

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

STAMICIS 1 mg

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin injektiopullo sisältää 1 mg [tetrakis(2-metoksi- -isobutyryli-isonitriili)kupari(I)]-tetrafluoroboraattia.

Radionuklidi ei sisälly valmisteyhdistelmään.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 4,5 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

Valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön. Valmiste on tarkoitettu vain aikuisten hoitoon. Pediatriiset potilaat, ks. Kohta 4.2.

Kun natrium (^{99m}Tc)perteknetaatti-injektioneste on merkitty radioaktiivisella merkkiaineella, valmiiksi saatatun teknetium (^{99m}Tc)-sestamibiliuksen käyttöaihteita ovat:

- **Sydänlihaksen perfuusion gammakuvaus**
Sepelvaltimotaudin ja sydäninfarktin (angina pectoris ja infarkti) toteaminen ja paikantaminen.
- **Kammioiden toiminnan määrittäminen**
Ejektiofraktion ja /tai vasemman kammion ejektiofraktion, tilavuuden ja alueellisen kammion seinämän liikkeen määrittäminen ja/tai EKG:n laukaisema portitettu SPECT-kuvaus ensikiertomenetelmää käyttäen.
- **Skintimammografia epäillyn rintasyövän toteamiseksi** kun mammografian tulokset ovat epävarmoja, riittämättömiä tai vaikeasti tulkittavissa.
- **Liikatoimivan lisäkilpirauhaskudoksen paikantaminen** potilailla, joilla on uusiutunut tai jatkuva primaari tai sekundaarinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta, ja potilailla, joille on primaarisen lisäkilpirauhasen liikatoiminnan vuoksi tarkoitus suorittaa lisäkilpirauhasleikkaus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

Annostus voi vaihdella riippuen gammakameran ominaisuuksista ja käyttövalmiiksi saattamisen tavasta. Paikallisia diagnostisia viitearvoja suurempien aktiivisuuksien injektointi on perusteltava.

Normaalikokoisella (70 kg) potilaalle laskimoon annettava suositeltu aktiivisuus on:

Sepelvaltimovirtauksen vähenemisen ja sydänlihassinfarktin diagnosoiminen

Suosittelava aktiivisuusalue iskeemisen sydänsairauden diagnosoimiseksi on EANM:n (Euroopan isotooppi lääketieteen yhdistyksen) vuoden 2019 Euroopan isotooppi lääketieteen oppaan mukaan

- kahden vuorokauden tutkimuksessa 300–600 MBq/tutkimus, jos kuvaukseen käytetään tavanomaista Angerin gammakameraa, tai 180–500 MBq, jos kuvaukseen käytetään erityisesti sydämen kuvaukseen tarkoitettua gammakameraa
- yhden vuorokauden tutkimuksessa 250–400 MBq ensimmäisessä injektiossa, kolminkertainen määrä toisessa injektiossa, jos kuvaukseen käytetään tavanomaista Angerin gammakameraa, tai 150–300 MBq, jos käytetään erityisesti sydämen kuvaamiseen tarkoitettua gammakameraa.

Yhden vuorokauden tutkimuksessa ei pidä antaa enempää kuin 1600 MBq ja kahden vuorokauden testissä enintään 1200 MBq. Yhden vuorokauden tutkimuksessa injektiot pitää antaa vähintään 2 tunnin välein (lepo- ja rasiustesti), mutta suoritusjärjestyksellä ei ole väliä. Rasiuksessa annetun injektion jälkeen on suositeltavaa jatkaa rasiusta vielä minuutin ajan, jos se suinkin on mahdollista.

Sydäninfarktin diagnosointiin riittää yleensä yksi levon aikana annettu injektio.

Iskeemisen sydänsairauden toteamiseksi tarvitaan kaksi injektioita (rasiuksessa ja levossa), jotta erotetaan onko sydänlihaksen kertymä ohimenevästi vai pysyvästi alentunut.

Sydänkammioiden kokonaistoiminnan määrittäminen: 600-800 MBq bolusinjektiona.

Skintimammografia: 700-1000 MBq bolusinjektiona tavallisesti leesio vastakkaisella puolella olevaan käsivarteeseen.

Liikatoimivan lihakilpirauhaskudoksen paikantaminen: Kaksivaihetekniikassa 400–900 MBq annetaan bolusinjektiona.

Tyypillinen aktiivisuus on yleensä 500-700 MBq.

Vähennyksen menetelmässä natriumperteknetaatilla (^{99m}Tc): 75–110 MBq natriumperteknetaattia (^{99m}Tc) laskimoon ja sen jälkeen 400–900 MBq (^{99m}Tc)-sestambia laskimoon tai 400–900 MBq (^{99m}Tc)-sestambia laskimoon ja sen jälkeen 150 MBq natriumperteknetaattia (^{99m}Tc) laskimoon.

Vähennyksen menetelmässä natriumjodidilla (^{123}I): 7,5–15 MBq natriumjodidia (^{123}I) suun kautta tai laskimoon ja sen jälkeen 2 tuntia myöhemmin 400–900 MBq (^{99m}Tc)-sestambia laskimoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettava annos on harkittava huolellisesti, sillä näillä potilailla säteilyaltistus voi olla suurentunut.

Maksan vajaatoiminta

Yleensä maksan vajaatoimintapotilaille on valittava annos varoen ja tavallisesti aloittaen käyttämällä annosalueen alapäässä olevia annoksia.

Pediatriset potilaat

Käyttöä lapsille ja nuorille on harkittava tarkoin tämän potilasryhmän kliiniseen tarpeeseen ja hyöty-haittasuhteen arviointiin perustuen. Lapsille ja nuorille annettavat aktiivisuuspitoisuudet voidaan laskea Euroopan isotooppiiläketieteen yhdistyksen (EANM) lasten annostuskortin ohjeiden mukaisesti; lapsille ja nuorille annettava annos voidaan laskea kertomalla perusaktiivisuus (laskennallisiin tarkoituksiin) nuoren potilaan ruumiinpainoa vastaavalla korjauskertoimella alla olevan taulukon mukaisesti.

$$A[\text{MBq}]\text{Annettu} = \text{perusaktiivisuuspitoisuus} \times \text{korjauskerroin}$$

Perusaktiivisuus on 63 MBq syöpädiagnostiikassa. Sydänkuvauksissa pienin perusaktiivisuus on 42 MBq ja suurin 63 MBq kahden päivän levossa ja rasiuksessa tehtävissä tutkimuksissa.

Yhden päivän sydänkuvauksessa perusaktiivisuus on 28 MBq levossa ja 84 MBq rasiuksessa. Pienin aktiivisuus missään kuvantamistutkimuksessa on 80 MBq.

Paino [kg]	Kerroin	Paino [kg]	Kerroin	Paino [kg]	Kerroin
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

Antotapa

Laskimoon.

Tämän radioaktiivisen valmisteen injektointia verisuonen ulkopuolelle on ehdottomasti vältettävä, koska se voi aiheuttaa kudsvaurion.

Monikertakäyttöön.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste täytyy saattaa käyttövalmiiksi ennen potilaalle antamista. Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja radiokemiallisen puhtauden tarkistamisesta ennen lääkkeen antoa.

Potilaiden valmistelusta ks. kohta 4.4.

Kuvantaminen

Sydämen kuvantaminen

Kuvaus pitää aloittaa noin 30-60 minuutin kuluttua injektioista, jotta ainetta ehtii riittävästi poistua maksan ja sapen kautta. Pidempi viive voi olla tarpeen lepokuvissa ja vain verisuonia laajentavien aineiden kanssa otetuissa rasiuskuvissa suurentuneen pallean alaisen teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-aktiivisuuden riskin vuoksi. Ei ole olemassa viitteitä siitä, että sydänlihaksen merkkiaineiden pitoisuudessa tai jakautumisessa tapahtuisi merkittäviä muutoksia, minkä vuoksi kuvantaminen voidaan suorittaa jopa 6 tunnin kuluttua injektioista. Tutkimus voidaan suorittaa joko yhden tai kahden vuorokauden tutkimuksena

Suoritetaan mieluiten tomografiakuvaus (SPECT) joko EKG –ohjauksessa (ns. portitus) tai ilman sitä.

Skintimammografia

Rinnan kuvantaminen aloitetaan mieluiten 5–10 minuutin kuluttua injektiosta potilaan maassa vatsallaan rinnan riippuessa vapaasti.

Valmiste annetaan käsivarren laskimoon vastakkaiselle puolelle kuin missä epäilty kasvain on. Jos sairaus on molemminpuolinen, injektio annetaan mieluiten jalan dorsaaliseen laskimoon.

Perinteinen gammakamera

Potilas asetetaan sitten uuteen asentoon niin, että toinen rinta riippuu vapaasti, ja siitä otetaan lateraalikuva. Sen jälkeen potilas voi asettua selälleen makuulle kätet pään takana ja kuva otetaan edestä päin.

Rintojen kuvaukseen tarkoitettu kamera

Jos käytetään erityisesti rintojen kuvaukseen tarkoitettua kamera, parhaan kuvantamistuloksen saamiseksi on noudatettava laitekohtaista protokollaa.

Lisäkilpirauhasen kuvantaminen

Lisäkilpirauhasen kuvien ottaminen riippuu valitusta protokollasta. Käytetyimpiä tutkimuksia ovat joko vähennys- (subtraktio-) ja/tai kaksivaiheiset tekniikat, jotka voidaan suorittaa yhdessä.

Vähennysmenetelmässä voidaan käyttää joko natriumjodidia (^{123}I) tai natriumperteknetaattia ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) kilpirauhasen kuvantamiseen, koska nämä radioaktiiviset aineet sitoutuvat toimivaan kilpirauhaskudokseen. Tämä kuva vähennetään teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi -kuvasta, ja patologinen liikatoimiva lisäkilpirauhaskudos näkyy vähennyksen jälkeen.

Kun käytetään natriumjodidia (^{123}I), kuvat otetaan samanaikaisesti, alkaen 5 minuutin kuluttua ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi-injektiosta. Kuvat tarkastetaan silmämääräisesti, normalisoidaan kilpirauhasarvoihin ja natriumjodidin (^{123}I) kuvat vähennetään ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi-kuvista.

Kun käytetään natriumperteknetaattia ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), natriumperteknetaatin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) kuvanotto alkaa 20–30 minuutin kuluttua injektiosta. ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibin kuvanotto alkaa 10–15 minuutin kuluttua injektiosta. Natriumperteknetaatin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) kuvat vähennetään joko digitaalisesti tai kognitiivisesti ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi-kuvista.

Kaksivaihetekniikkaa käytettäessä ensimmäinen kaula- ja välikarsinakuva otetaan 10 minuuttia myöhemmin. 1–2 tunnin puhdistumisvaiheen jälkeen kaula ja välikarsina kuvataan uudelleen.

Tasokuvia voidaan täydentää aikaistetulla tai viivästetyllä SPECT- tai SPECT/CT-kuvauksella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai millekään radioaktiivisesti merkityn lääkkeen aineosalle.

Sydämen rasisuskintigrafiassa on huomioitava ergometrisesti tai lääkeaineilla aiheutetun rasituksen yleiset vasta-aiheet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

Yliherkkyysreaktioiden ilmaantuessa lääkevalmisteen anto on keskeytettävä välittömästi ja tarvittaessa on aloitettava laskimonsisäinen hoito. Jotta välittömät toimenpiteet ovat mahdollisia hätätilanteissa, tarvittavien lääkevalmisteiden ja välineiden, kuten endotrakeaalisen putken ja hengityslaitteen, on oltava heti saatavilla.

Yksilöllinen hyötyjen ja riskien perustelu

Potilaan altistaminen säteilylle on aina pystyttävä perustelemaan potilaskohtaisesti todennäköisen hyödyn perusteella. Annetun aktiivisuuden on joka tapauksessa oltava niin matala kuin käytännössä on järkevää

tarvittavien diagnostisten tietojen saamiseksi.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Hyöty-riskisuhdetta on harkittava näillä potilailla erityisen huolellisesti, koska säteilyaltistus saattaa olla heillä tavallista suurempi (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Tietoja käytöstä pediatrisilla potilailla, ks. kohta 4.2. Käyttöaiheen suhteen on käytettävä huolellista harkintaa, koska efektiivinen annos MBq-yksikköä kohti on suurempi kuin aikuisilla (katso kohta 11).

Potilaan valmistelu

Potilaan on oltava hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen alkua ja häntä on kehotettava virtsaamaan mahdollisimman usein ensimmäisinä tunteina tutkimuksen jälkeen säteilyaltistuksen vähentämiseksi.

Sydämen kuvantaminen

Potilaan pitäisi olla syömättä vähintään neljä tuntia ennen tutkimusta, jos mahdollista. Kuitenkin on suositeltavaa, että potilas syö kevyen rasvapitoisen aterian tai juo yhden tai kaksi lasillista maitoa jokaisen injektion jälkeen ennen kuvausta. Tämä edistää teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi -valmisteen poistumista maksan ja sappiteiden kautta vähentäen siten maksan radioaktiivisuutta kuvauksessa.

Teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi -kuvien tulkinta

Skintimammografian tulkinta

Halkaisijaltaan alle 1 cm rintaleesioita ei välttämättä havaita skintimammografiassa, sillä teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi -valmisteen herkkyys on alhainen näiden leesioiden havaitsemiseen. Negatiivinen tutkimustulos ei sulje pois rintasyöpää etenkin leesioiden ollessa näin pieniä.

Toimenpiteen jälkeen

Läheistä kanssakäymistä vauvojen ja raskaana olevien naisten kanssa pitää välttää ensimmäisten 24 tunnin ajan injektion jälkeen.

Erityisvaroitukset

Sydämen räsituskintigrafiassa on huomioitava ergometrisesti tai farmakologisesti aikaan saatuun rasitukseen liittyvät yleiset vasta-aiheet ja varotoimet.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo, eli se on käytännössä natriumiton.

Ympäristöriskeihin liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sydänlääkkeet

Sydänlihakseen ja/tai verenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia sepelvaltimotautien diagnostiikassa. Erityisesti beetasalpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat vähentävät hapen kulutusta ja vaikuttavat siten myös perfuusioon, ja beetasalpaajat estävät sydämen lyöntitiheyden ja verenpaineen nousua rasituksessa. Tästä syystä skintigrafian tuloksia tulkittaessa on huomioitava potilaan samanaikainen lääkitys. Ergometrisiä ja farmakologisia räsitustestejä koskevien soveltuvien ohjeiden suosituksia on noudatettava.

Protonipumpun estäjät

Protonipumpun estäjien käytön on todettu liittyvän merkittävästi kertymään mahalaukun seinämässä. Sen läheisyys alempaan myokardiaaliseen seinämään voi johtaa joko väärin negatiivisiin tai väärin positiivisiin löydöksiin ja siten virheelliseen diagnoosiin. Vähintään kolmen päivän lääkkeetöntä jaksoa suositellaan.

Jodivalmisteet

Käytettäessä vähennysmenetelmää liikatoimivan lisäkilpirauhaskudoksen kuvantamiseen jodia sisältävien röntgenvarjoaineiden, kilpirauhasen vaja- tai liikatoiminnan hoitoon käytettyjen lääkevalmisteiden tai useiden muiden lääkevalmisteiden äskettäinen käyttö heikentää todennäköisesti kilpirauhasen kuvantamisen laatua ja saattaa jopa tehdä vähentämisen mahdottomaksi. Täydellinen luettelo lääkevalmisteista, joilla voi olla yhteisvaikutuksia, ks. natriumjodidin (^{123}I) tai natriumperteknetaatin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) valmisteyhteenvedot.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos radioaktiivista lääkettä aiotaan antaa naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on tärkeää selvittää onko hän raskaana vai ei. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen oletetaan olevan raskaana, kunnes toisin todetaan. Jos on epäily, että hän voisi olla raskaana (esim. väliin jääneet tai hyvin epäsäännölliset kuukautiset), potilaalle pitää tarjota vaihtoehtoisia tekniikoita, joissa ionisoivaa säteilyä ei käytetä (jos mahdollista).

Raskaus

Myös sikiö saa säteilyä, jos raskaana olevalle naiselle tehdään radionukliditutkimus,. Sen vuoksi raskauden aikana tehdään ainoastaan välttämättömät tutkimukset silloin kun mahdollinen hyöty on huomattavasti suurempi kuin äidille ja alkionle tai sikiölle aiheutuva riski.

Imetys

Ennen kuin imettäville äideille annetaan radioaktiivista lääkettä, on harkittava, voitaisiinko radionuklidin antamista siirtää kunnes imetys loppunut, ja mikä olisi paras radioaktiivinen lääke rintamaitoon erittymisen kannalta. Jos radioaktiivisen lääkkeen antamista pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 24 tunniksi ja erittynyt maito hylättävä.

Ensimmäisten 24 tunnin ajan injektion jälkeen pitää välttää läheistä kanssakäymistä vauvojen kanssa.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

STAMICIS-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on esitetty haittavaikutusten tiheyden kuvaus:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä:

Harvinainen: vaikeat yliherkkyysoireet, kuten hengenahdistus, alhainen verenpaine, sydämen harvalyöntisyys, heikkous ja oksentelu (yleensä kahden tunnin kuluessa annosta), angioedeema. Muut yliherkkyysoireet (allergiset ihon ja limakalvon reaktiot ja eksanteema (kutina, urtikaria, turvotus), verisuonien laajeneminen).

Hyvin harvinainen: alttiilla potilailla on kuvattu muita yliherkkyysoireita.

Hermosto:

Melko harvinainen: päänsärky

Harvinainen: kouristuskohtaukset (pian annon jälkeen), synkopee.

Sydän:

Melko harvinainen: rintakipu/angina pectoris, poikkeava EKG.

Harvinainen: rytmihäiriö.

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen: pahoinvointi.

Harvinainen: vatsakipu.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Harvinainen: paikalliset injektioalueen reaktiot, heikentynyt tuntoaisti ja tuntoharhat, punoitus.

Tuntematon: monimuotoinen punavihoittuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: Heti injektion jälkeen voi esiintyä metallin- tai karvasta makua varsinkin suun kuivumisen yhteydessä sekä hajuainin muutosta.

Harvinainen: Kuume, väsymys, heitehuimaus, tilapäinen niveltulehduksen kaltainen kipu.

Muut häiriöt

Altistuminen ionisoivalle säteilylle lisää syöpäriskiä ja voi aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita. Koska efektiivinen annos on noin 13,0 mSv, kun suurin suositeltu aktiivisuus on 1600 MBq (400 levossa ja 1200 MBq rasiuksessa) yhden vuorokauden tutkimuksessa, näiden haittavaikutusten esiintymisen todennäköisyys on pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Jos potilas saa yliannoksen radioaktiivisuutta teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi -valmisteella, potilaaseen imeytyvää annosta vähennetään mahdollisuuksien mukaan nopeuttamalla radionuklidien eliminaatiota tiheällä virtsaamisella ja ulostamisella. Voi olla hyödyllistä arvioida käytetty efektiivinen annos.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, teknetium (^{99m}Tc)-yhdisteet, ATC-koodi :V09GA01

Farmakodynaamiset vaikutukset

Teknetium(^{99m}Tc)-sestamibi annon ei odoteta aiheuttavan farmakodynaamisia vaikutuksia.

5.2. Farmakokinetiikka

Natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-liuokseen injektiota varten liuottamisen jälkeen muodostuu seuraavia teknetium(^{99m}Tc)-sestamibikomplekseja:

[^{99m}Tc (MIBI)₆]⁺

Jossa: MIBI = 2-metoksi-isobutyryli-isonitriili

Biojakautuminen

Teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi jakautuu nopeasti verestä kudokseen: 5 minuutin kuluttua injektiosta vain noin 8 % injisoidusta annoksesta on vielä jäljellä verenkierrossa. Fysiologisessa jakautumisessa voidaan nähdä teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi -valmisteen selvä kertyminen in vivo useisiin elimiin. Normaalista merkkiaineen kertymistä nähdään erityisesti sylkirauhaksissa, kilpirauhaksessa, sydänlihaksessa, maksassa, sappirakossa, ohut- ja paksusuoleissa, munuaisissa, virtsarakossa, aivokammioiden suonipunkissa, luustolihaissa, satunnaisesti näänneissä. Pieni homogeeninen kertymä rinnassa tai kainalossa on normaalia.

Sydänlihaksen perfuusiotutkimus skintigrafialla

Teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi on kationinen kompleksi, joka diffundoituu passiivisesti hiussuonen ja solukalvon läpi. Solun sisällä se paikantuu ja jää mitokondrioihin, ja retentio perustuu vahingoittumattomiin mitokondrioihin, jotka osoittavat elinkelpoisten myosyytien olemassaoloa. Laskimonsisäisen injektion jälkeen aine jakautuu sydänlihaksen sisällä myokardiaalisen perfuusion ja kudoksen elinkelpoisuuden mukaan. Sepelvaltimovirtauksesta riippuva kertymä sydämeen on 1,5 % injisoidusta annoksesta rasiuksessa ja 1,2 % levossa. Korjaantumattomasti vaurioituneisiin soluihin ei kuitenkaan kerry teknetium (^{99m}Tc)-sestamibia. Hypoksia vähentää kertymistä sydämeen. Se jakautuu uudelleen vain hyvin vähän, joten rasius- ja lepotutkimuksissa tarvitaan erillisiä injektioita.

Skintimammografia

Teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi -valmisteen kudokskertymä riippuu ensisijassa verisuonituksesta, joka on yleensä lisääntynyt kasvainkudoksessa. Teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi kertyy eri kasvaimiin ja kaikkein selvimmin mitokondrioihin. Sen kertymä liittyy lisääntyneeseen energiariippuvaan metaboliaan ja solujen proliferaatioon. Sen kertyminen soluihin vähenee, kun monilääkeresistenssiproteiinit ovat yli-ilmentyviä.

Liikatoimivan lisäkilpirauhaskudoksen kuvantaminen

Teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi paikallistuu sekä lisäkilpirauhaskudokseen että toimivaan kilpirauhaskudokseen mutta poistuu normaalista kilpirauhaskudoksesta nopeammin kuin epänormaalista lisäkilpirauhaskudoksesta.

Eliminaatio

Teknetium (Tc-99m)-sestamibi eliminoituu pääasiassa munuaisten, maksan ja sapen kautta. Sappirakosta teknetium (Tc-99m)-sestamibi -valmisteen aktiivisuus siirtyy suolistoon tunnin kuluessa injektiosta. Noin 27 % injisoidusta annoksesta poistuu munuaisten kautta 24 tunnissa ja noin 33 % injisoidusta annoksesta poistuu ulosteiden mukana 48 tunnissa. Farmakokinetiikkaa ei ole selvitetty munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Puoliintumisaika

Teknetium (Tc-99m)-sestamibi -valmisteen biologinen puoliintumisaika sydänlihaksessa on noin seitsemän tuntia levossa ja rasiuksessa. Efektiviäinen puoliintumisaika (sisältää biologisen ja fysikaalisen puoliintumisaajan) on noin kolme tuntia sydämessä ja noin 30 minuuttia maksassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutin suonensisäisen toksisuuden tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla pienin kuolemia aiheuttava sestamibiannos oli 7 mg/kg naarasrotilla (ilmaistuna Cu (MIBI)₄BF₄ -pitoisuutena). Se vastaa 500-kertaisesti suurinta humaaniannosta (MHD = maximal human dose), joka on 0,014 mg/kg aikuiselle (70 kg).

Rotilla tai koirilla ei ilmennyt hoitoon liittyviä vaikutuksia annettaessa sestamibia 0,42 mg/kg (30 kertaa MHD) ja 0,07 mg/kg (5 kertaa MHD) 28 päivän ajan. Toistuvan annon yhteydessä ensimmäiset toksisuusoireet ilmenivät annettaessa 150-kertainen päiväannos 28 vuorokauden ajan.

Ekstravasaaalinen anto aiheutti eläimillä akuuttia tulehdusta ja turvotusta sekä verenvuotoa injektiokohdassa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty.

Cu (MIBI)₄ BF₄ ei aiheuttanut genotoksisia vaikutuksia Amesin testissä, Kiinan hamsterin ovario kudoksen pistemutaatiotestissä (CHO/HPRT) ja sisarkromatidin vaihdostestissä.

Sytotoksisilla pitoisuuksilla havaittiin kromosomipoikkeamien lisääntymistä in vitro –humaanilymfosyyttikokeessa. Genotoksisia vaikutuksia ei havaittu in vivo hiiren mikronukleustestissä 9 mg/kg annoksella.

Tutkimuksia radioaktiivisen lääkkeen valmistamista varten olevan valmisteyhdistelmän karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

tinaklorididihydraatti
kysteiinihydrokloridimonohydraatti
natriumsitraatti
mannitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka on mainittu kohdassa 12.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Älä säilytä nesteeseen sekoitettua ja radioisotoopilla merkittyä tuotetta yli 25°C:n lämpötilassa ja käytä se 10 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Pidä injektio pullot ulkopakkauksessa, valolta suojattuna.

Käyttövalmiiksi sekoitetun isotooppileimatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Radioaktiivisia lääkkeitä tulee säilyttää radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten sääntöjen mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

15 ml:n lasinen moniannosinjektio pullo, tyyppin I boorisilikaattilasiasia, joka on suljettu bromibutyylimuutulla ja alumiinikannella.

Pakkauskoko: 5 injektio pulloa

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle

Yleiset varoitukset

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat ottaa vastaan, käsitellä ja käyttää vain valtuutetut henkilöt nimetyissä klinisissä tiloissa. Niiden vastaanotto, varastointi, käsittely, kuljetus ja hävittäminen edellyttävät paikallisen toimivaltaisen viranomaisen antamien määräysten noudattamista ja/tai asianmukaisia lupia.

Radioaktiivisten lääkkeiden on valmistuksessa on huomioitava sekä radioaktiivisuuteen liittyvät turvallisuusmääräykset että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi -valmisteen valmistamiseen, eikä sitä saa annostella suoraan potilaaseen ilman ensin suoritettavia valmistelutoimenpiteitä.

Ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ennen antoa, katso kohta 12.

Kuten kaikkien lääkevalmisteiden kohdalla, vahingoittunutta injektiopulloa ei saa käyttää.

Lääkkeen anto on suoritettava niin, että lääkeaineen kontaminaatoriski ja käyttäjien säteilyaltistusriski voidaan minimoida. Riittävän suojauksen käyttö on pakollista.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen käyttövalmiiksi saattamista. Kuitenkin natriumperteknetaatin (^{99m}Tc) lisäämisen jälkeen valmiste on pidettävä säteilysuojattuna.

Radioaktiivisen lääkevalmisteen annostelu aiheuttaa ulkoisen säteilyn vaaran ihmisille, jotka joutuvat tekemisiin potilaan eritteiden (virtsa, oksennus) kanssa. Säteilysuojelussa on otettava huomioon kansallisten viranomaisten määräykset.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä radioaktiivisia aineita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CIS bio international
B.P.32
F-91192 Gif-sur -Yvette Cedex

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Mtnr 25091

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09/12/2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21/04/2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.04.2024

11. DOSIMETRIA

Teknetium(^{99m}Tc) valmistetaan ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generaattorissa ja se hajoaa lähettäen gammasäteilyä, jonka keskinääräinen energia on 140 keV ja puoliintumisaika 6,02 tuntia, teknetium(^{99m}Tc):ksi, jota voidaan pitää puolistabiilina, sillä sen puoliintumisaika on pitkä, $2,13 \times 10^5$ vuotta.

Alla olevassa taulukossa esitetyt tiedot perustuvat ICRP 128:een ja ne on laskettu seuraavien olettamusten perusteella: laskimoon annetun injektion jälkeen aine eliminoituu nopeasti verestä ja kertyy etupäässä lihaskudokseen (sydän mukaan lukien), maksaan, munuaisiin ja vähäisemmässä määrin sylkirauhasiin ja kilpirauhaseen. Kun ainetta injisoidaan rasiustestin yhteydessä, kertymä sydämeen ja luustolihasiin lisääntyy huomattavasti, ja kaikkien muiden elinten ja kudosten kertymä on vastaavasti pienempi. 75 % aineesta erittyy maksan ja 25 % munuaisten kautta.

Elin	Absorboitunut annos annetun aktiivisuuden mukaan [mGy/MBq] (le vossa oleva henkilö)				
	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Luun pinta	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Aivot	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Rinnat	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Sappirakkon seinämä	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Ruuansulatuskanava					
Mahalaukun seinämä	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Ohutsuolen seinämä	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Paksusuolen seinämä	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Paksusuolen yläosan seinämä	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Paksusuolen alaosan seinämä	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Sydänmen seinämä					
	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Munuaiset	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
Maksa	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Keuhkot	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Lihakset	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Ruokatorvi	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Munasarjat	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Haima	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Luuydin	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Sylkirauhaset	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Iho	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Perna	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Kivekset	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Kateenkorva	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Kilpirauhanen	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Virtsarakon seinämä	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Kohtu	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Muut elimet	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Tehokas annos [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Elin	Absorboitunut annos annetun aktiivisuuden mukaan [mGy/MBq] (rasituskokeessa)				
	Aikuinen	15-vuotias	10-vuotias	5-vuotias	1-vuotias
Lisämunuaiset	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Luun pinta	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Aivot	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Rinnat	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Sappirakkon seinämä	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Ruuansulatuskanava					
Mahalaukun seinämä	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Ohutsuolen seinämä	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Paksusuolen seinämä	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Paksusuolen yläosan seinämä	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Paksusuolen alaosan seinämä	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Sydänmen seinämä	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Munuaiset	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Maksa	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Keuhkot	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Lihakset	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Ruokatorvi	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Munasarjat	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Haima	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Luuydin	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Sylkirauhaset	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Iho	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Perna	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Kivekset	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Kateenkorva	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Kilpirauhanen	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Virtsarakon seinämä	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Kohtu	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Muut elimet	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Tehokas annos [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Efektiivinen annos on laskettu aikuisen 3,5 tunnin välein tapahtuvan virtsaamisen mukaan.

Sydämen kuvantaminen

Suosittelun maksimiannoksen 1600 MBq teknetium (^{99m}Tc) sestamibi -valmistetta 70 kg:n painoiselle aikuispotilaalle tuottama efektiivinen annos on noin 13,0 mSv yhden päivän tutkimuksessa annettaessa 400 MBq levossa ja 1200MBq rasituksessa.

Kun radioaktiivinen annos on 1600MBq, kohde-elimien eli sydämen saama tyypillinen säteilyannos on 11,2 mGy ja tyypilliset kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: sappirakko 55,2 mGy, munuaiset 45,6 mGy ja paksusuolen yläosa 37,2 mGy.

Jos teknetium (^{99m}Tc)-sestamibin suositeltu maksimiannos on 1200 MBq (600 MBq levossa ja 600 MBq rasituksessa), efektiivinen annos 70 kg:n painoisella aikuispotilaalla on noin 10,1 mSv kahden päivän tutkimuksessa. Kun annos on 1200 MBq, kohde-elimien (sydän) saama tyypillinen säteilyannos on 8,1 mGy ja tyypilliset kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: sappirakko 43,2 mGy, munuaiset 37,2 mGy ja

paksusuolen yläosa 29,4 mGy.

Skintimammografia

Suosittelun maksimiannoksen 1 000 MBq teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi - valmistetta tuottama efektiivinen annos 70 kg:n painoisella aikuispotilaalla on noin 9 mSv.

Kun radioaktiivinen annos on 1 000 MBq, kohde-elimien (rinnat) saama tyypillinen säteilyannos on 3,8 mGy ja tyypilliset kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: sappirakko 39 mGy, munuaiset 36 mGy ja paksusuoli 27 mGy.

Lisäkilpirauhasen kuvantaminen

Suosittelun maksimiannoksen 900 MBq teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi - valmistetta tuottama efektiivinen annos 70 kg:n painoisella aikuispotilaalla on noin 8,1 mSv. Kun radioaktiivinen annos on 900 MBq, kohde-elimien (kilpirauhanen) saama tyypillinen säteilyannos on 4,8 mGy ja tyypilliset kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: sappirakko 35,1 mGy, munuaiset 32,4 mGy ja paksusuolen yläosa 24,3 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Aine on vedettävä ruiskuun aseptisissä olosuhteissa. Injektiopulloja ei saa avata ennen kuin tulppa on desinfioitu. Liuos on vedettävä tulpan läpi käyttäen kerta-annosruiskua, jossa on sopiva suojuus, ja kertakäyttöistä steriiliä neulaa, tai käyttäen hyväksyttyä automaattista järjestelmää.

Jos injektio pullo on vahingoittunut, valmistetta ei pidä käyttää.

Teknetium (^{99m}Tc) sestamibi -valmisteen valmistusohje

Teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi valmistetaan tästä valmistussarjasta jäljempänä esitetyllä tavalla aseptisesti ja säteilyturvallisuutta koskevia ohjeita noudattaen:

Valmistusohjeet

A: Keittäminen

- 1 Valmistuksen aikana on käytettävä vettä läpäisemättömiä suojakäsineitä. Poista muovilevy injektio pullosta ja desinfioi injektio pullo n tulpan pinta.
 - 2 Aseta injektio pullo sopivan säteily suojuajan ja meritse siihen päivämäärä, valmistuksen kellonaika, tilavuus ja aktiivisuus.
 - 3 Vedä aseptisesti steriiliin, säteily suojujalla varustettuun ruiskuun 1–3 ml steriiliä, pyrogeenitöntä natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) liuosta (200 MBq –11,1 GBq) .
 - 4 Lisää natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) liuos aseptisesti lyijysuojuassa olevaan injektio pulloon. Jättäen neulan paikalleen ime saman verran ilmaa injektio pullosta injektio pullo n paineen säilyttämiseksi samana.
 - 5 Ravista voimakkaasti 5–10 kertaa ylösalaisilla liikkeillä.
 - 6 Ota injektio pullo lyijysuojuasta ja aseta **pystyasennossa** sopivaan kiehuvaan vesihauteeseen siten, ettei injektio pullo kosketa suoraan astian pohjaan ja keitä 10 minuuttia. Vesihaude pitää varustaa säteily suojujalla. 10 minuutin keitto aika lasketaan siitä, kun vesi **alkaa kiehua** uudestaan.
- Huomautus:** Injektio pullo n pitää pysyä pystyssä keittämisen aikana. Käytä vesihaudetta, jossa tulppa pysyy vedenpinnan yläpuolella.
- 7 Ota injektio pullo vesihauteesta ja anna sen jäähtyä 15 minuutin ajan.
 - 8 Tarkasta injektio pullo ennen antoa visuaalisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta.

- 9 Vedä teknetium(^{99m}Tc)sestamibi aseptisesti säteilysuojalla varustettuun steriiliin ruiskuun. Käytä 10 tunnin kuluessa valmistuksesta.
- 10 Radiokemiallinen puhtaus pitää tarkastaa ennen antoa potilaalle jäljempänä esitetyn radio-TLC-menetelmän mukaisesti.

B. Kuumennuslaitteen käyttö

- 1 Valmistuksen aikana on käytettävä vettä läpäisemättömiä suojakäsineitä. Poista muovilevy valmistussarjan injektiopullosta ja desinfioi injektiopullon tulpan pinta.
- 2 Aseta injektiopullo sopivan säteilysuojaan ja meritse siihen päivämäärä, valmistuksen kellonaika, tilavuus ja aktiivisuus.
- 3 Vedä aseptisesti steriiliin, säteilysuojalla varustettuun ruiskuun 1–3 ml steriiliä, pyrogeenitöntä natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)liuosta (200 MBq–11,1 GBq).
- 4 Lisää natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)liuos aseptisesti lyijysuojassa olevaan injektiopulloon. Jättäen neulan paikalleen ime saman verran ilmaa injektiopullosta injektiopullon paineen säilyttämiseksi samana.
- 5 Ravista voimakkaasti 5–10 kertaa nopeilla ylösalaisilla liikkeillä.
- 6 Aseta injektiopullo valmiiksi 100 °C:seen lämmitettyyn kuumennuslaitteeseen ja inkuboi 15 minuuttia. Kuumennuslaite pitää sovittaa injektiopullon koon mukaiseksi, jotta lämpö siirtyy asianmukaisesti kuumennuslaitteesta injektiopullon sisältöön.
- 7 Ota injektiopullo kuumennuslaitteesta ja anna sen jäähtyä 15 minuutin ajan.
- 8 Tarkasta injektiopullo ennen antoa visuaalisesti hiukkasten ja värjäytymien varalta.
- 9 Vedä teknetium(^{99m}Tc)sestamibi aseptisesti säteilysuojalla varustettuun steriiliin ruiskuun. Käytä 10 tunnin kuluessa valmistuksesta.
- 10 Radiokemiallinen puhtaus pitää tarkastaa ennen antoa potilaalle jäljempänä esitetyn radio-TLC-menetelmän mukaisesti.

Laadun valvonta

Menetelmä

Ohutkerroskromatografia

Materiaalit

- 1 Alumiinioksidilevyt, J.T. Baker « Baker-flex » IB-FTLC , valmiiksi leikattuna kokoon 2,5 cm x 7,5 cm.
- 2 etanolia 768 g/l
- 3 säteilymittari, jonka mitta-alue on 0,7–12 GBq
- 4 yksi 22–26 G:n neulalla varustettu 1 ml:n ruisku

5 Pieni kannellinen kehitysallas (100 ml:n muovikalvolla peitetty laboratoriolasi riittää).

Toimenpide

- 1 Kaada riittävästi etanolia kehitysaltaaseen (laboratoriolasiin), jotta nestekerroksen paksuus on 3–4 mm liuotinta. Peitä allas (laboratoriolasi) muovikalvolla ja anna sen tasaantua noin 10 minuutin ajan.
- 2 Tiputa 1 tippa etanolia 1 ml:n 22–26 G:n neulalla varustetulla ruiskulla alumiinioksidi-TLC-levylle, 1,5 cm päähän pohjasta. Älä anna läiskän kuivua.
- 3 Lisää 1 tippa valmistussarjan liuosta etanoliläiskän yläreunaan. Anna läiskän kuivua.
Älä kuumenna.
- 4 Kehitä levyä, kunnes liuotin nousee 5,0 cm:n päähän läiskästä.
- 5 Katkaise liuska 4,0 cm:n päästä alareunasta lukien ja mittaa kummankin palan aktiivisuus säteilymittarilla.
- 6 Laske radiokemiallinen puhtausprosentti seuraavasti:

$$\% \text{ teknetium} (^{99m}\text{Tc})\text{sestamibi} = \frac{\text{Yläosan aktiivisuus}}{\text{(Kokonaisaktiivisuus)}} \times 100$$

Radiokemiallisen puhtauden pitää olla suurempi tai yhtäsuuri kuin 94 %, muussa tapauksessa valmistettu liuos pitää hävittää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stamicis 1 mg beredningssats för radioaktiva läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg tetrakis(2-metoxiisobutylisonitrid)koppar(I)tetrafluorborat.

Radionukliden ingår inte i satsen.

Hjälpämnen med känd effekt:

En ml lösning innehåller 4.5 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktiva läkemedel.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Läkemedlet är avsett för vuxna. För den pediatrika populationen, se avsnitt 4.2.

Efter radioaktiv märkning med natriumperteknetat(^{99m}Tc)-lösning kan erhållen lösning av teknetium (^{99m}Tc)-sestamibi användas för:

- **Myokardperfusionsskintigrafi** för att påvisa och lokalisera kranskärlssjukdom (angina pectoris och hjärtinfarkt).
- **Utvärdering av global kammarfunktion** Förstapassage-studier för bestämning av ejektionsfraktion och/eller EKG-styrd, gated SPECT för utvärdering av vänster kammars ejektionsfraktion, volymer och regionala väggrörelser.
- **Scintimammografi för påvisande av misstänkt bröstcancer** när mammografi inte är entydig, är otillräcklig eller oklar.
- **Lokalisering av hyperaktiv paratyreoide avvävnad** hos patienter med recidiverande eller kvarstående hyperparatyroidism, och hos patienter som är planerade att genomgå operation av bisköldkörtlarna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre population

Dosering kan variera beroende på gammakamerans egenskaper och rekonstruktionsmetoder. Injektion av aktiviteter högre än lokala DRN (diagnostiska referensnivåer) måste vara motiverad.

Rekommenderat aktivitetsintervall för intravenös administrering till en vuxen patient med genomsnittlig kroppsvikt (70 kg) är vid

Diagnos av minskad koronarkärlsperfusion och hjärtinfarkt

Det rekommenderade aktivitetsintervallet för diagnos av ischemisk hjärtsjukdom enligt European Nuclear Medicine Guide från EANM (European Association of Nuclear Medicine) 2019 är:

- Tvådagarsprotokoll: 300–600 MBq/studie om en konventionell gammakamera används, eller 180–500 MBq om en gammakamera särskilt för hjärtskintigrafi används för bildtagningen.
- Endagsprotokoll: 250–400 MBq för den första injektionen, tre gånger mer för den andra injektionen om en konventionell gammakamera används, eller 150–300 MBq om en gammakamera särskilt för hjärtskintigrafi används för bildtagningen.

Totalt ska högst 1600 MBq administreras för ett endagsprotokoll och 1200 MBq för ett tvådagarsprotokoll. För ett endagsprotokoll ska de två injektionerna (vid belastning och i vila) ges med minst två timmars mellanrum, men de får ges i valfri ordning. Efter belastningsinjektionen ska aktiviteten fortsätta under ytterligare en minut till (om detta är möjligt).

För diagnos av hjärtinfarkt är en injektion i vila vanligtvis tillräcklig.
För diagnos av ischemisk hjärtsjukdom behövs två injektioner (vid belastning och i vila) för att skilja mellan övergående och permanent nedsatt upptag i myokardiet.

Bedömning av global hjärtkammarfunktion: 600-800 MBq injiceras som bolusdos.

Scintimammografi: 700-1 000 Mbq injiceras som bolusdos, vanligtvis i armen kontralateralt till lesionen.

Lokalisering av överaktiv bisköldkörtelvävnad. För tvåfastekniken injiceras 400–900 MBq som bolus.

Den typiska aktiviteten är 500-700 MBq.

För subtraktionstekniken med natriumperteknetat (^{99m}Tc): 75–110 MBq natriumperteknetat (^{99m}Tc) med intravenös administrering, följt av 400–900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi med intravenös administrering, eller 400–900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi med intravenös administrering, följt av 150 MBq natriumperteknetat (^{99m}Tc) med intravenös administrering.

För subtraktionstekniken med natriumjodid (^{123}I): 7,5–15 MBq natriumjodid (^{123}I) oralt eller intravenöst administrerat, följt 2 timmar senare av 400–900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi med intravenös administrering.

Nedsatt njurfunktion

Man måste noga överväga vilken aktivitet som ska administreras eftersom det finns en risk för strålningsexponering hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

I allmänhet ska valet av aktivitet hos patienter med nedsatt njurfunktion ske med försiktighet och vanligtvis börja i den nedre delen av doseringsintervallet.

Pediatrisk population

Användning på barn och ungdomar måste övervägas noga baserat på kliniska behov och en bedömning av risk/nyttaförhållandet när det gäller denna patientgrupp. De aktiviteter som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas enligt rekommendationerna i European Association of Nuclear Medicine (EANM) doseringskort för pediatrika patienter. Den aktivitet som administreras till barn och ungdomar kan beräknas genom att multiplicera aktiviteten vid baslinjen (för beräkningssyften) med de viktbaseerade multipler som anges i tabellen nedan.

$$A[\text{MBq}]_{\text{Administrerad}} = \text{aktivitet vid baslinjen} \times \text{multipel}$$

Aktiviteten vid baslinjen är 63 MBq vid cancerdiagnostik. För en tvådagars hjärtscintigrafi är de minsta och högsta aktiviteterna vid baslinjen 42 respektive 63 MBq både i vila och vid belastning. För en endags hjärtscintigrafi är aktiviteten vid baslinjen 28 MBq i vila och 84 MBq vid belastning. Den minsta administrerade aktiviteten för en scintigrafiundersökning är 80 MBq.

Vikt [kg]	Multipel	Vikt [kg]	Multipel	Vikt [kg]	Multipel
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

Administreringssätt

För intravenös användning.

På grund av risken för vävnadsskada är det absolut nödvändigt att undvika extravasal injektion av detta radioaktiva läkemedel.

Flerdosanvändning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel ska spädas före administrering till patienten. Anvisningar om beredning av läkemedlet och kontroll av dess radiokemiska renhet finns i avsnitt 12.

För patientförberedelse, se avsnitt 4.4.

Bildinsamling

Hjärtscintigrafi

Scintigrafin bör påbörjas ungefär 30-60 minuter efter injektionen för att ge tid till clearance i lever och galla. För bilder i vila och vid belastning med enbart vasodilatorer kan det behöva gå längre tid efter injektion på grund av risken för högre subdiafragmatisk teknetium(^{99m}Tc)-aktivitet. Det finns inga belägg för några signifikanta förändringar i koncentrationen eller redistributionen av spårämnet i myokardiet och därför är scintigrafi upp till 6 timmar efter injektion möjlig. Test kan göras i ett en- eller tvådagarsprotokoll.

Företrädelsevis ska enfotonstomografi (SPECT) med eller utan EKG-synkronisering göras.

Scintimammografi

Bröstscintigrafi inleds optimalt 5–10 minuter efter injektion med patienten liggande på mage med bröstet fritt hängande.

Läkemedlet administreras i en armen kontralateralt om bröstet med den misstänkta avvikelser. Om sjukdomen är bilateral ska injektionen helst administreras i en dorsalen i foten.

Konventionell gammakamera

Patienten placeras sedan med det kontralaterala bröstet hängande så att en lateral bild kan tas även av det bröstet. Därefter kan en bild tas framifrån med patienten liggandes på rygg med armarna bakom huvudet.

Kamera särskilt avsedd för bilddiagnostik av bröst

Om en kamera särskilt avsedd för bilddiagnostik av bröst används måste ett relevant maskinspecifikt protokoll följas för att få bästa möjliga avbildningsprestanda.

Paratyreoideascintigrafi

Paratyreoideascintigrafi beror på det protokoll som valts. De mest använda undersökningar är antingen subtraktions- och/eller dubbelfastekniker, som kan utföras tillsammans.

Vid subtraktionstekniker kan antingen natriumjod (^{123}I) eller natriumperteknat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) användas för att ta en bild av sköldkörteln eftersom dessa radioaktiva läkemedel tas upp av fungerande sköldkörtelvävnad. Den här bilden subtraheras från teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi-bilden, och patologisk överaktiv sköldkörtelvävnad är fortsatt synlig efter subtraktionen.

När natriumjodid (^{123}I) används, tas bilderna samtidigt, med start 5 minuter efter injektion av ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi. Bilder inspekteras visuellt, normaliseras till sköldkörtelvärdet och natriumjodid (^{123}I)-bilder subtraheras från ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi-bilderna.

När natriumperteknetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) används, startar bildtagningen av natriumperteknetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 20–30 minuter efter injektionen. Bildtagning av ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi startar 10–15 minuter efter injektion. Bilder av natriumperteknetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) subtraheras antingen digitalt eller kognitivt från ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi-bilderna.

När tvåfastekniken används erhålls den första hals- och mediastinumbilden 10 minuter senare. Efter en utsöndringsperiod på 1 till 2 timmar utförs bilddiagnostik av hals och mediastinum igen.

Planarscintigrafim kan kompletteras med tidig och fördröjd SPECT eller SPECT/CT.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon av beståndsdelarna i det radiomärkta läkemedlet.

Vid scintigrafiska undersökningar av myokardiet vid belastning ska hänsyn tas till de allmänna kontraindikationer som gäller vid framkallande av belastning med användning av ergometer eller läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner uppstår, måste administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling vid behov sättas in. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i akuta situationer, måste nödvändiga läkemedel och utrustning såsom endotrakealtub och ventilator finnas omedelbart tillgängligt.

Individuell motivering av nytta/risk

För varje patient måste strålningsexponeringen vara motiverad av den sannolika nyttan. Den aktivitet som administreras ska i varje enskilt fall vara så låg som rimligen är möjligt för att erhålla den nödvändiga diagnostiska informationen.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Nytta/riskförhållandet måste noga utvärderas för dessa patienter eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

För information om användning på pediatrik population, se avsnitt 4.2.

Noggrant övervägande av indikationen är nödvändig eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Patientförberedelse

Patienten ska ha intagit tillräcklig mängd vätska innan undersökningen börjar och uppmanas att tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

Hjärtscintigrafi

Patienter ska om möjligt fasta i minst fyra timmar före undersökningen. Efter varje injektion och innan scintigrafim påbörjas bör patienten äta en liten fettrik måltid eller dricka ett eller två glas mjölk. Detta främjar en snabb clearance av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi i lever och galla, vilket leder till minskad leveraktivitet på bilden.

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

Tolkning av scintimammografi

Bröstlesioner som är mindre än 1 cm i diameter kan undgå detektion med scintimammografi eftersom teknetium(^{99m}Tc)sestamibi har låg detektionskänslighet för sådana lesioner. En negativ undersökning utesluter inte bröstcancer, särskilt inte i så små lesioner.

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska undvikas under de första 24 timmarna efter injektionen.

Särskilda varningar

Vid scintigrafiska undersökningar av myokardiet vid belastning ska hänsyn tas till de allmänna kontraindikationer och varningar som gäller vid framkallande av belastning med användning av ergometer eller läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är näst intill "natriumfritt".

För försiktighetsåtgärder avseende miljön, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hjärtläkemedel

Läkemedel som påverkar hjärtmuskelfunktionen och/eller blodflödet kan ge falskt negativa resultat vid diagnostisering av kranskärslsjukdom. Framför allt betablockare och kalciumantagonister minskar syrgasförbrukning och påverkar således även perfusion, och betablockare hämmare ökningen av hjärtfrekvens och blodtryck under belastning. Vid tolkningen av resultaten från den scintigrafiska undersökningen ska därför hänsyn tas till samtidig användning av läkemedel. Rekommendationerna i tillämpliga riktlinjer avseende ergometriska eller farmakologiska arbetsprover ska följas.

Protonpumpshämmare

Användningen av protonpumpshämmare har visat sig vara signifikant associerad med upptag av Stamicis i magsäckens vägg. Dess närhet till den undre hjärtmuskulväggen kan leda till antingen falskt negativa eller falskt positiva resultat, och därför till en felaktig diagnos. En utsättningsperiod på åtminstone 3 dagar rekommenderas.

Jodinhållande produkter

När subtraktionstekniken används för scintigrafi av överaktiv bisköldkörtelvävnad, är det troligt att nyligen förekommen användning av jodinhållande radiologiska kontrastmedia, läkemedel för att behandla hyper- eller hypotyreodism eller flera andra läkemedel minskar kvaliteten på sköldkörtelbilden och till och med gör subtraktion omöjlig. En fullständig lista över läkemedel som eventuellt kan interagera finns i produktresumén för natriumjod(^{123}I) eller natriumperteknat($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

När radioaktiva läkemedel övervägs till en fertil kvinna är det viktigt att fastställa eventuell graviditet. Alla kvinnor vars menstruation har uteblivit en gång ska betraktas som gravida tills motsatsen har bevisats. Om tveksamhet råder avseende eventuell graviditet (om en menstruation uteblivit, eller om menstruationerna är väldigt oregelbundna etc.) ska alternativa metoder där joniserande strålning inte används erbjudas patienten (om sådana finns).

Graviditet

När gravida kvinnor undersöks med radioisotoper utsätts även fostret för stråldoser. Under graviditet ska därför bara undersökningar som är absolut nödvändiga utföras och endast om den sannolika nyttan vida överstiger den risk som moder och foster utsätts för.

Amning

Innan radioaktiva läkemedel administreras till en ammande kvinna ska man överväga möjligheten att skjuta upp administreringen av radionukliden tills kvinnan har slutat amma, och vad som är det lämpligaste valet av radioaktiva läkemedel, med hänsyn till utsöndring av aktivitet i bröstmjolk. I de fall där administrering bedöms vara nödvändig ska amning avbrytas i 24 timmar och mjölk som pumpats ut ska kastas.

Nära kontakt med spädbarn ska undvikas under de första 24 timmarna efter injektionen.

Fertilitet

Inga studier avseende fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Stamicis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Nedanstående tabell visar hur frekvenserna anges i detta avsnitt:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)
Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Sällsynta: Allvarliga överkänslighetsreaktioner som dyspné, bradykardi, asteni och kräkningar (vanligen inom två timmar efter administrering), angioödem. Andra överkänslighetsreaktioner (allergiska hud- och slemhinnereaktioner med exantem (pruritus, urtikaria, ödem), vasodilatation).

Mycket sällsynta: Andra överkänslighetsreaktioner har beskrivits hos predisponerade patienter.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Huvudvärk.

Sällsynta: Krampanfall (kort efter administrering), synkope.

Hjärtat

Mindre vanliga: Bröstmärta/angina pectoris, onormalt EKG.

Sällsynta: Arytmi.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Illamående.

Sällsynta: Buksmärta.

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: lokala reaktioner vid injektionsstället, hypoastesi och parestesi, värmevallningar

Ingen känd frekvens: erythema multiforme

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Omedelbart efter injektionen kan patienten uppleva en metallisk eller bitter smak, delvis i kombination med muntorrhet och ett förändrat luktsinne.

Sällsynta: Feber, trötthet, yrsel, övergående artritliknande smärta.

Övriga tillstånd

Exponering för joniserande strålning är kopplat till cancerutveckling och risk för medfödda missbildningar. Eftersom den effektiva dosen är 13,0 mSv när den maximala rekommenderade aktiviteten på 1600 MBq (400 i vila och 1200 vid stress) för ett 1-dagarsprotokoll administreras, förväntas dessa biverkningar inträffa med låg sannolikhet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid administrering av en överdos strålning med teknetium(^{99m}Tc)sestamibi ska den dos som patienten absorberat om möjligt reduceras genom täta blås- och tarmtömningar i syfte att öka elimineringen av radionukliden från kroppen. Det kan vara till hjälp att beräkna den använda effektiva dosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

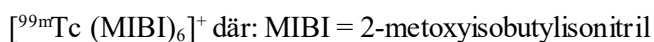
Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, teknetium(^{99m}Tc)föreningar,
ATC-kod: V09GA01

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar tycks teknetium(^{99m}Tc)sestamibi inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter beredning med natriumperteknetat(^{99m}Tc) bildas följande komplex (teknetium(^{99m}Tc)sestamibi):



Biodistribution

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi distribueras snabbt från blodet till vävnaden. 5 minuter efter injektion finns endast cirka 8 % av den injicerade dosen kvar i blodpoolen. Vid fysiologisk distribution kan tydliga koncentrationer av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi ses *in vivo* i flera organ. Framför allt är normalt upptag av spårämnen tydligt i spottkörtlar, sköldkörtel, myokardium, lever, gallblåsa, tunn- och tjocktarm, njurar, urinblåsa, plexus choroideus och skelettmuskulatur, ibland i bröstvärtor. Svagt homogent upptag i bröst eller axilla är normalt.

Myokardscintigrafi

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi är ett katjonkomplex som diffunderar passivt genom kapillär- och cellmembranet. Inne i celler är det lokaliserat i mitokondrierna, där det sitter fast, och retention är baserad på intakta mitokondrier som reflekterar livsdugliga myocyter. Efter intravenös injektion distribueras det i myokardiet enligt myokardperfusion och livsduglighet. Uptaget i myokardiet, som är beroende av det koronara blodflödet, är 1,5 % av den injicerade dosen vid belastning och 1,2 % av den injicerade dosen i vila. Irreversibelt skadade celler tar emellertid inte upp teknetium(^{99m}Tc)sestamibi. Extraktionsgraden i myokardiet reduceras av hypoxi. Redistributionen är mycket liten vilket innebär att separata injektioner krävs för studier i arbete och vila.

Scintimammografi

Uptaget av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi i vävnad beror främst på vaskulariseringen, som vanligen är ökad i tumörvävnad. Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi ackumuleras i olika tumörer och är mest tydligt i mitokondrierna. Dess upptag har samband med ökad energiberoende metabolism och cellproliferation. Dess cellulära ackumulering minskar vid överproduktion av läkemedelsmultiresistenta proteiner.

Scintigrafi av överaktiv bisköldkörtelvävnad

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi lokaliserar i både bisköldkörtelvävnad och fungerande sköldkörtelvävnad men försvinner från normal sköldkörtelvävnad snabbare än från avvikande bisköldkörtelvävnad.

Eliminering

Elimineringen av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi sker huvudsakligen via njurarna och via det hepatobiliära systemet. Aktivitet av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi från gallblåsan uppträder i tarmen inom en timme efter injektion. Cirka 27 % av den injicerade dosen elimineras via njurarna efter 24 timmar och ungefär 33 % av den injicerade dosen elimineras via feces inom 48 timmar. Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte fastställts.

Halveringstid

Den biologiska halveringstiden för teknetium(^{99m}Tc)sestamibi i myokardiet är cirka 7 timmar i vila och vid belastning. Den effektiva halveringstiden (som inbegriper biologisk och fysikalisk halveringstid) är ungefär 3 timmar för hjärtat och cirka 30 minuter för levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta intravenösa toxicitetsstudier på mus, råtta och hund var 7 mg/kg den lägsta dosen av beredd lösning som orsakade dödsfall (uttryckt som Cu (MIBI)₄BF₄-innehåll) i honråtta. Detta motsvarar 500 gånger den maximala humana dosen (MHD) på 0,014 mg/kg för vuxna (70 kg).

Varken råtta eller hund uppvisade behandlingsrelaterade effekter med beredda Sestamibi-doser på 0,42 mg/kg (30 gånger MHD) respektive 0,07 mg/kg (5 gånger MHD) under 28 dagar. Vid administrering av upprepade doser uppträdde de första toxicitetssymtomen under administreringen av 150 gånger den dagliga dosen i 28 dagar.

Extravasal administrering till djur resulterade i akut inflammation med ödem och blödningar på injektionsstället.

Inga reproduktionstoxicitetsstudier har utförts.

Cu (MIBI)₄ BF₄ visade ingen gentoxisk aktivitet i Ames test, CHO/HPRT och systerkromatidutbyte. Vid cytotoxiska koncentrationer observerades en ökning av kromosomavvikelser i in vitro-analyser av humana lymfocyter. Ingen gentoxisk aktivitet observerades i mikronukleustest *in vivo* på mus med 9 mg/kg.

Inga studier har utförts för att bedöma den karcinogena potentialen hos beredningssatsen för radioaktiva läkemedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tennkloriddihydrat
Cysteinhydrokloridmonohydrat
Natriumcitrat
Mannitol

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 12.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Det rekonstituerade och radioaktivt märkta läkemedlet skall förvaras vid högst 25 °C och användas inom 10 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för det rekonstituerade läkemedlet efter radioaktiv märkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radioaktiva läkemedel skall ske i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml flerdos injektionsflaska av borosilikatglas, typ I, försluten med en propp av brombutylgummi och ett aluminiumlock.

Förpackningsstorlek: 5 injektionsflaskor

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Allmänna varningar

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i särskilt utsedda kliniska lokaler. För mottagande, förvaring, användning, förflyttning samt avfallshantering av radiofarmaka hänvisas till föreskrifter och/eller lämpliga tillstånd från lokala behöriga myndigheter.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på sätt som uppfyller både strålningssäkerhetskrav och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Innehållet i injektionsflaskan är bara avsett för användning vid beredning av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi och får inte administreras direkt till patienten utan föregående beredning.

Anvisningar om extempore-beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Om det någon gång vid beredningen av denna produkt kan ifrågasättas att flaskan är hel ska den inte användas.

Administreringsprocedurer ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av operatörerna. Adekvat skyddsutrustning är obligatorisk.

Innehållet i satsen före extempore-beredning är inte radioaktivt. Efter tillsättning av natriumperteknat(^{99m}Tc) måste den slutliga beredningen avskärmats på lämpligt sätt.

Administrering av radioaktiva läkemedel medför risker för att andra personer exponeras för extern strålning eller för kontaminering från spill av urin, kräkning eller andra biologiska vätskor. Därför ska strålskyddsåtgärder vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CIS bio international
B.P.32
F-91192 Gif sur -Yvette Cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mtnr 25091

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09.12.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 21.04.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.04.2024

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium(^{99m}Tc) framställs med hjälp av en (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)-generator och sönderfaller under avgivande av gammastrålning med en medelenergi på 140 keV och en halveringstid på 6,02 timmar till teknetium(⁹⁹Tc) som, med tanke på dess långa halveringstid på $2,13 \times 10^5$ år, kan betraktas som kvasistabilt.

Nedanstående data har hämtats från ICRP 128 och har beräknats på basis av följande antaganden: Efter intravenös injektion elimineras substansen snabbt från blodet och tas huvudsakligen upp i muskelvävnad (inklusive hjärtat), lever och njurar samt i mindre utsträckning i spottkörtlar och sköldkörteln. När substansen injiceras i samband med ett belastningstest ökar upptaget i hjärt- och skelettmuskulatur, med ett motsvarande lågt upptag i alla övriga organ och vävnader. Substansen utsöndras via levern och njurarna i proportionerna 75 % respektive 25 %.

Organ	Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet [mGy/MBq] (test vid vila)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Benytter	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Hjärna	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Bröst	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Gallblåsevägg	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Magtarmkanalen:					
Magvägg	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tunntarmsvägg	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Tjocktarmsvägg	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
Övre tjocktarmsvägg	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Nedre tjocktarmsvägg	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Hjärtvägg	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Njurar	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Lever	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Lungor	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muskler	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Matstrupe	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Äggstockar	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Bukspottkörtel	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Röd benmärg	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Salivkörtlar	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Hud	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Mjälte	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testiklar	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Sköldkörtel	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Urinblåsevägg	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Livmoder	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Övriga organ	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effektiv dos [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organ	Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet [mGy/MBq] (vid belastning)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Benytter	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Hjärna	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Bröst	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Gallblåsevägg	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Magtarmkanalen:					
Magvägg	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tunntarmsvägg	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Tjocktarmsvägg	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Övre tjocktarmsvägg	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Nedre tjocktarmsvägg	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Hjärtvägg	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Njurar	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Lever	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Lungor	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muskler	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Matstrupe	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Äggstockar	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Bukspottkörtel	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Röd benmärg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Salivkörtlar	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Hud	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Mjälte	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testiklar	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Sköldkörtel	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Urinblåsevägg	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Livmoder	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Övriga organ	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Effektiv dos [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Den effektiva dosen har beräknats på basis av en tömningsfrekvens om 3,5 timmar för vuxna.

Hjärtscintigrafi

Den effektiva dos som erhålls vid administrering av en maximal rekommenderad aktivitet om 1600 MBq teknetium(^{99m}Tc)sestamibi för en vuxen som väger 70 kg är cirka 13,0 mSv för ett endagsprotokoll med administrering av 400 MBq i vila och 1200 MBq vid belastning.

För den här administrerade aktiviteten på 1600 MBq är den typiska strålningsdosen i målorganet hjärta 11,2 mGy och de typiska strålningsdoserna i de viktiga organen gallblåsa, njurar och övre kolon 55,2, 45,6 respektive 37,2 mGy.

Den effektiva dosen från administrering av maximal rekommenderad aktivitet på 1200 MBq (600 MBq i vila och 600 MBq vid belastning) av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi för ett tvådagarsprotokoll för en vuxen som väger 70 kg är cirka 10,1 mSv.

För den här administrerade aktiviteten på 1200MBq är den typiska strålningsdosen i målorganet hjärta 8,1 mGy och de typiska strålningsdoserna i de viktiga organen gallblåsa, njurar och övre kolon 43,2 ; 37,2 respektive 29,4 mGy.

Scintimammografi

Den effektiva dosen från administrering av maximal rekommenderad aktivitet på 1 000 MBq av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi för en vuxen som väger 70 kg är cirka 9 mSv.

För en administrerad aktivitet på 1 000 MBq är den typiska strålningsdosen i målorganet bröst 3,8 mGy och de typiska strålningsdoserna i de viktiga organen gallblåsa, njurar och övre kolon 39, 36 respektive 27 mGy.

Paratyreoideascintigrafi

Den effektiva dosen från administrering av maximal rekommenderad aktivitet på 900 MBq av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi för en vuxen som väger 70 kg är cirka 8,1 mSv.

För en administrerad aktivitet på 900 MBq är den typiska strålningsdosen i målorganet sköldkörtel 4,8 mGy och de typiska strålningsdoserna för de viktiga organen gallblåsa, njurar och övre kolon 35,1 ; 32,4 respektive 24,3 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOAKTIVA LÄKEMEDEL

Uppdragning ska göras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får inte öppnas innan proppen har desinficerats. Lösningen ska dras upp via proppen med hjälp av en endospruta utrustad med lämplig skyddsskärmning och en steril engångsnål eller med hjälp av ett godkänt automatiserat applikationssystem. Om injektionsflaskan är skadad ska innehållet inte användas.

Anvisningar för beredning av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi-satsen ska beredas enligt nedan och i regelverk för aseptik och strålskydd ska efterföljas.

Beredningsmetod

A. Kokningsprocedur

- 1 Använd vattentäta handskar under beredningsförfarandet. Ta bort plastskivan från injektionsflaskan och desinficera ytan på flaskans försegling.
- 2 Placera injektionsflaskan i ett lämpligt strålskydd, märkt på lämpligt sätt med datum, klockslag för beredning, volym och aktivitet.
- 3 Använd en steril skärmd spruta och dra med aseptisk teknik upp ungefär 1–3 ml steril, pyrogenfri natriumperteknetat(^{99m}Tc)-lösning (200 MBq–11,1 GBq).
- 4 Tillsätt med aseptisk teknik natriumperteknetat(^{99m}Tc)-lösningen till injektionsflaskan inuti blyskyddet. Dra inte ut nålen, utan sug först ut en lika stor volym, så att atmosfärstrycket hålls oförändrat i injektionsflaskan.
- 5 Blanda noggrant genom att snabbt vända flaskan upp och ned 5–10 gånger.
- 6 Ta ut injektionsflaskan ur blyskyddet och placera den **upprätt** i ett lämpligt kokande vattenbad, på ett sådant sätt att flaskan inte står i direkt kontakt med badets botten. Låt den koka i 10 minuter. Vattenbadet måste vara skärmat. Tidtagningen för de 10 minuterna startas så fort vattnet **börjar koka** igen.

Obs! Injektionsflaskan **måste** vara i upprätt läge under hela kokningssteget. Använd ett vattenbad där gummiproppen befinner sig ovanför vattenytan.

- 7 Ta ut injektionsflaskan ur vattenbadet och låt den svalna i 15 minuter.
- 8 Granska injektionsflaskans innehåll visuellt före administrering så att det inte finns något partikulärt material eller någon missfärgning.
- 9 Använd en steril skärmad spruta och dra med aseptisk teknik upp teknetium(^{99m}Tc)sestamibi. Används inom 10 timmar från beredning.
- 10 Innan läkemedlet administreras till patienter skall den radiokemiska renheten kontrolleras enligt den nedan beskrivna radio-TLC-metoden.

B. Värmeblocksprocedur

- 1 Använd vattentäta handskar under beredningsförfarandet. Ta bort plastskivan från injektionsflaskan i satsen och desinficera ytan på flaskans försegling.
- 2 Placera injektionsflaskan i ett lämpligt strålskydd, märkt på lämpligt sätt med datum, klockslag för beredning, volym och aktivitet.
- 3 Använd en steril skärmad spruta och dra med aseptisk teknik upp ungefär 1–3 ml steril, pyrogenfri natriumperteknetat(^{99m}Tc)-lösning (200 MBq–11,1 GBq).
- 4 Tillsätt med aseptisk teknik natriumperteknetat(^{99m}Tc)-lösningen till injektionsflaskan inuti blyskyddet. Dra inte ut nålen, utan sug först ut en lika stor volym av den överstående atmosfären, så att atmosfärstrycket hålls oförändrat i injektionsflaskan.
- 5 Blanda noggrant genom att snabbt vända flaskan upp och ned 5–10 gånger.
- 6 Placera injektionsflaskan i ett värmeblock som i förväg värmts till 100 °C och inkubera i 15 minuter. Värmeblocket skall vara anpassat till injektionsflaskans storlek så att man kan säkerställa en korrekt värmeöverföring från värmeblocket till innehållet i flaskan.
- 7 Ta ut injektionsflaskan ur värmeblocket och låt den svalna i 15 minuter.
- 8 Granska injektionsflaskans innehåll visuellt före administrering så att det inte finns något partikulärt material eller någon missfärgning.
- 9 Använd en steril skärmad spruta och dra med aseptisk teknik upp teknetium(^{99m}Tc)sestamibi. Används inom 10 timmar från beredning.
- 10 Innan läkemedlet administreras till patienter skall den radiokemiska renheten kontrolleras enligt den nedan beskrivna radio-TLC-metoden.

Kvalitetskontroll

Metod

Tunnskiktskromatografi

Materiel

- 1 Aluminiumoxidplatta, J.T. Baker "Baker-flex" IB-FTLC, färdigklippt till 2,5 cm x 7,5 cm.
- 2 Etanol 768 g/L
- 3 Aktivitetsmätare för mätning av radioaktivitet i området 0,7–12 GBq.
- 4 1 ml spruta med 22–26 gauge nål.
- 5 Litet kromatografikärl med lock (en 100 ml bägare täckt med plastfilm duger).

Procedur

- 1 Häll tillräckligt med etanol i kromatografikärlet (bägaren) för att få ett djup på 3–4 mm. Täck kärlet (bägaren) med plastfilm och låt den jämviktas i cirka 10 minuter.
- 2 Använd en 1 ml spruta med en 22–26 gauge nål och applicera 1 droppe etanol på TLC-plattan av aluminiumoxid, 1,5 cm från botten. Låt inte fläcken torka.
- 3 Applicera 1 droppe lösning från satsen ovanpå etanolfläcken. Låt fläcken torka. **Värm ej.**
- 4 Låt kromatografin gå tills lösningsmedlet stigit 5,0 cm ovanför fläcken.
- 5 Klipp av plattan 4,0 cm från botten och mät aktiviteten för de båda bitarna med aktivitetsmätaren.
- 6 Beräkna % radiokemisk renhet som:

$$\% \text{ teknetium} (^{99\text{m}}\text{Tc})\text{sestamibi} = \frac{(\text{Aktivitet i övre delen})}{(\text{Total aktivitet})} \times 100$$

Den radiokemiska renheten skall vara minst 94 %, i annat fall måste beredningen kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.