

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Technescan Sestamibi 1 mg preparasjonssett til radioaktive legemidler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1 mg [tetrakis(2-metoksy-2-metylpropyl-1 isocyanid)kobber(I)] tetrafluoroborat.

Radionuklidet er ikke inkludert i settet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til radioaktive legemidler.

Hvite til nesten hvite pellets eller pulver.

Skal rekonstitueres med natriumperteknetat-(^{99m}Tc) injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål. Det er indisert til voksne. For pediatrik populasjon, se pkt. 4.2.

Etter radiomerking med natriumperteknetattechnetium-(^{99m}Tc) oppløsning, er den oppnådde oppløsningen med technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi indisert ved:

- Myokardial perfusjonsscintigrafi for deteksjon og lokalisering av koronararteriesykdom (angina pectoris og myokardialt infarkt)
- Vurdering av global ventrikulær funksjon
Første passasje-teknikk for å bestemme ejeksjonsfraksjon og/ eller EKG-trigget, gated SPECT for evaluering av venstre ventrikulære ejeksjonsfraksjon, volumer og regional veggbevegelse.
- Scintimammografi for deteksjon av mistenkt brystkreft når mammografi er tvilsom, inadekvat eller tvetydig.
- Lokalisering av biskjoldbruskkjertelvev med hyperfunksjon hos pasienter med tilbakevendende eller vedvarende sykdom ved både primær og sekundær hyperparatyroidisme og hos pasienter med primær hyperparatyroidisme som er satt opp for innledende kirurgisk inngrep i parathyreoideakjertlene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre populasjon

Dosering kan variere avhengig av gammakameraets egenskaper og rekonstruksjonsmodaliteter. Injeksjoner ved radioaktiviteter som er større enn lokale DRL'er (Diagnostic Reference Levels - diagnostiske referansenivåer), skal være rettferdiggjorte.

Det anbefalte radioaktivitetsområdet for intravenøs administrering til voksne pasienter med gjennomsnittsvekt (70 kg) er for:

Diagnose av redusert koronar perfusjon og myokardial infarkt

400 – 900 MBq

Anbefalt radioaktivitetsområde for diagnose av iskemisk hjertesykdom i henhold det europeiske prosedurale direktivet er

- Todagersprotokoll: 600 – 900 MBq/studie
- Endagsprotokoll: 400 – 500 MBq til den første injeksjonen, tre ganger mer til den andre injeksjonen.

Det skal ikke administreres mer enn totalt 2000 MBq til en endagsprotokoll og 1800 MBq til en todagersprotokoll. For en endagsprotokoll skal de to injeksjonene (stress og hvile) utføres med en tidsavstand på minst to timer, men de kan utføres i en vilkårlig rekkefølge. Etter stressinjeksjonen skal det oppmuntres til fysisk anstrengelse i ytterligere ett minutt (dersom dette er mulig).

Til diagnose av myokardialt infarkt er det vanligvis tilstrekkelig med en injeksjon i hviletilstand.

Til diagnose av iskemisk hjertesykdom kreves det to injeksjoner (stress og hvile) for å differensiere mellom forbigående og vedvarende redusert myokardialt opptak.

Vurdering av global ventrikulær funksjon

600 – 800 MBq injisert som bolus.

Scintimammografi

700 – 1000 MBq injisert som bolus vanligvis i armen på motsatt side av lesjonen.

Lokalisering av hyperfunksjonelt biskjoldbruskkjertelvev

200 – 700 MBq injisert som bolus. Vanlig radioaktivitet er på mellom 500 – 700 MBq.

Dosering kan variere avhengig av gammakameraets egenskaper og rekonstruksjonsmodaliteter.

Injeksjoner ved radioaktiviteter som er større enn lokale DRL'er (Diagnostic Reference Levels - diagnostiske referansenivåer), skal være rettferdiggjorte.

Nedsatt nyrefunksjon

Grundig vurdering av radioaktiviteten som skal administreres er nødvendig ettersom en økt eksponering for radioaktiv stråling er mulig hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

For pasienter med nedsatt leverfunksjon bør radioaktivitet generelt velges varsomt og bør vanligvis begynne i den lavere enden av doseringsområdet.

Pediatrisk populasjon

Bruk hos barn og ungdom må vurderes nøye, basert på kliniske behov og under vurdering av forholdet mellom risiko og fordeler hos denne pasientgruppen. Radioaktivitet som skal administreres til barn og ungdom kan beregnes i henhold til anbefalingene på det pediatriske doseringskortet til "European Association of Nuclear Medicine" (EANM). Radioaktiviteten som administreres til barn og ungdom kan beregnes ved å multiplisere en baseline radioaktivitet (av beregningsformål) med de vektavhengige multiplene oppgitt i tabellen nedenfor.

$A[\text{MBq}]_{\text{administrert}} = \text{baseline radioaktivitet} \times \text{multipl}$

Baseline radioaktivitet er 63 MBq som et kreftøkende middel. For herteavbildning er minimale og maksimale baseline radioaktiviteter henholdsvis 42 og 63 MBq, for todagers hjerteskaningsprotokoll både ved hviletilstand og stress. For endags herteavbildningsprotokollen er baseline radioaktivitet 28 MBq ved hviletilstand og 84 MBq ved stress. Minimal radioaktivitet for enhver avbildningsundersøkelse er 80 MBq.

Vekt [kg]	Multippel	Vekt [kg]	Multippel	Vekt [kg]	Multippel
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

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

På grunn av muligheten for vevsskade må ekstravasal injisering av dette radioaktive produktet absolutt unngås.

Til flerdosebruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Dette legemidlet bør rekonstitueres før det administreres til pasienten. For instruksjoner vedrørende rekonstitusjon og kontroll av den radiokjemiske renheten av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

For pasientklargjøring, se pkt. 4.4.

Avbildning

Hjerteavbildning

Avbildningen skal starte ca. 30 – 60 minutter etter injeksjonen for å gi anledning til hepatobiliær clearance. Lengre forsinkelse kan være nødvendig for bilder i hviletilstand og for stress med bare vasodilatatorer, på grunn av risikoen for høyere subdiafragmatisk technetium-^{99m}Tc-radioaktivitet. Det finnes ikke bevis på signifikante endringer i konsentrasjonen eller redistribusjonen av myokardialt sporstoff, og derfor er det mulig med avbildning i inntil 6 timer etter injeksjonen. Testen kan utføres i en endags- eller todagersprotokoll.

Det skal fortrinnsvis utføres tomografisk avbildning (SPECT) med eller uten EKG-gating.

Scintimammografi

Avbildningen av bryst startes optimalt 5 til 10 minutter etter injeksjonen med pasienten i mageleie med brystet hengende fritt.

Produktet administreres i en armvene kontralateralt til brystet med den mistenkte abnormiteten. I tilfelle bilateral sykdom, administreres injeksjonen helst i en dorsalvene i foten.

Standard gammakamera

Pasienten skal deretter plasseres i ny stilling, slik at brystet på motsatt side henger fritt, og det skal tas et lateralt bilde av dette. Deretter kan det tas et frontalt bilde mens pasienten ligger på ryggen og holder armene bak hodet.

Detektor for brystavbildning

I tilfelle det brukes en detektor for brystavbildning, skal det brukes en maskinspesifikk protokoll for å oppnå best mulig avbildning.

Avbildning av biskjoldbruskkjertel

Avbildning av biskjoldbruskkjertelen avhenger av den valgte protokollen. De mest brukte undersøkelsene er enten subtraksjon og/eller dobbeltfaseteknikker, som kan brukes sammen.

For subtraksjonsteknikken kan enten natriumjod- (^{123}I) eller natriumperteknetat- $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ brukes til avbildning av skjoldbruskkjertelen ettersom disse radiofarmaka fanges i funksjonelt skjoldbruskkjertelvev. Dette bildet subtraheres fra technetium- $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -sestamibibildet, og patologisk hyperfunksjonelt biskjoldbruskkjertelvev forblir synlig etter subtrahering. Når det brukes natriumjod- (^{123}I) administreres 10 til 20 MBq oralt. Fire timer etter administrering kan nakke og thorax avbildes. Etter avbildning med natriumjod- (^{123}I) injiseres 200 til 700 MBq med technetium- $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -sestamibi og det avbildes 10 minutter etter injeksjonen med dobbelt avbildning med to toppunkter med gammaenergi (140 keV for technetium- $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ og 159 keV for jod- (^{123}I)). Når det brukes natriumperteknetat- $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ injiseres 40-150 MBq, og nakke og thorax kan avbildes 30 minutter senere. Deretter injiseres 200 til 700 MBq med technetium- $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -sestamibi og det avbildes på nytt 10 minutter senere.

Dersom dobbeltfaseteknikken brukes, injiseres 400 til 700 MBq med technetium- $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -sestamibi, og det første bildet av nakke og mediastinum tas 10 minutter senere. Etter en utvaskingsperiode på 1 til 2 timer tas det på nytt bilder av nakke og mediastinum.

De planare bildene kan komplementeres med tidlig og forsinket SPECT eller SPECT/CT.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

I myokardiale scintigrafiske undersøkelser i stresstilstander skal de generelle kontraindikasjonene og forsiktighetsreglene som er assosiert med induksjonen av ergometrisk eller farmakologisk stress, vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mulighet for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Dersom det oppstår overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administreringen av legemidlet omgående seponeres og intravenøs behandling om nødvendig startes. For å muliggjøre øyeblikkelige tiltak i nødstilfeller, må nødvendige legemidler og utstyr, som for eksempel endotrakealtube og ventilator, være tilgjengelige øyeblikkelig.

Individuell rettferdiggjørelse av fordel/risiko

For hver pasient må eksponering overfor stråling være rettferdiggjort på grunnlag av sannsynlige fordeler. Radioaktiviteten som administreres må i hvert tilfelle være lavest mulig for å oppnå den nødvendige diagnostiske informasjonen.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Grundig vurdering av forholdet mellom fordeler og risiko hos disse pasientene er nødvendig ettersom en økt eksponering til radioaktiv stråling er mulig (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

For informasjon om bruk i den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2.

Grundig vurdering av indikasjonen er nødvendig ettersom den effektive dosen per MBq er høyere enn hos voksne (se pkt. 11).

Pasientklargjøring

Pasienten bør være godt hydrert før undersøkelsen og oppfordres til å tømme seg så ofte som mulig i løpet av de første timene etter undersøkelsen for å redusere radioaktiv stråling.

Hjerteavbildning

Om mulig skal pasientene faste i minst fire timer før studien. Det anbefales at pasientene spiser et lett fettholdig måltid eller drikker et glass eller to med melk etter hver injeksjon, før avbildningen. Dette vil fremme en rask hepatobiliær clearance av technetium- (^{99m}Tc) -sestamibi, hvilket gir lavere leveraktivitet på bildet.

Tolkning av technetium- (^{99m}Tc) -sestamibibilder

Tolkning av scintimammografi

Brystlesjoner på under 1 cm i diameter vil kanskje ikke bli oppdaget i det hele tatt med scintimammografi, ettersom følsomheten til technetium- (^{99m}Tc) -sestamibi for oppdagelse av slike lesjoner er lav. En negativ undersøkelse utelukker ikke brystkreft, særlig ved slike små lesjoner.

Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn og gravide kvinner bør begrenses i løpet av de første 24 timene etter injeksjonen.

Spesielle advarsler

I myokardiale scintigrafiske undersøkelser i stresstilstander skal de generelle kontraindikasjonene og forsiktighetsreglene som er assosiert med induksjonen av ergometrisk eller farmakologisk stress, vurderes.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som "natriumfritt".

For forsiktighetsregler vedrørende miljøfare, se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hjertemedisiner

Legemidler som påvirker den myokardiale funksjonen og/eller blodsirkulasjonen, kan forårsake negative resultater i diagnosen av koronar arteriell sykdom. Spesielt betablokkere og kalsiumantagonister reduserer oksygenforbruket og påvirker derfor perfusjon, og betablokkere hemmer økningen av hjerterefrekvensen og blodtrykket ved stress. Av denne grunn bør samtidig administrering av andre legemidler tas med i betraktningen under tolkningen av den scintigrafiske undersøkelsen. Anbefalingene i gjeldende retningslinjer om ergometriske og farmakologiske stresstester bør følges.

Protonpumpehemmere

Bruk av protonpumpehemmere har vist seg å være signifikant assosiert med opptak i magesekkveggen. Nærheten til den nedre hjerterveggen kan føre til falsk negative eller falsk positive funn, og derfor til en unøyaktig diagnose. Det anbefales en tilbaketrekningsperiode på minst 3 dager.

Jodholdige produkter

Når subtraheringsteknikken brukes til avbildning av hyperfuksjonelt biskjoldbrukskjertelvev, er det sannsynlig at nylig bruk av jodholdige røntgenkontrastmedia, legemidler brukt til å behandle hyper- eller hypothyroidisme eller flere andre legemidler reduserer kvaliteten på bilder av skjoldbruskkjertelen og til og med gjøre subtrahering umulig. For en fullstendig liste over mulige interagerende legemidler, se preparatomtalene for natriumjod- (^{123}I) eller natriumperteknetat- (^{99m}Tc) .

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Når administrering av radiofarmaka til en fertil kvinne er indisert, er det viktig å konstatere om hun er gravid eller ikke. Enhver kvinne med uteblitt menstruasjon skal antas å være gravid til det motsatte er

bevist. Om det finnes tvil om en mulig graviditet (uteblitt eller uregelmessig menstruasjon osv.) bør pasienten tilbys alternative teknikker som ikke bruker ioniserende stråling (om tilgjengelig).

Graviditet

Radionuklid prosedyrer som utføres hos gravide kvinner innebærer også en stråledose for fosteret. Derfor skal bare nødvendige undersøkelser utføres under graviditet når den sannsynlige fordelene i stor grad overveier den risikoen dette innebærer for moren og fosteret.

Amming

Før det administreres radiofarmaka til en mor som ammer, skal det gjøres vurderinger av om muligheten for å utsette administrering av radionuklidet til moren har sluttet å amme og hva som er det best egnede valget av radiofarmaka, med tanke på at utskillingen av radioaktivitet i morsmelken. Dersom administrering vurderes å være nødvendig, skal ammingen avbrytes i 24 timer, og melken fra de utgatte ammingene skal kasseres.

Nær kontakt med spedbarn skal begrenses i løpet av de første 24 timene etter injeksjonen.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Technescan Sestamibi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor viser hvordan frekvensene er gjenspeilet i dette avsnittet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som for eksempel dyspné, hypotensjon, bradykardi, asteni og oppkast (vanligvis innen to timer etter administrering), angioødem. Andre overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner i hud og slimhinner med eksantem (pruritus, urtikaria, ødem), vasodilatasjon).

Svært sjeldne: Andre overfølsomhetsreaksjoner har vært beskrevet hos predisponerte pasienter.

Nevrologiske sykdommer:

Mindre vanlige: Hodepine

Sjeldne: Kramper (kort tid etter administrering).

Hjertesykdommer:

Mindre vanlige: Brystsmerter/angina pectoris, abnormt EKG.

Sjeldne: Arytmi.

Gastrointestinale sykdommer:

Mindre vanlige: Kvalme

Sjeldne: Abdominal smerte.

Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, hypoestesi og parestesi, rødming.
Ikke kjent: Erythema multiforme.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Vanlige: Umiddelbart etter injeksjonen kan det observeres en metallisk eller bitter smak, delvis i kombinasjon med tørr munn og endringer av luktesansen.

Sjeldne: Feber, tretthet, svimmelhet, forbigående leddgiktliggende smerter.

Andre forstyrrelser

Eksposering overfor ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og potensial for utvikling av arvelige defekter. Da den effektive dosen er 16,4 mSv når den maksimalt anbefalte radioaktiviteten på 2000 MBq (500 i hviletilstand og 1500 MBq ved stress) for en 1-dags protokoll administreres, er det liten sannsynlighet at disse bivirkningene forekommer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Dersom det administreres en stråleoverdose med technetium- (^{99m}Tc) -sestamibi, skal den absorberte dosen til pasienten reduseres når dette er mulig, ved å øke elimineringen av radionuklidet fra kroppen ved hjelp av hyppig urinering og defekasjon. Det kan være nyttig å estimere den effektive dosen som ble brukt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

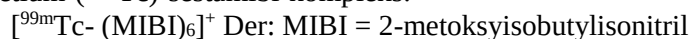
Farmakoterapeutisk gruppe: diagnostiske radiofarmaka, technetium- (^{99m}Tc) -sammensetninger, ATC-kode: V09GA01.

Farmakodynamiske effekter

Ved de kjemiske konsentrasjonene brukt til diagnostiske undersøkelser, ser det ikke ut som at oppløsning med technetium- (^{99m}Tc) -sestamibi har noen farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter rekonstitusjon med natriumperteknetat- (^{99m}Tc) , dannes følgende technetium- (^{99m}Tc) -sestamibi-kompleks:



Biodistribusjon

Technetium- (^{99m}Tc) -sestamibi fra blodet distribueres raskt i vevet: 5 minutter etter injeksjonen er bare ca. 8 % av den injiserte dosen fortsatt i blodomløpet. Ved fysiologisk distribusjon kan en tydelig konsentrasjon av technetium- (^{99m}Tc) -sestamibi ses *in vivo* i flere organer. Spesielt er normalt sporopptak tydelig i spyttkjertler, skjoldbruskkjertel, myokard, lever, galleblære, tynn- og tykktarm, nyrer, blære, choroid plexus og skjelettmuskler, og enkelte ganger i brystvorter. Svakt homogent opptak i bryst eller armhule er normalt.

Myokardial perfusjons-scintigrafi

Technetium- (^{99m}Tc) -sestamibi er et kationt kompleks som diffunderer passivt gjennom kapillærer og cellemembraner. Innen i cellen befinner det seg i mitokondriet, hvor det er fanget, og retensjon er basert

på et intakt mitokondrium, noe som reflekterer levedyktige myocytter. Etter intravenøs injeksjon distribueres det inne i myokardiet i henhold til myokardial perfusjon og levedyktighet. Myokardialt opptak, som avhenger av koronar strøm, er 1,5 % av den injiserte dosen ved stress og 1,2 % av den injiserte dosen i hviletilstand. Irreversibelt skadete celler tar imidlertid ikke opp technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi. Det myokardiale ekstraksjonsnivået reduseres ved hypoksi. Det har svært liten redistribusjon så separate injeksjoner er nødvendig for stress- og hvilestudier.

Scintimammografi

Vevsopptaket av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi avhenger hovedsakelig av vaskulariseringen som vanligvis er økt i tumorvev. Technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi akkumuleres i forskjellige neoplasmer og mest markant i mitokondriet. Opptaket er relatert til økt energiavhengig metabolisme og celleproliferasjon. Cellulær akkumulering er redusert når multi-legemiddelresistens-proteiner er overrepresentert.

Avbildning av hyperfunksjonelt vev i biskjoldbruskkjertel

Technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi lokaliseres i både biskjoldbruskkjertelvev og funksjonelt skjoldbruskkjertelvev, men vaskes raskere ut av normalt skjoldbruskkjertelvev enn av abnormalt biskjoldbruskkjertelvev.

Eliminasjon

Eliminasjon av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi skjer for det meste gjennom nyrene og det hepatobiliære systemet. Aktivitet av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi fra galleblæren vises i tarmen innen en time etter injeksjonen. Ca. 27 % av den injiserte dosen fjernes gjennom eliminasjon i nyrene etter 24 timer, og ca. 33 % av den injiserte dosen fjernes gjennom ekskrementene på 48 timer. Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke betegnet.

Halveringstid

Biologisk myokardial halveringstid av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi er ca. 7 timer i hviletilstand og ved stress. Effektiv halveringstid (som inkluderer biologisk og fysisk halveringstid) er ca. 3 timer for hjertet og ca. 30 minutter for leveren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I akutte intravenøse toksisitetstudier på mus, rotter og hunder var laveste dosering av det rekonstituerte Sestamibi-settet som resulterte i dødstilfeller, 7 mg/kg (uttrykt som Cu (MIBI)₄ BF₄-innhold) hos hunnrotter. Dette svarer til 500 ganger maksimal human dosering (MHD) på 0,014 mg/kg for voksne (70 kg). Verken rotter eller hunder viste behandlingsrelaterte effekter ved doseringer av det rekonstituerte Sestamibi-settet på henholdsvis 0,42 mg/kg (30 ganger MHD) og 0,07 mg/kg (5 ganger MHD) i 28 dager. Ved gjentatt doseadministrering viste de første toksisitetssymptomene seg under administrering av 150 ganger daglig dose i løpet av 28 dager.

Ekstravasasjonsadministrering til dyr viste akutt inflammasjon med ødem og blødninger på injeksjonsstedet.

Det er ikke utført studier av reproduksjonstoksitet.

Cu (MIBI)₄ BF₄ viste ingen genotoksisk aktivitet i Ames-, CHO/HPRT- og søster kromatidutvekslingstester. Ved cytotoxiske konsentrasjoner ble det observert en økning i kromosomavviket i in vitro-analysen av humant lymfocytt. Det ble ikke observert genotoksisk aktivitet i in vivo-mikronukleustest hos mus ved 9 mg/kg.

Det er ikke utført studier for å vurdere det karsinogene potensialet til det radiofarmasøytiske settet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tinnkloriddihydrat
Cysteinhydrokloridmonohydrat
Natriumsitrat
Mannitol
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 12.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter radiomerking: 10 timer. Oppbevares ved høyst 25 °C etter radiomerking.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter radiomerking av legemidlet, se pkt. 6.3.

Oppbevaring av radiofarmaka skal være i samsvar med nasjonale forskrifter om radioaktive materialer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml flerdosehetteglass av glass, type 1 borosilikatglass (Ph. Eur.), forseglet med en klorbutylgummipropp.

Pakningsstørrelse:
5 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle advarsler

Radiofarmaka bør kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i designerte kliniske miljøer. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon er underlagt lover og/eller egnede lisenser fra kompetente offisielle organisasjoner.

Radiofarmaka skal tilberedes på en måte som tilfredsstiller både strålesikkerheten og de kravene som stilles til farmasøytisk kvalitet. Det skal iverksettes egnede aseptiske forholdsregler.

Innholdet i hetteglasset er kun ment for bruk ved tilberedning av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi og skal ikke administreres direkte til pasienten uten først å ha gjennomgått den klargjørende prosedyren.

For instruksjoner om improvisert tilberedning av legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Dersom hetteglassets integritet skades på noe tidspunkt av tilberedningen, så skal produktet ikke brukes.

Administreringsprosedyrer bør utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemidlet og stråling av brukeren. Tilfredsstillende skjerming er obligatorisk.

Innholdet i settet er ikke radioaktivt før tilberedning. Men etter at det er tilsatt natriumperteknetat-(^{99m}Tc) må det sørges for relevant avskjerming av den endelige tilberedningen.

Administrering av radiofarmaka skaper risikoer for andre personer for ekstern stråling eller kontaminasjon fra spilt urin, oppkast eller andre biologiske væsker. Det må derfor iverksettes stråleverntiltak i samsvar med nasjonale forskrifter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav til radioaktive materialer.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-4844

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

16.02.2009 / 08.05.2013

10. OPPDATERINGSDATO

05.08.2021

11. DOSIMETRI

Technetium- (^{99m}Tc) produseres ved hjelp av en $(^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc})$ -generator og nedbrytes med emisjon av gammastråler med en gjennomsnittsenergi på 140 keV og en halveringstid på 6,02 timer til technetium- (^{99m}Tc) , som, tatt i betraktning dets lange halveringstid på $2,13 \times 10^5$ år, kan anses for å være kvasistabil.

Opplysningene nedenfor er hentet fra ICRP 80 og er beregnet i samsvar med følgende forutsetninger: Etter en intravenøs injeksjon fjernes substansen raskt fra blodet og tas hovedsakelig opp i muskelvev (herunder i hjertet), lever og nyrer, med en mindre andel i spyttkjertler og skjoldbruskkjertelen. Når substansen injiseres i forbindelse med en stresstest, vil det være en betydelig økning av opptaket i hjerte- og skjelettmuskulatur, med et tilsvarende lavere opptak i alle andre organer og vev. Substansen skilles ut av lever og nyrer i et forhold på henholdsvis 75 % og 25 %.

Organ	Absorbert dose per enhet administrert radioaktivitet (mGy/MBq) (pasient i hviletilstand)				
	Voksne	15 år	10 år	5 år	1 år
Binyrer	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Blære	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Benoverflater	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Hjerne	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Bryst	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Galleblære	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Fordøyelsestrakt:					

Organ	Absorbert dose per enhet administrert radioaktivitet (mGy/MBq) (pasient i hviletilstand)				
	Voksne	15 år	10 år	5 år	1 år
Mage	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tynntarm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Colon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Øvre tykktarm	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Nedre tykktarm	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Hjerte	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Nyrer	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Lever	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Lunger	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muskler	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Øsofagus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Eggstokker	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pankreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Rød marg	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Spyttkjertler	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Hud	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Milt	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testikler	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Tymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Skjoldbruskkjertel	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Uterus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Resterende organer	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organ	Absorbert dose per enhet administrert radioaktivitet (mGy/MBq) (mosjon)				
	Voksne	15 år	10 år	5 år	1 år
Binyrer	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Blære	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Benoverflate	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Hjerne	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Bryst	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Galleblære	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Fordøyelsestrakt:					
Mage	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tynntarm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Colon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Øvre tykktarm	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Nedre tykktarm	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Hjerte	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Nyrer	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Lever	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Lunger	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muskler	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017

Organ	Absorbert dose per enhet administrert radioaktivitet (mGy/MBq) (mosjon)				
	Voksne	15 år	10 år	5 år	1 år
Øsofagus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Eggstokker	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pankreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rød marg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Spyttkjertler	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Hud	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Milt	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testikler	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Tymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Skjoldbruskkjertel	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Uterus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Resterende organer	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Effektiv dose ble beregnet i henhold til en tømmefrekvens på 3,5 timer hos voksne.

Hjerteavbildning

Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en maksimal anbefalt radioaktivitet på 2000 MBq technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi til en voksen som veier 70 kg er ca. 16,4 mSv ved implementering av en endags protokoll med administrering av 500 MBq ved hvile og 1500 MBq ved mosjon.

For denne administrerte radioaktiviteten på 2000 MBq er den typiske strålingsdosen til hjertet som målorgan på 14 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen på henholdsvis 69, 57 og 46,5 mGy.

Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en maksimal anbefalt radioaktivitet på 1800 MBq (900 MBq ved hvile og 900 MBq ved mosjon) med technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi for en todagers protokoll til en voksen som veier 70 kg er ca. 15,2 mSv.

For denne administrerte radioaktiviteten på 1800 MBq er den typiske strålingsdosen til hjertet som målorgan på 12,2 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen på henholdsvis 64,8, 55,8 og 44,1 mGy.

Scintimammografi

Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en maksimal anbefalt radioaktivitet på 1000 MBq technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi til en voksen som veier 70 kg er ca. 9 mSv.

For en administrert radioaktivitet på 1000 MBq er den typiske strålingsdosen til brystet som målorgan på 3,8 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen på henholdsvis 39, 36 og 27 mGy.

Avbildning av skjoldbruskkjertel

Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en maksimal anbefalt radioaktivitet på 700 MBq technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi til en voksen som veier 70 kg er ca. 6,3 mSv.

For en administrert radioaktivitet på 700 MBq er den typiske strålingsdosen til skjoldbruskkjertelen som målorgan på 3,7 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen på henholdsvis 27,3, 25,2 og 18,9 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Opptrekking skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene må ikke åpnes før proppen er desinfisert. Oppløsningen skal trekkes opp gjennom proppen ved bruk av endosesprøyte utstyrt med egnet beskyttende skjerming og en steril engangsnål eller ved bruk av et godkjent automatisk applikasjonssystem.

Dersom hetteglassets integritet skades så skal ikke produktet brukes.

Instruksjoner for tilberedning av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi

Tilberedning av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi fra Technescan Sestamibi-settet skal gjøres i samsvar med følgende aseptiske prosedyre. Oppvarmingen av preparatet kan gjøres enten med vannbad eller i en varmeblokk. Begge metodene beskrives nedenfor:

Tilberedningsmåte

Fremgangsmåte for koking:

1. Det skal brukes vanntette hansker under tilberedningsprosedyren. Fjern vippelokket fra hetteglasset med Technescan Sestamibi-settet og tørk av toppen av hetteglassforseglingen med alkohol for å desinfisere overflaten.
2. Plasser hetteglasset i et egnet strålevernet område. Det skal være korrekt merket med dato, tilberedningstid, volum og radioaktivitet.
3. Sug opp aseptisk additivfri, steril, ikke-pyrogen oppløsning av natriumperteknetat-(^{99m}Tc), maks. 11,1 GBq, i ca. 1 til 3 ml med en steril avskjermet sprøyte. Det vil ikke bli brukt mer enn 3 ml natriumperteknetat-(^{99m}Tc)-oppløsning for maksimal radioaktivitet på 11,1 GBq.
4. Tilsett natriumperteknetat-(^{99m}Tc)-oppløsningen aseptisk til hetteglasset innenfor blyavskjermingen. Uten å trekke ut nålen fjerner du et likt volum headspace for å opprettholde atmosfærisk trykk inne i hetteglasset.
5. Ryst kraftig, ca. 5 til 10 raske opp-ned bevegelser.
6. Ta hetteglasset ut av blyavskjermingen og plasser det stående i et tilstrekkelig skjermet bad som inneholder kokende vann, slik at hetteglasset er hevet over bunnen av badet, og la det koke i 10 minutter. Badet må være avskjermet. Tidsperioden på 10 minutter begynner å løpe så snart vannet begynner å koke igjen.
Merk: Hetteglasset må stå i stående stilling under kokefasen. Bruk et vannbad der proppen er over vannivået.
7. Ta det skjermede hetteglasset ut av vannbadet og la det avkjøles i femten minutter.
8. Utfør en visuell kontroll for å sjekke at det ikke finnes partikler og fargeforandring før administrering.
9. Om nødvendig er det mulig å fortynne oppløsningen med 0,9 % saltoppløsning.
10. Trekk opp materialet aseptisk ved hjelp av en steril avskjermet sprøyte. Skal brukes innen ti (10) timer etter tilberedning.
11. Den radiokjemiske renheten skal kontrolleres før preparatet administreres til pasienten, i samsvar med den radio-TLC-metoden som beskrives detaljert nedenfor.

Fremgangsmåte for varmeblokk:

1. Det skal brukes vanntette hansker under tilberedningsprosedyren. Fjern vippelokket fra hetteglasset med Technescan Sestamibi-settet og tørk av toppen av hetteglassforseglingen med alkohol for å desinfisere overflaten.
2. Plasser hetteglasset i et egnet strålevernet område. Det skal være korrekt merket med dato, tilberedningstid, volum og radioaktivitet.
3. Sug opp aseptisk additivfri, steril, ikke-pyrogen oppløsning av natriumperteknetat-(^{99m}Tc), maks. 11,1 GBq, i ca. 3 ml med en steril avskjermet sprøyte. Det vil ikke bli brukt mer enn 3 ml natriumperteknetat-(^{99m}Tc)-oppløsning for maksimal radioaktivitet på 11,1 GBq.
4. Tilsett natriumperteknetat-(^{99m}Tc)-oppløsningen aseptisk til hetteglasset innenfor blyavskjermingen. Uten å trekke ut nålen fjerner du et likt volum headspace for å opprettholde atmosfærisk trykk inne i hetteglasset.
5. Ryst kraftig, ca. 5 til 10 raske opp-ned bevegelser.

- 6 Plasser hetteglasset i varmeblokken som er forhåndsvarmet til 120 °C, og inkuber i 10 minutter. Varmeblokken bør tilpasses hetteglassets størrelse for å sikre korrekt overførsel av varme fra varmeelementet til innholdet i hetteglasset.
- 7 Fjern hetteglasset fra varmeblokken og la det avkjøles til romtemperatur.
- 8 Utfør en visuell kontroll for å sjekke at det ikke finnes partikler og fargeforandring før administrering.
- 9 Om nødvendig er det mulig å fortynne oppløsningen med 0,9 % saltoppløsning.
- 10 Trekk opp materialet aseptisk ved hjelp av en steril skjermet sprøyte. Skal brukes innen ti (10) timer etter tilberedning.
- 11 Den radiokjemiske renheten skal kontrolleres før preparatet administreres til pasienten, i samsvar med den radio-TLC-metoden som beskrives detaljert nedenfor.

Merk: Det er alltid fare for at hetteglasset kan sprekke, og for at det derved oppstår signifikant kontaminasjon, når hetteglass som inneholder radioaktivt materiale, varmes opp.

Kvalitetskontroll

Radio-TLC-metode for kvantifisering av technetium-^{99m}Tc)-sestamibi

1. Materialer

- 1.1 Baker-Flex-aluminiumoksidplate, # 1 B-F, ferdigskåret til 2,5 cm x 7,5 cm.
- 1.2 Etanol, > 95 %.
- 1.3 Capintec, eller tilsvarende instrument for måling av radioaktivitet innenfor området 0,7 - 11,1 GBq.
- 1.4 1 ml sprøyte med en kanyle med dimensjon 22-26.
- 1.5 Liten fremkallertank med deksel, (100 ml begerglass dekket med parafilm er tilstrekkelig).

2. Prosedyre

- 2.1 Hell nok etanol i fremkallertanken (begerglass) så du får en dybde på 3 - 4 mm med oppløsningsmiddel. Dekk til tanken (begerglass) med Parafilm® og la det utbalanseres i ca. 10 minutter.
- 2.2 Påfør 1 dråpe etanol, ved hjelp av en 1 ml sprøyte med nål med dimensjon 22-26, på aluminiumoksid-TLC-platen, 1,5 cm fra bunnen. **La ikke stedet få tørke.**
- 2.3 Påfør 1 dråpe av settets oppløsning på toppen av etanolstedet. Tørk stedet. **Bruk ikke varme!**
- 2.4 La oppløsningsmiddelfronten vandre til en avstand på 5,0 cm fra stedet.
- 2.5 Skjær strimmelen ved 4,0 cm fra brunnen og mål hvert stykke i din dosekalibrator.
- 2.6 Beregn prosentandelen for radiokjemisk renhet som:

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-sestamibi} = (\text{radioaktivitet øverste del})/(\text{radioaktivitet begge deler}) \times 100.$$
- 2.7 $\% (^{99m}\text{Tc})\text{-sestamibi}$ skal være $\geq 94 \%$; ellers skal tilberedningen destrueres.

Merk: Bruk ikke materialet dersom den radiokjemiske renheten er mindre enn 94 %.