kan akımı ile orantılıdır. Pasif tutulum hızı ise ilacın membran permeabilitesi ve maruz bırakıldığı damar yatağının yüzey alanı tarafından belirlenir. Radyoaktivite hücreye difüzyon yolu ile girdiği için, kan akımı hızlı olduğu (>2.0 ml/g/min) takdirde doğru sonuç vermeyecektir.

Koroner kan akımı 0.52 - 3.19 ml/g/dk arasında olduğunda, Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibi'nin miyokardiyal ekstraksiyonu ortalama olarak 0.38 ± 0.09 olur. Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibinin kandan dokulara dağılımı hızlıdır. Enjeksiyondan 5 dakika sonra yaklaşık olarak sadece %8'i dolaşımında bulunur.

^{99m}Tc sestamibi zaman içinde minimum redistribüsyona uğrar. Böylece normal ve iskemik miyokard arasındaki farklı temizlenme (wash-out) periyotları sayesinde lezyonların ve zaman içinde lezyon boyutlarında ve şiddetinde oluşabilecek azalmaların tesbitinde etkili olabilir.

Mastoloji endikasyonları

Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibinin, meme tümör dokusundaki hücrel konsantrasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Bu artış büyük olasılıkla tümör hücrelerindeki mitokondri içeriğinin fazla olması ve membran potansiyelinin yüksekliği nedeni ile oluşur.

Çeşitli *in vitro* çalışmalar Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibinin P-glikoprotein bir substratı olduğunu ortaya koymuştur. Tümörden Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibinin eliminasyonu ile P-glikoprotein ekspresyonu arasında direkt bir korelasyon kurulmuştur. P-glikoprotein hücrel aşırı ekspresyonu, özellikle 1 cm'den büyük tümörlerde, tümörlerin görüntülenmesinde yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

Paratiroid endikasyonu

Paratiroid adenomlarında kan akımı ve mitokondri sayısı artmıştır. Bu da paratiroid adenomlarında ^{99m}Tc sestamibi tutulmasındaki artışı açıklar. ^{99m}Tc sestamibi'nin lokalizasyonu dokudaki kan akımına, verilen ^{99m}Tc sestamibi konsantrasyonunun dokudaki miktarına ve paratiroid adenomunun boyutlarına bağlı görünmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibi, bölgesel koroner kan akımı ile orantılı olarak canlı miyokard dokusunda biriken bir katyonik komplekstir.

Genel özellikler

Miyokardiyal tutulum:

Koroner kan akımına bağlı olarak, stres altında enjekte edilen dozun %1.5'u, istirahat halinde ise %1.2'si miyokard tarafından alınır.

Hayvan çalışmaları bu tutulumun sodyum-potasyum pompasının fonksiyonel kapasitesine bağlı olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte geri dönüşümsüz olarak hasarlanan hücrelerde Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibi tutulmaz. Hipoksi miyokardiyal ekstraksiyonu azaltır.

Köpeklerde iskeminin indüklenmesinden sonra en az 4 saat boyunca, miyokardiyal fraksiyonun klerensi minimaldir ve redistribüsyonu da önemsizdir.

Dağılım:

Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibi kandan dokulara hızla dağılır. Enjeksiyondan 5 dakika sonra yaklaşık olarak enjekte edilen dozun sadece %8'i hala kan dolaşımında bulunur.

Bununla birlikte şiddetli iskemik alanlarda redistribüsyonu gösteren bazı deneysel ve klinik çalışmalar vardır. Bunun testin tanısal kalitesi üzerine potansiyel etkileri henüz tanımlanamamıştır.

Metabolizma ve Eliminasyon:

Teknesyum(^{99m}Tc) Sestamibi klerensi için en önemli metabolik yolak hepatobiliyer sistemdir. Enjeksiyondan sonraki bir saat içinde safra kesesindeki aktivite bağırsaklara geçer.

Enjekte edilen dozun % 27'si 24 saat sonra idrarla, %33'ü 48 saat sonra feçesle atılır.

Yarılanma ömrü: Biyolojik miyokardiyal yarı ömrü, stres altında ve istirahat halinde yaklaşık 7 saattir. Biyolojik ve fiziksel yarılanma ömürlerini içeren efektif yarı ömür, yaklaşık 3 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik dışı çalışmalarda, güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi ile ilgili konvansiyonel çalışmalarda insanlar üzerinde özel bir tehlike saptanmamıştır.

Klinik dışı çalışmalarda gözlenen etkiler sadece insanlara uygulanan maksimum dozdan çok daha yüksek dozlarda etkili görülmüştür, klinik kullanımla ilişkisinin küçük olduğu düşünülmektedir.

Klinik çalışmalarda istenmeyen etkiler gözlenmemiştir. Buna karşılık, hayvan deneylerinde klinik maruziyet düzeylerine yakın düzeylerde istenmeyen etkiler tespit edilmiştir. Bunların klinik kullanımla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Klinik olmayan çalışmalar sırasında yapılan patoloji incelemelerinde, deney hayvanlarının organlarında herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir. Konu ile ilgili yayınlarda teratojenite, mutajenite veya karsinojenite bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalay klorür dihidrat
Tetrasodyum pirofosfat dekahidrat
L-sistein hidroklorür monohidrat
Glisin
Sodyum klorür

6.2 Geçimsizlikler

^{99m}Tc-sodyum perteknetat enjeksiyonluk çözeltisi (Avr. Farm.) kullanarak yapılan işaretleme işlemi redükte formdaki kalay düzeyine bağlıdır. Bu nedenle, okside edici ajan içeren ^{99m}Tc-sodyum perteknetat steril enjeksiyon kullanımına izin verilmez.

6.3. Raf ömrü

Bu kitin raf ömrü 30 aydır.

Sodyum ^{99m}Tc perteknetat ile işaretlenmiş ürün 8 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Soğuk kiti 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

Sodyum ^{99m}Tc perteknetat ile işaretlenmiş ürünü 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

İşaretlenmiş ürünlerin saklanması radyoaktif maddeler için ulusal mevzuatla uyumlu olmalıdır. Işıktan koruyunuz, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

8 ml, renksiz, Tip I, borosilikat cam flakonlar, klorobutil lastik tıpa ile köşesi yukarı kıvrılmış plastik-aluminyum kapakla (polypropilen-aluminyum) kapatılmıştır.

Ambalaj büyüklükleri: 1 kutuda 6 flakon

Hastane ambalajları:

Her biri 6 flakonluk iki ambalaj içeren paketler

Her biri 6 flakonluk dört ambalaj içeren paketler

Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada olmayabilir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Atıklar, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nun (TAEK) 'Radyoaktif Madde Kullanımından Oluşan Atıklara İlişkin Yönetmelik' ve 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' kurallarına uygun olarak bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Can Radyofarmasötik Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Ali Paşa Sanayi Bölgesi 12. Sokak, No: 19

Silivri-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

135/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15/02/2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

11. DOZİMETRE

Teknesyum^{99m}, 140 keV'luk enerji vererek, gamma radyasyonu ile izomerik dönüşüme uğrayarak teknesyum-99'a dönüşür. Yarılanma ömrü 6 saattir. Teknesyum-99 stabil sayılabilir.

Aşağıda listelenen veriler ICRP 80'den alınmıştır ve hesaplanmasında şu kriterler kullanılmıştır: Maddenin intravenöz uygulanmasını takiben kandan hızla temizlenir ve asıl olarak kalp dahil kas dokularında, karaciğerde, böbrekte ve daha az bir miktarda tükürük bezleri ve tiroide birikir. Madde stres testi ile enjekte edildiğinde, organlarda ve dokularda tutulum önemli derecede artar. Madde karaciğer ve böbrekten sırası ile %75 ve %25 oranları ile atılır.

Organ	Absorbe edilen doz/Uygulanan aktivite [mGy/MBq] (istirahat testi)				
	Erişkin	15 yaş	10 yaş	5 yaş	1 yaş
Adrenal bezler	0.0075	0.0099	0.015	0.022	0.038
Mesane duvarı	0.011	0.014	0.019	0.023	0.041
Kemik yüzeyi	0.0082	0.010	0.016	0.021	0.038
Beyin	0.0052	0.0071	0.011	0.016	0.027
Memeler	0.0038	0.0053	0.0071	0.011	0.020
Safra kesesi	0.039	0.045	0.058	0.010	0.32
Sindirim kanalı:					
Mide	0.0065	0.0090	0.015	0.021	0.035
İnce bağırsak	0.015	0.018	0.029	0.045	0.080
Kolon	0.024	0.031	0.050	0.079	0.015
ULI	0.027	0.035	0.057	0.089	0.17
LLI	0.019	0.025	0.041	0.065	0.12
Kalp	0.063	0.0082	0.012	0.018	0.023
Böbrekler	0.036	0.043	0.059	0.085	0.045
Karaciğer	0.011	0.014	0.021	0.030	0.039
Akciğerler	0.0046	0.0064	0.0097	0.014	0.044
Kaslar	0.0029	0.0037	0.0054	0.0076	0.026
Özefagus	0.0041	0.0057	0.0086	0.013	0.019
Overler	0.0091	0.012	0.018	0.025	0.034
Pankreas	0.0077	0.010	0.016	0.024	0.021
Kemik iliği	0.0055	0.0071	0.011	0.030	0.023
Tükürük bezleri	0.014	0.017	0.022	0.015	0.045
Deri	0.031	0.0041	0.0064	0.0098	0.038
Dalak	0.0065	0.0086	0.014	0.020	0.034
Testisler	0.0038	0.0050	0.0075	0.011	0.021
Timus	0.0041	0.0057	0.0086	0.013	0.023
Tiroid	0.0053	0.0079	0.012	0.024	0.045
Uterus	0.0078	0.010	0.015	0.022	0.038
Diğer organlar	0.0031	0.0039	0.0060	0.0088	0.016
Efektif doz	0.0090	0.012	0.018	0.028	0.053
[mSv/MBq]					

ULI: Kalın bağırsağın üst kısmı

LLI: Kalın bağırsağın alt kısmı

Organ	Absorbe edilen doz/Uygulanan aktivite [mGy/MBq] (egzersiz testi)				
	Erişkin	15 yaş	10 yaş	5 yaş	1 yaş
Adrenal bezler	0.0066	0.0087	0.013	0.019	0.033
Mesane duvarı	0.0098	0.013	0.017	0.021	0.038
Kemik yüzeyi	0.0078	0.0097	0.014	0.020	0.036
Beyin	0.0044	0.0060	0.0093	0.014	0.023
Memeler	0.0034	0.0047	0.0062	0.0097	0.018
Safra kesesi	0.033	0.038	0.049	0.086	0.26
Sindirim kanalı:					
Mide	0.0059	0.0081	0.013	0.019	0.032
İnce bağırsak	0.012	0.015	0.024	0.037	0.066
Kolon	0.019	0.025	0.041	0.064	0.12
ULI	0.022	0.028	0.046	0.072	0.13
LLI	0.016	0.021	0.034	0.053	0.099
Kalp	0.0072	0.0094	0.010	0.021	0.035
Böbrekler	0.026	0.032	0.044	0.063	0.11
Karaciğer	0.0092	0.012	0.018	0.025	0.044
Akciğerler	0.0044	0.0060	0.0087	0.013	0.023
Kaslar	0.0032	0.0041	0.0060	0.0090	0.017
Özefagus	0.0040	0.0055	0.0080	0.012	0.023
Overler	0.0081	0.011	0.015	0.023	0.040
Pankreas	0.0069	0.0091	0.014	0.021	0.035
Kemik iliği	0.0050	0.0064	0.0095	0.013	0.023
Tükrük bezleri	0.0092	0.011	0.0015	0.0020	0.029
Deri	0.0029	0.0037	0.0058	0.0090	0.017
Dalak	0.0058	0.0076	0.012	0.017	0.030
Testisler	0.0037	0.0048	0.0071	0.011	0.020
Timus	0.0040	0.0055	0.0080	0.012	0.023
Tiroid	0.0044	0.0064	0.0099	0.019	0.035
Uterus	0.0072	0.0093	0.014	0.020	0.035
Diğer organlar	0.0033	0.0043	0.0064	0.0098	0.018
Efektif doz	0.0079	0.010	0.016	0.023	0.045
[mSv/MBq]					

ULI: Kalın bağırsağın üst kısmı

LLI: Kalın bağırsağın alt kısmı

12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASI İÇİN TALİMATLAR

Hazırlamadan önceki kit içerikleri radyoaktif değildir. Bununla birlikte, sodium perteknetat ^{99m}Tc enjeksiyonluk çözeltisi (Avr. Farm.) eklendikten sonra son ürün için yeterli zırhlama sağlanmalıdır.

Radyofarmasötik uygulanması, çevredeki diğer insanlar için de eksternal radyasyon veya dökülen idrar, kusmuk vb. ile materyal nedeniyle kontaminasyon riski yaratır. Radyasyondan korunma önlemleri ulusal mevzuatlarla uyumlu bir şekilde mutlaka önceden alınmalıdır. Ürün bakteriyostatik koruyucu içermez.

TeknesyumTc-^{99m} Sestamibi sulandırıldıktan sonra sekiz (8) saat içinde kullanılmalıdır. Flakon maksimum 15 GBq oksidan içermeyen steril sodium (^{99m}Tc) perteknetat ile sulandırılır. Tüm farmasötik ürünlerde olduğu gibi, bu ürünün hazırlanması sırasında flakonun bütünlüğünün bozulmuş olması halinde ürün kullanılmamalıdır.

Sadece son 24 saat içinde sağılmış bir Tc-99m jeneratöründen en fazla 2 saat önce elde edilmiş eluatu kullanınız.

Kitin işaretlenmesi metod A'ya veya metod B'ye göre yapılmalıdır.

TeknesyumTc-^{99m} Sestamibi hazırlama talimatları

Bir kaynatma işlemi:

CARDIO-SPECT Kit'ten teknesyum Tc-^{99m} sestamibi hazırlanması aşağıda verilmiş aseptik işleme göre yapılmalıdır:

1. Hazırlama işlemi boyunca su geçirmeyen eldivenler giyilmelidir. CARDIO-SPECT Kit flakondan plastik diski çıkarınız ve flakonun üst kapağını dezenfekte etmek için alkol ile siliniz.
2. Flakonu, tarih, hazırlama zamanı, hacim ve aktivitesi belirtilen bir etiketle etiketlenmiş uygun bir kurşun koruyucu içine yerleştiriniz.
3. Steril, koruyucu zırh ile kaplı bir enjektör kullanarak, aseptik koşullarda yaklaşık 1-5 ml steril, non pirojenik, katkısız sodyum perteknetat Tc-^{99m} çözelti (maks. 15 GBq-555 mCi) çekiniz.
4. Aseptik olarak sodyum perteknetat Tc-^{99m} çözeltisini kurşun zırh içindeki flakona ekleyiniz. Enjektörü flakondan çıkarmadan önce çözeltinin üstündeki boşluk kısmından verilen hacme eşit miktarda hava çekerek flakonun içindeki basıncı dengeleyiniz.
5. 5-10 kez çabuk hareketlerle alt üst ederek çok dikkatli bir şekilde karıştırınız.
6. Flakonu kurşun koruyucu içinden çıkararak, uygun bir şekilde koruyucu ile kaplanmış ve kaynayan su içeren bir su banyosunun içine **dik bir şekilde** koyunuz. Flakonu banyonun yüzeyinde askıda durarak 10 dakika boyunca kaynatınız. Banyo mutlaka koruyucu zırh ile kaplanmış olmalıdır. 10 dakikalık zaman su tekrar kaynamaya başlar başlamaz başlatılmalıdır.
7. **Not:** Kaynatma aşamasında flakon **mutlaka** dik durmalıdır. Flakonun tıpasının suyun üstünde bir seviyede kalmasını sağlayacak bir banyo kullanınız.
8. Koruyucu zırh ile kaplanmış flakonu su banyosundan çıkarınız ve 15 dakika boyunca soğumaya bırakınız.
9. Uygulamadan önce, süspansiyonun herhangi bir yabancı madde içermediğinden ve renk değişikliği olmadığından emin olmak için gözle kontrol ediniz.
10. Steril ve zırhlanmış bir enjektörle materyali aseptik koşullarda çekiniz. Hazırladığımız preparatı 8 saat içinde kullanınız.

11. Radyokimyasal saflık, hastaya uygulama yapılmadan önce radyoaktif İTK (ince tabaka kromatografisi) metoduna göre veya aşağıda detayları verilen organik solvent ekstraksiyon metoduna göre kontrol edilmelidir.

NOT: Radyoaktif materyal içeren flakonlar ısıtıldığı takdirde potansiyel olarak kırılma ve önemli bir kontaminasyona neden olma riski taşır.

Method “B” – Kuru ısıtma işlemi

CARDIO-SPECT Kit’ten TeknesyumTc-^{99m} Sestamibi hazırlanması aşağıdaki aseptik işlem takip edilerek yapılmalıdır:

1. Hazırlama işlemi boyunca su geçirmeyen eldivenler giyilmelidir. CARDIO-SPECT Kit flakonundan geçmeli diski çıkarınız ve flakonun üstünü dezenfekte edici bir materyal ile siliniz.
2. Flakonu, tarih, hazırlama zamanı, hacmi ve aktivitesi yazılı olarak uygun bir şekilde etiketlenmiş olan bir koruyucu zırh içine yerleştiriniz.
3. Steril, koruyucu zırh ile kaplı bir enjektör kullanarak aseptik koşullarda 1-5 ml steril, non-pirojenik, katkısız sodyum perteknetat Tc-^{99m} çözeltisi (maks. 15 GBq) çekiniz.
4. Sodyum perteknetat Tc-^{99m} çözeltisini aseptik olarak kurşun zırh içindeki flakona ekleyiniz. Enjektörü flakondan çıkarmadan önce çözeltinin üstündeki boşluk kısmından verilen hacme eşit miktarda hava çekerek flakonun içindeki basıncı dengeleyiniz.
5. 5-10 kez çabuk hareketlerle alt üst ederek çok dikkatli bir şekilde karıştırınız.
6. Flakonu kuru blok ısıtıcılar içine yerleştiriniz. Hafifçe aşağı doğru bastırırken örnek blok ve flakon arasında güvenli bir boşluk kaldığından emin olunuz.
7. Isıtma programını başlatmak için düğmeye basınız. Flakonları, 10 dakika kaynadıktan sonra flakonu zırhı içine yerleştiriniz ve oda sıcaklığında soğumaya bırakınız.
8. Uygulamadan önce, kurşun gözlükler kullanarak, süspansiyonun herhangi bir yabancı madde içermediğinden ve renk değişikliği olmadığından emin olmak için gözle kontrol ediniz.
9. Dozların tümünü, steril ve zırhla kaplı bir enjektör kullanarak aseptik koşullarda çekiniz. Sulandırılmış preparatı 8 saat içinde kullanınız.
10. Hastaya uygulamadan önce radyokimyasal saflık kontrol edilmelidir. Bu kontrol, radyo İTK metoduna göre ve aşağıda detayları verilen organik solvent ekstraksiyon metoduna göre yapılmalıdır.
11. Sulandırıldıktan sonra, işaretli CARDIO-SPECT ürünü 25° C’nin altında ve ışıktan korunarak saklanır.

Not: Radyokimyasal saflık %94’ün altında ise ürünü kullanmayınız.

Sulandırmadan sonra kalan kaplar ve kullanılmayan tüm materyal radyoaktif maddeler için ulusal mevzuatla uyumlu olarak atılmalıdır.

TeknesyumTc-^{99m} Sestamibi’nin miktar tayini için Radyoaktif İTK metodu

1. Materyal

- 1.1. Baker-Flex-Aluminyum Oksit plak, # 1 B-F, önceden kesilmiş 2.5 cm x 7.5 cm
- 1.2. Etanol >%95.
- 1.3. 0.01MBq – 15 GBq arasındaki radyoaktiviteyi ölçmek için capintec veya eşdeğer bir ölçüm cihazı. Rezolüsyon değeri 0.001MBq.
- 1.4. 22-26 gauge iğneli 1 ml enjektör.
- 1.5. Kaplı küçük yürütme tankı (Parafilm® ile kaplı 100 ml beher yeterlidir).

2. İşlem

- 2.1. Yeterli miktarda etanolü, 3-4 mm solvent derinliğini sağlanacak şekilde küçük yürütme tankının (beher) içine koyunuz. Tankı (beheri) Parafilm® ile kaplayınız ve dengeye gelmesi için yaklaşık 10 dakika bekleyiniz.
- 2.2. 1 ml'lik, 22-26 iğne uçlu enjektör kullanarak 1 damla etanolü Aluminyum Oksid İTK plak üzerine aşağıdan 1.5 cm boşluk kalacak şekilde damlatınız. Damlanın kurumasına izin vermeyiniz.
- 2.3. Etanol damlasının üzerine 1 damla kit çözeltisi ekleyiniz. Damlayı kurutunuz. Isıtmayınız !
- 2.4. Damladan sonra 5 cm olacak şekilde yürütünüz.
- 2.5. Stribi alttan 4.0 cm olacak şekilde kesiniz ve her parçayı doz kalibratöründe ölçünüz.
- 2.6. % Radyokimyasal saflığı aşağıdaki şekilde hesaplayınız:

$$\% \text{Tc-}^{99\text{m}} \text{ Sestamibi} = \frac{\text{(Aktivite üst parça)}}{\text{(Aktivite her iki parça)}} \times 100.$$

2.7. % Tc-^{99m} Sestamibi > 94% olmalıdır, aksi takdirde preparat atılmalıdır.

II. Organik solvent ekstraksiyon metodu

Materyal ve cihazlar

1. Sodyum klorür çözeltisi
2. Kloroform
3. Vorteks Karıştırıcı
4. 0.01MBq–15 GBq arasındaki radyoaktiviteyi ölçmek için Capintec veya eşdeğer bir ölçüm cihazı. Rezolüsyon değeri 0.001MBq.

İşlem

1. 0.1 ml işaretlenmiş bileşiği 3 ml kloroform ve 2.9 ml salin çözeltisi içeren bir flakon içine koyunuz.
2. Flakonu kapatınız, vorteks karıştırıcı ile 1 dakika karıştırınız, sonra fazların ayrışması için bekleyiniz (1-2 dakika).
3. Üst tabakayı (salin) başka bir flakona ayırınız ve her iki fazın aktivitelerini doz kalibratöründe ayrı ayrı ölçünüz (salin flakonu ve kloroform flakonu). Lipofilik Tc-^{99m}-MIBI, kloroform fraksiyonunda bulunur ve salin tabakada kontaminantlar yer alır.
4. Hesaplama
^{99m}Tc-Cardio-Spect'in yüzdesini hesaplama:

$$\% \text{ lipofilik } ^{99\text{m}}\text{Tc-Cardio-Spect} = \frac{\text{Kloroform fraksiyonunun aktivitesi}}{\text{Her iki fraksiyonun toplam aktivitesi}} \times 100$$

8 saat içindeki radyokimyasal saflık %94'ün altında olmamalıdır.