

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sammibi 1 mg preparasjonssett til radioaktive legemidler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1,00 mg tetrakis(1-isocyanid-2-metoksy-2-metylpropyl)kobber(I)tetrafluorborat.
Radionuklidet inngår ikke i settet.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Ett hetteglass inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til radioaktive legemidler.

Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål. Det er indisert til voksne. For den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2.

Etter radioaktivitetsmerking med natriumpertechnetat (^{99m}Tc) oppløsning er technetiumsestamibioppløsningen (^{99m}Tc) indisert til:

- perfusjonsscintigrafi av myokardiet for påvisning og lokalisering av kransarteriesykdom (angina pectoris og myokardinfarkt)
- vurdering av global hjertekammerfunksjon. Første passasje-teknikk for bestemmelse av ejeksjonsfraksjon og/eller EKG-styrt, gatet SPECT for evaluering av venstre kammers ejeksjonsfraksjon, volumer og regional veggbevegelse
- scintimammografi for påvisning av mistenkt brystkreft når mammografien er tvetydig, utilstrekkelig eller inkonklusiv
- lokalisering av overaktivt biskjoldbruskkjertelvev hos pasienter med tilbakevendende eller varig sykdom med både primær og sekundær hyperparatyreose, og pasienter med primær hyperparatyreose satt opp med initiell operasjon av biskjoldbruskkjertlene

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dette legemidlet skal rekonstitueres før det administreres til pasient. Hetteglasset rekonstitueres med høyst 11 GBq oksidantfri natriumpertechnetatoppløsning (Tc-99m) for injeksjon i 1–5 ml. For den høyeste aktiviteten på 11 GBq brukes minst 5 ml oppløsning. Radiokjemisk renhet skal kontrolleres før administrering til pasient.

Voksne og eldre

Doseringen kan variere avhengig av gammakameraets egenskaper og rekonstruksjonsmodaliteter. Injeksjon av aktiviteter som er høyere enn lokale diagnostiske referansenivåer (DRL) skal begrunnes.

Anbefalt aktivitetsintervall for intravenøs administrering til en voksen pasient med gjennomsnittlig vekt (70 kg) er for:

Diagnostisering av nedsatt koronarperfusjon og myokardinfarkt 400–900 MBq

Det anbefalte aktivitetsintervallet for diagnostisering av iskemisk hjertesykdom i henhold til europeiske retningslinjer er

- todagersprotokoll: 600–900 MBq/undersøkelse
- endagsprotokoll: 400–500 MBq for den første injeksjonen, tre ganger mer for den andre injeksjonen

Totalt skal høyst 2000 MBq administreres for en endagsprotokoll og 1800 MBq for en todagersprotokoll. For en endagsprotokoll skal de to injeksjonene (ved belastning og hvile) gis med minst to timers mellomrom, men de kan gis i valgfri rekkefølge. Etter belastningsinjeksjonen skal aktiviteten fortsette i ytterligere ett minutt (om mulig).

For diagnostisering av myokardinfarkt er én injeksjon ved hvile vanligvis tilstrekkelig.

For diagnostisering av iskemisk hjertesykdom trengs to injeksjoner (ved belastning og hvile) for å skille mellom reversibelt og permanent nedsatt opptak i myokardiet.

Vurdering av global hjertekammerfunksjon 600–800 MBq injisert som bolusdose.

Scintimammografi 700–1000 MBq injisert som bolusdose, vanligvis i armen kontralateralt til lesjonen.

Lokalisering av overaktivt biskjoldbruskkjertelvev 200–700 MBq injisert som bolusdose. Den typiske aktiviteten er 500–700 MBq.

Doseringen kan variere avhengig av gammakameraets egenskaper og rekonstruksjonsmodaliteter. Injeksjon av aktiviteter som er høyere enn lokale diagnostiske referansenivåer (DRL) skal begrunnes.

Nedsatt nyrefunksjon

Den aktivitet som skal administreres, må vurderes nøye ettersom en økt strålingseksponering er mulig hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Generelt skal valget av aktivitet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon skje med forsiktighet og vanligvis begynne i den nedre enden av doseringsintervallet.

Pediatrisk populasjon

Bruk hos barn og ungdom skal vurderes nøye og baseres på kliniske behov og en vurdering av risiko/nytte-forholdet for denne pasientgruppen. De aktiviteter som skal administreres til barn og ungdom, kan beregnes i henhold til anbefalingene i European Association of Nuclear Medicines (EANM) doserskort for pediatriske pasienter. Den aktivitet som administreres til barn og ungdom, kan beregnes ved at aktiviteten ved basislinjen (for beregningsformål) multipliseres med de vektbaserte multiplene som er angitt i tabellen nedenfor.

$A[\text{MBq}]_{\text{Administrert}} = \text{Aktivitet ved basislinjen} \times \text{Multipl}$

Aktiviteten ved basislinjen er 63 MBq som et kreftsøkende middel. For en todagers hjertescintigrafi er de minste og høyeste aktivitetene ved basislinjen henholdsvis 42 og 63 MBq både ved hvile og belastning. For en endags hjertescintigrafi er aktiviteten ved basislinjen 28 MBq ved hvile og 84 MBq ved belastning.

Den minste aktiviteten for en scintigrafiundersøkelse 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

For intravenøs bruk.

På grunn av faren for vevsskade er det absolutt nødvendig å unngå ekstravasal injeksjon av dette radioaktive legemidlet.

For flerdosebruk.

Forsiktighetsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

Dette legemidlet skal rekonstitueres før administrering til pasienten. Anvisninger om rekonstituering av legemidlet og kontroll av dets radiokjemiske renhet finnes i pkt. 12.

For pasientforberedelse, se pkt. 4.4.

Scintigrafi

Hjertescintigrafi

Scintigrafien bør påbegynnes ca. 30–60 min etter injeksjon for å gi tid til clearance i lever og galle. For bilder ved hvile og belastning med kun vasodilatatorer kan det måtte gå lengre tid etter injeksjon på grunn av faren for høyere subdiafragmatisk technetium (^{99m}Tc)-aktivitet. Det finnes ingen belegg for noen signifikante forandringer i konsentrasjonen eller redistribusjonen av sporstoffet i myokardiet, og derfor er scintigrafi opp til 6 timer etter injeksjon mulig. Test kan utføres i en endags- eller todagersprotokoll.

Helst skal det utføres enfotonstomografi (SPECT) med eller uten EKG-synkronisering.

Scintimammografi

Brystscintigrafi innledes optimalt 5–10 minutter etter injeksjon med pasienten i mageleie med brystet fritt hengende.

Legemidlet administreres i armvenen kontralateralt til brystet med den mistenkte abnormiteten.

Dersom sykdommen er bilateral, skal injeksjonen helst administreres i en dorsal vene i foten.

Vanlig gammakamera

Pasienten skal deretter plasseres med det kontralaterale brystet hengende slik at det kan tas et lateralt bilde av det. Det kan deretter tas et anteriort bilde mens pasienten ligger på rygg med armene bak hodet.

Detektor beregnet på brystbilder

Dersom det brukes en detektor som er beregnet på brystbilder, må relevant maskinspesifikk protokoll følges for å oppnå best mulig bilde.

Biskjoldbruskkjertelscintigrafi

Biskjoldbruskkjertelscintigrafi avhenger av valgt protokoll. De mest benyttede undersøkelsene er enten subtraksjons- og/eller dobbeltfaseteknikker, som kan utføres sammen.

Ved subtraksjonsteknikker kan enten natriumjodid (^{123}I) eller natriumpertechnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) brukes for å ta et bilde av skjoldbruskkjertelen, ettersom disse radioaktive legemidlene tas opp av fungerende skjoldbruskkjertelvev. Dette bildet subtraheres fra technetiumsestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-bildet, og patologisk overaktivt skjoldbruskkjertelvev er fortsatt synlig etter subtraksjonen.

Når det brukes natriumjodid (^{123}I), administreres 10–20 MBq oralt. Fire timer etter administrering kan det tas bilder av hals og brysthule. Etter scintigrafi med natriumjodid (^{123}I) injiseres 200–700 MBq technetiumsestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), og dobbelte bilder tas 10 minutter etter injeksjon med 2 maksimumsverdier av gammaenergi (140 keV for technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) og 159 keV for jod (^{123}I)). Når det brukes natriumpertechnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), injiseres 40–150 MBq og bilder tas av hals og brysthule 30 minutter senere. Deretter injiseres 200–700 MBq technetiumsestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), og en andre omgang bilder tas 10 minutter senere.

Ved anvendelse av dobbeltfaseteknikk injiseres 400–700 MBq technetiumsestamibi ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), og etter 10 minutter tas det første bildet av hals og mediastinum. Etter en 1–2 timers washout-periode tas nye bilder av hals og mediastinum.

Planarscintigrafien kan kompletteres med tidlig og forsinket SPECT eller SPECT/CT.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Ved scintigrafiske undersøkelser av myokardiet ved belastning skal det tas hensyn til de allmenne kontraindikasjonene som gjelder ved frembringelse av belastning ved hjelp av ergometer eller legemiddel.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Risiko for overfølsomhetsreaksjoner eller anafylaktiske reaksjoner

Dersom det oppstår en overfølsomhetsreaksjon eller en anafylaktisk reaksjon, skal administreringen av legemidlet avbrytes umiddelbart, og ved behov skal intravenøs behandling settes inn. For å muliggjøre umiddelbare tiltak i akutte situasjoner skal nødvendige legemidler og medisinteknisk utstyr så som endotrakealtube og ventilator være umiddelbart tilgjengelige.

Individuell nytte/risiko-vurdering

For hver pasient må den sannsynlige nytten veie opp for strålingseksposeringen. Den aktivitet som administreres, skal alltid være den laveste stråledosen som er nødvendig for å oppnå det ønskede diagnostiske resultatet.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det må foretas en nøye vurdering av risiko/nytte-forholdet hos disse pasientene ettersom en økt strålingseksposering er mulig (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Informasjon om bruk til den pediatrike populasjonen finnes i pkt. 4.2.

Det må foretas nøye vurdering av indikasjonen ettersom den effektive dosen per MBq er høyere enn hos voksne (se pkt. 11).

Pasientforberedelse

Pasienten skal ha drukket mye før undersøkelsen starter, og oppfordres til å late vannet så mye som mulig de første timene etter undersøkelsen for å minske strålingen.

Hjertescintigrafi

Pasienten skal om mulig faste i minst fire timer før undersøkelsen. Etter hver injeksjon og før scintigrafien påbegynnes, bør pasienten spise et lite, fettrikt måltid eller drikke ett eller to glass melk.

Dette fremmer rask clearance av technetiumsestamibi (^{99m}Tc) i lever og galle, noe som gir minsket leveraktivitet på bildet.

Tolkning av technetiumsestamibi (^{99m}Tc)-bilder

Tolkning av scintimammografi

Brystlesjoner som er mindre enn 1 cm i diameter, kan unngå påvisning med scintimammografi ettersom technetiumsestamibi (^{99m}Tc) har lav påvisningsfølsomhet for slike lesjoner. En negativ undersøkelse utelukker ikke brystkreft, særlig ikke i så små lesjoner.

Etter undersøkelsen

Nærkontakt med spedbarn og gravide kvinner bør ikke skje de første 24 timene etter injeksjonen.

Særlige advarsler

Ved scintigrafiske undersøkelser av myokardiet ved belastning skal det tas hensyn til de allmenne kontraindikasjonene og forsiktighetsreglene som gjelder ved frembringelse av belastning ved hjelp av ergometer eller legemiddel.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per hetteglass, dvs. det er praktisk talt «natriumfritt».

Forsiktighetsregler vedrørende miljøfare finnes i pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker hjertemuskelfunksjonen og/eller blodstrømmen, kan gifalske negative resultater ved diagnostisering av kransarteriesykdom. Fremfor alt betablokkere og kalsiumantagonister minsker oksygenforbruket og påvirker således også perfusjon, og betablokkere hemmer økningen av hjertefrekvens og blodtrykk under belastning. Ved tolkningen av resultatene fra den scintigrafiske undersøkelsen skal det derfor tas hensyn til samtidig bruk av legemidler. Anbefalingene i relevante retningslinjer for ergonometriske eller farmakologiske belastningstester skal følges.

Når subtraksjonsteknikken brukes til scintigrافي av overaktiv biskjoldbruskkjertelvev, er det trolig at nylig forekommende bruk av jodholdige radiologiske kontrastmidler, legemidler for å behandle hyper- eller hypothyreodisme eller flere andre legemidler minsker kvaliteten på skjoldbruskkjertelbildene og til og med gjør subtraksjon umulig. En fullstendig liste over legemidler som eventuelt kan interagere, finnes i preparatomtalen for natriumjod (^{123}I) eller natriumpertechnetat (^{99m}Tc).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fruktbar alder

Når radioaktive legemidler administreres til en kvinne i fruktbar alder, er det viktig å fastslå om hun er gravid eller ikke. En kvinne med uteblitt menstruasjon skal alltid betraktes som gravid til det motsatte er bevist. Er det tvil om kvinnen er gravid (ved uteblitt menstruasjon, svært uregelmessig menstruasjon osv.), skal pasienten tilbys alternative teknikker som ikke benytter ioniserende stråling (dersom det finnes).

Graviditet

Ved tilførsel av radionuklider til gravide kvinner eksponeres også fosteret for stråling. Derfor skal det bare utføres nødvendige undersøkelser under graviditet, når den sannsynlige nytten langt veier opp for risikoen for mor og foster.

Amming

Før et radioaktivt legemiddel administreres til en kvinne som ammer, skal det alltid vurderes om det er mulig å utsette administreringen av radionuklidet til mor har sluttet å amme, og hvilket radioaktivt legemiddel som er best egnet med tanke på utsondringen av aktivitet i morsmelken.

Dersom administreringen regnes som nødvendig, skal kvinnen ikke amme barnet i 24 timer og utsondret melk kastes.

Nærkontakt med spedbarn bør ikke skje de første 24 timene etter injeksjonen.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Følgende tabell viser hvordan frekvensene defineres i dette punktet:

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 ut fra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som dyspné, hypotoni, bradykardi, asteni og oppkast (vanligvis innen to timer etter administrering), angioødem. Andre overfølsomhetsreaksjoner (allergiske hud- og slimhinnereaksjoner med eksantem (pruritt, elveblest, ødem), vasodilatasjon).
Svært sjeldne: Andre overfølsomhetsreaksjoner er beskrevet hos predisponerte pasienter.

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige: Hodepine

Sjeldne: Epileptiske anfall (kort tid etter administrering), synkope.

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Brystsmerter / angina pectoris, unormalt EKG.

Sjeldne: Arytmi.

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: Kvalme

Sjeldne: Smerte i buk.

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, hypoestesi og paraestesi, eksessiv rødming

Ikke kjent: Erythema multiforme.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Umiddelbart etter injeksjon kan pasienten kjenne metallsmak eller en bitter smak, delvis i kombinasjon med munntørrehet og en forandring av smakssansen.

Sjeldne: Feber, tretthet, svimmelhet, forbigående artrittlignende smerte, dyspepsi.

Andre sykdommer

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med risiko for kreftinduksjon og potensiell utvikling av arvelige defekter. Ettersom den effektive dosen er 16,4 mSv når den maksimale anbefalte aktiviteten på 2000 MBq (500 ved hvile og 1500 MBq ved belastning) administreres for en endagsprotokoll, er det liten sannsynlighet for at disse bivirkningene inntreffer.

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

Ved administrering av en overdose stråling med technetiumsestamibi (^{99m}Tc) skal den dosen som pasienten har absorbert, om mulig reduseres ved hyppig vannlating og avføring for å øke elimineringen av radionukliden fra kroppen. Det kan være til hjelp å beregne den anvendte effektive dosen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

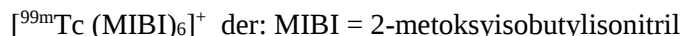
Farmakoterapeutisk gruppe: diagnostiske radiofarmaka, technetiumforbindelser (^{99m}Tc).
ATC-kode: V09GA01

Farmakodynamiske effekter

Ved de kjemiske konsentrasjoner som brukes til diagnostiske undersøkelser, virker det ikke som om technetiumsestamibioppløsning (^{99m}Tc) har noen farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter rekonstituering med natriumpertechnetat (^{99m}Tc) dannes følgende technetiumsestamibikompleks (^{99m}Tc):



Biodistribusjon

Technetiumsestamibi (^{99m}Tc) distribueres raskt fra blodet til vevet: 5 minutter etter injeksjon er det bare ca. 8 % av den injiserte dosen igjen i blodpoolen. Ved fysiologisk distribusjon kan tydelige konsentrasjoner av technetiumsestamibi (^{99m}Tc) ses in vivo i flere organer. Fremfor alt er normalt opptak av sporstoffer tydelig i spyttkjertler, myokardium, lever, galleblære, tynn- og tykktarm, nyrer, urinblære, plexus choroideus og skjelettmuskulatur, iblant i brystvorter. Svakt homogent opptak i bryst eller armhule er normalt.

Scintigrafi av myokardperfusjon

Technetiumsestamibi (^{99m}Tc) er et kationkompleks som diffunderer passivt gjennom kapillær- og cellemembranen. Inne i celler er det lokalisert i mitokondriene, der det sitter fast, og retensjon er basert på intakte mitokondrier som gjenspeiler levedyktige myocytter. Etter intravenøs injeksjon distribueres det i myokardiet i henhold til myokardperfusjon og levedyktighet. Opptaket i myokardiet, som er avhengig av den koronare blodstrømmen, er 1,5 % av den injiserte dosen ved belastning og 1,2 % av den injiserte dosen ved hvile. Irreversibelt skadde celler tar imidlertid ikke opp technetiumsestamibi (^{99m}Tc). Ekstraksjonsgraden i myokardiet reduseres av hypoksi. Redistribusjonen er svært liten, noe som innebærer at separate injeksjoner er nødvendig for studier ved hvile og belastning.

Scintimammografi

Opptak av technetiumsestamibi (^{99m}Tc) i vev avhenger primært av vaskulariseringen, som vanligvis er økt i tumorvev. Technetiumsestamibi (^{99m}Tc) akkumuleres i forskjellige tumorer og er mest tydelig i mitokondriene. Dets opptak har sammenheng med økt energiavhengig metabolisme og celleprolifisering. Dets cellulære akkumulering minsker ved overproduksjon av legemiddelmultiresistente proteiner.

Scintigrafi av overaktivt biskjoldbruskkjertelvev

Technetiumsestamibi (^{99m}Tc) lokaliseres i både biskjoldbruskkjertelvev og fungerende skjoldbruskkjertelvev, men forsvinner raskere fra normalt skjoldbruskkjertelvev enn fra avvikende biskjoldbruskkjertelvev.

Eliminasjon

Eliminasjon av technetiumsestamibi (^{99m}Tc) skjer hovedsakelig via nyrene og via det hepatobiliære systemet. Aktivitet av technetiumsestamibi (^{99m}Tc) fra galleblæren opptrer i tarmen innen en time etter injeksjon. Ca. 27 % av den injiserte dosen elimineres via nyrene etter 24 timer, og ca. 33 % av den injiserte dosen elimineres via avføringen innen 48 timer. Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke beskrevet.

Halveringstid

Den biologiske halveringstiden for technetiumsestamibi (^{99m}Tc) i myokardiet er ca. 7 timer ved hvile og belastning. Den effektive halveringstiden (som omfatter biologisk og fysikalsk halveringstid) er ca. 3 timer for hjertet og ca. 30 minutter for leveren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I akutte, intravenøse toksisitetstudier på mus, rotte og hund var 7 mg/kg (uttrykt som $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ -innhold) hos hunnrotte den laveste dosen av det rekonstituerte settet som resulterte i en dødelig dose. Dette tilsvarer 500 ganger den maksimale humane dosen (MHD) på 0,014 mg/kg for voksne (70 kg). Verken rotte eller hund viste behandlingsrelaterte effekter med doser av det rekonstituerte settet på henholdsvis 0,42 mg/kg (30 ganger MHD) og 0,07 mg/kg (5 ganger MHD) i 28 dager. Ved administrering av gjentatte doser opptrådte de første toksisitetssymptomene under administreringen av 150 ganger den daglige dosen i 28 dager.

Ekstravasal administrering til dyr resulterte i akutt inflammasjon med ødem og blødninger på injeksjonsstedet.

Ingen reproduksjonstoksisitetstudier er utført.

$\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ viste ingen genotoksisk aktivitet i Ames-test, CHO/HPRT-test og søsterkromatidutbyttest. Ved cytotoksiske konsentrasjoner ble det observert en økning i kromosomavvik i in vitro-analyser av humane lymfocytter. Det ble ikke observert genotoksisk aktivitet i mikronukleustesten in vivo på mus med 9 mg/kg. Det er ikke utført studier for å vurdere karsinogenisitet i preparasjonssettet til radioaktive legemidler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tinnkloriddihydrat
L-cysteinhydrokloridmonohydrat
Natriumsitratdihydrat
D-mannitol

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

1 år

Etter radioaktivitetsmerking 12 timer. Oppbevares ved høyst 25 °C etter radioaktivitetsmerking.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2–8 °C).

Under transport (ikke mer enn 7 dager) opp til 35 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter radioaktivitetsmerking av legemidlet finnes i pkt. 6.3.

Radioaktive legemidler skal oppbevares i samsvar med nasjonal lovgivning om radioaktivt materiale.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml hetteglass forseget med propp av klorbutylgummi og krympelukk i aluminium.

Hetteglassene leveres i pappkartonger med 3 eller 6 hetteglass per kartong.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle advarsler

Radioaktive legemidler skal bare tas imot, brukes og administreres av autoriserte personer i egnede kliniske lokaler. Mottak, oppbevaring, bruk, transport og destruksjon er underlagt forskrifter og/eller relevante tillatelser fra vedkommende myndighet.

Radioaktive legemidler skal tilberedes på en måte som oppfyller kravene til både strålevern og farmasøytisk kvalitet. Det skal tas egnede aseptiske forsiktighetsregler.

Innholdet i hetteglasset er bare beregnet på bruk ved tilberedelse av technetiumsestamibi (^{99m}Tc) og må ikke administreres direkte til pasienten uten forutgående tilberedelse.

Anvisninger om extempore tilberedelse av legemidlet før administrering finnes i pkt. 12.

Dersom hetteglasset skades under tilberedelsen av dette legemidlet, skal innholdet ikke brukes.

Administrering skal utføres slik at risikoen for kontaminering av legemidlet og strålingen brukeren utsettes for, minimeres. Adekvat avskjerming er obligatorisk.

Innholdet i preparasjonssettet er ikke radioaktivt før extempore tilberedelse. Etter at natriumpertechnetat (^{99m}Tc) er tilsatt, må det endelige preparatet avskjermes på egnet måte.

Administrering av radioaktive legemidler medfører risiko for at andre personer eksponeres for ekstern stråling eller for kontaminering fra spill av urin, oppkast eller andre biologiske væsker. Derfor skal det treffes stråleverntiltak i samsvar med nasjonal lovgivning.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Narodowe Centrum Badań Jądrowych

ul. Andrzeja Sołtana 7

05-400 Otwock, Polen

tlf: +48 22 7180700

faks: +48 22 7180350

e-post: polatom@polatom.pl

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8271

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.03.2012

Dato for siste fornyelse: 02.02.2017

10. OPPDATERINGSDATO

03.04.2019

11. DOSIMETRI

Technetium (^{99m}Tc) fremstilles ved hjelp av en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator og brytes ned under emisjon av gammastråling med en middelenergi på 140 keV og en halveringstid på 6,02 timer til technetium (^{99}Tc), som kan betraktes som kvasistabilt med tanke på dets lange halveringstid på $2,13 \times 10^5$ år.

Nedenstående data er hentet fra ICRP 80 og er beregnet på grunnlag av følgende antakelser: Etter intravenøs injeksjon elimineres stoffet raskt fra blodet og tas hovedsakelig opp i muskelvev (herunder hjertet), lever og nyrer samt i mindre utstrekning i spyttkjertler og skjoldbruskkjertelen. Når stoffet injiseres i forbindelse med en belastningstest, øker opptaket i hjerte- og skjelettmuskulatur, med et tilsvarende lavt opptak i alle øvrige organer og vev. Stoffet utsondres via leveren og nyrene henholdsvis i forholdet 75 % og 25 %.

Organ	Absorbert dose per administrert enhet aktivitet (mGy/MBq) (hvile)				
	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	0,100	0,320
Mage-tarm-kanal:					
Buk	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tynntarm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Tykkertarm	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
(Øvre del av tykkertarm)	0,027	0,035	0,057	0,089	0,170)
(Nedre del av tykkertarm)	0,019	0,025	0,041	0,065	0,120)
Hjerte	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Nyrer	0,036	0,043	0,059	0,085	0,150
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
Spiserør	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Eggstokker	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Bukspyttkjertel	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Rød beinmarg	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
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Skjoldbruskkjertel	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Livmor	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038

Øvrige 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 administrert enhet aktivitet (mGy/MBq) (belastning)				
	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
Benoverflater	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	0,260
Mage-tarm- kanal:					
Buk	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tynntarm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Tykketarm	0,019	0,025	0,041	0,064	0,120
(Øvre del av tykketarm	0,022	0,028	0,046	0,072	0,130)
(Nedre del av tykketarm	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	0,110
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
Spiserør	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Eggstokker	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Bukspyttkjertel	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rød beinmarg	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
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Skjoldbruskkjertel	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Livmor	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Øvrige 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

Den effektive dosen er beregnet på grunnlag av en tømingsfrekvens på 3,5 timer for voksne.

Hjertescintigrafi

Den effektive dosen som oppnås ved administrering av en maksimal anbefalt aktivitet på 2000 MBq technetiumsestamibi (^{99m}Tc) for en voksen som veier 70 kg, er ca. 16,4 mSv for en endagsprotokoll med administrering av 500 MBq ved hvile og 1500 MBq ved belastning.

For denne administrerte aktiviteten på 2000 MBq, er den typiske strålingsdosen i målorganet hjerte 14 mGy og de typiske strålingsdosene i de viktige organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen henholdsvis 69, 57 og 46,5 mGy.

Den effektive dosen fra administrering av maksimal anbefalt aktivitet på 1800 MBq (900 MBq ved hvile og 900 MBq ved belastning) av technetiumsestamibi (^{99m}Tc) for en todagersprotokoll for en voksen som veier 70 kg, er ca. 15,2 mSv.

For denne administrerte aktiviteten på 1800 MBq, er den typiske strålingsdosen i målorganet hjerte 12,2 mGy og de typiske strålingsdosene i de viktige organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen henholdsvis 64,8, 55,8 og 44,1 mGy.

Scintimammografi

Den effektive dosen fra administrering av maksimal anbefalt aktivitet på 1000 MBq technetiumsestamibi (^{99m}Tc) for en voksen som veier 70 kg, er ca. 9 mSv.

For en administrert aktivitet på 1000 MBq, er den typiske strålingsdosen i målorganet bryst 3,8 mGy og de typiske strålingsdosene i de viktige organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen henholdsvis 39, 36 og 27 mGy.

Biskjoldbruskkjertelscintigrafi

Den effektive dosen fra administrering av maksimal anbefalt aktivitet på 700 MBq technetiumsestamibi (^{99m}Tc) for en voksen som veier 70 kg, er ca. 6,3 mSv.

For en administrert aktivitet på 700 MBq, er den typiske strålingsdosen i målorganet skjoldbruskkjertel 3,7 mGy og de typiske strålingsdosene i de viktige organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen henholdsvis 27,3, 25,2 og 18,9 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Uttrekking skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene må ikke åpnes før proppen er desinfisert. Oppløsningen skal trekkes opp via proppen med en endosesprøyte utstyrt med egnet avskjerming og en steril engangsnål, eller med et godkjent automatisk appliseringssystem. Dersom hetteglasset er skadet, skal innholdet ikke brukes.

Anvisninger for tilberedelse av technetiumsestamibi (^{99m}Tc)

A. Koking:

Technetiumsestamibi Tc-99m skal tilberedes i henhold til følgende aseptiske prosedyre:

- 1 Vanntette hansker skal brukes under tilberedelsen.
- 2 Legg hetteglasset i egnet strålingsbeskyttelse av bly merket med dato, klokkeslett for tilberedelse, volum og aktivitet.
- 3 Stikk kanylen av en steril, blybeskyttet sprøyte inn gjennom glassets gummipropp, og injiser 1–5 ml eluat av en natriumpertechnetatoppløsning (Tc-99m) med en radioaktivitet på høyst 11 GBq (eller eluat justert til ønsket radioaktivitet med fysiologisk saltløsning). For den høyeste aktiviteten på 11 GBq brukes minst 5 ml natriumpertechnetatoppløsning (Tc-99m).
- 4 Aspirer samme mengde luft som nettopp tilsatt væske uten å trekke ut kanylen for å bevare atmosfærisk trykk i glasset.
- 5 Rist hetteglasset til innholdet er helt oppløst (ca. 1 minutt).
- 6 Ta hetteglasset ut av blybeskyttelsen, og plasser det **oppreist** i et vel beskyttet vannbad med kokende vann, slik at det ikke er kontakt mellom det kokende vannet og aluminiumslokket, og kok i 10–12 minutter. Tidtakingen på 10–12 minutter starter så snart vannet **begynner å koke** igjen.

Merk: Hetteglasets **må** stå oppreist under kokingen. Bruk et vannbad der hetteglassets propp befinner seg over vannivået.

- 7 Ta hetteglasset ut av vannbadet, plasser det i en blybeholder og avkjøl i 15 minutter.
- 8 Kontroller at det ikke er partikler eller misfarging før administrering.

- 9 Aspirer oppløsningen med aseptisk teknikk med en steril, beskyttet sprøyte. Bruk innen tolv (12) timer etter tilberedelse.
- 10 Radiokjemisk renhet skal kontrolleres før administrering til pasient i samsvar med radio-TLC-metoden nedenfor.

Merk: Risikoen for sprekker og vesentlig kontaminering foreligger alltid ved oppvarming av hetteglasset med radioaktivt innhold.

B. Termosyklus:

Technetiumsestamibi Tc-99m skal tilberedes i henhold til følgende aseptiske prosedyre:

- 1 Vanntette hansker skal brukes under tilberedelsen.
- 2 Legg hetteglasset i egnet strålingsbeskyttelse av bly merket med dato, klokkeslett for tilberedelse, volum og aktivitet.
- 3 Stikk kanylen av en steril, blybeskyttet sprøyte inn gjennom glassets gummipropp, og injiser 1–5 ml eluat av en natriumpertechnetatoppløsning (Tc-99m) med en radioaktivitet på høyst 11 GBq (eller eluat justert til ønsket radioaktivitet med fysiologisk saltløsning). For den høyeste aktiviteten på 11 GBq brukes minst 5 ml natriumpertechnetatoppløsning (Tc-99m).
- 4 Aspirer samme mengde luft som nettopp tilsatt væske uten å trekke ut kanylen for å bevare atmosfærisk trykk i glasset.
- 5 Rist hetteglasset til innholdet er helt oppløst (ca. 1 minutt).
- 6 Plasser beskyttelsen i prøveblokken. Trykk ned hetteglasset med lett trykk, og vri beskyttelsen en kvart omdreining for å sikre at beskyttelse og prøveblokk sitter tett sammen.
- 7 Trykk på startknappen for å starte programmet (termosykleren varmer opp og kjøler hetteglasset og innholdet automatisk). Se bruksanvisningen for flere detaljer.
- 8 Kontroller at det ikke er partikler eller misfarging før administrering.
- 9 Aspirer oppløsningen med aseptisk teknikk med en steril, beskyttet sprøyte. Bruk innen tolv (12) timer etter tilberedelsen.
- 10 Radiokjemisk renhet skal kontrolleres før administrering til pasient i samsvar med radio-TLC-metoden nedenfor.

Kvalitetskontroll

Radio-TLC-metode for kvantifisering av technetiumsestamibi Tc-99m

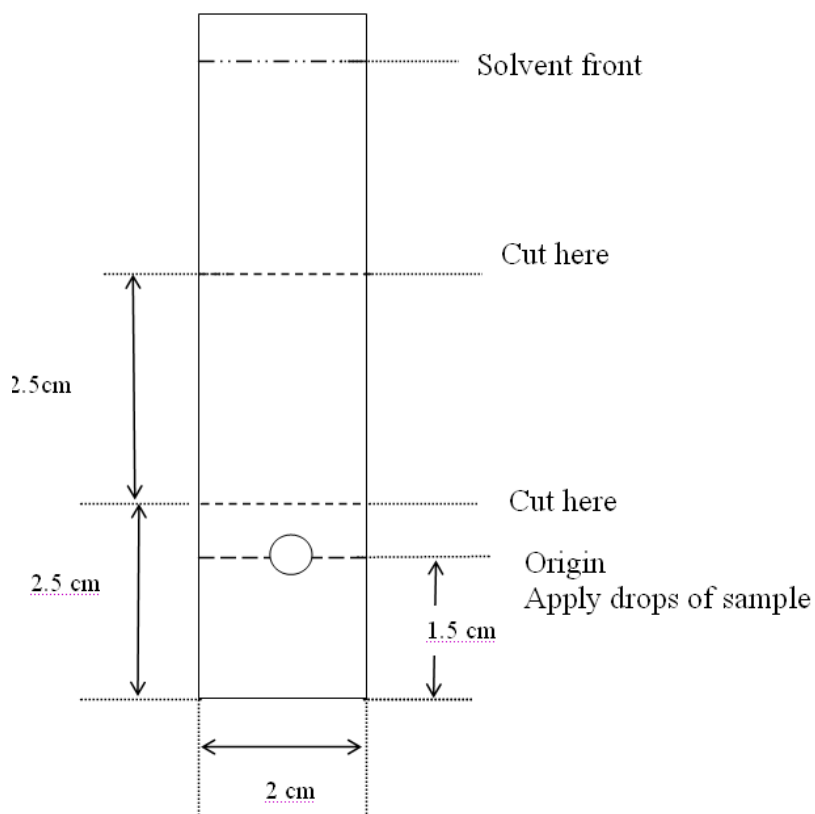
1. Materiale

- 1.1 Nøytral aluminiumoksid, type T, på plate av aluminiumsfolie (MERCK kat.nr. 5551)
- 1.2 Etanol > 95 %.
- 1.3 Egnet strålingsdetektor
- 1.4 Et lite kromatografikammer.

2. Prosedyre

- 2.1 Plasser 2–5 µl av den undersøkte oppløsningen på den 8 cm lange og 2 cm brede remsen på startlinjen i en avstand på 1,5 cm fra den nedre enden.
- 2.2 Plasser remsen i kromatografikammeret som inneholder absolutt etanol til et nivå på ca. 1 cm.
- 2.3 Utvikle kromatogrammet i en avstand på 6 cm fra startlinjen (i ca. 10 minutter).
- 2.4 Ta remsen ut av kammeret, og la den tørke.
- 2.5 Bestem aktivitetens fordeling over remsen ved å skanne med egnet strålingsmåler, eller klipp remsen i tre biter i henhold til bildet nedenfor og mål hver bit i egnet strålingsmåler.
- 2.6 Identifiser de radioaktive flekkene ut fra deres R_f-verdi:
 - redusert og/eller hydrolysert form av Tc-99m forblir på startlinjen R_f = 0,0–0,1
 - fritt, ubundet pertechnetat ^{99m}TcO₄⁻ følger med oppløsningen R_f = 0,4–0,7
 - Tc-99m-sestamibi følger med oppløsningsfronten R_f = 0,8–1,0
- 2.7 Beregn % av radiokjemisk renhet som:
% teknesium (Tc-99m) sestamibi = [aktivitet i den øvre delen (R_f = 0,8–1,0) / summen av aktivitet i alle deler] x 100.
- 2.8 % teknesium (Tc-99m) sestamibi skal være ≥ 94 %; ellers skal materialet kastes.

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



Etter rekonstituering skal beholderen og eventuelt ikke anvendt innhold destrueres i samsvar med lokale forskrifter for radioaktivt avfall.