

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Technescan Sestamibi 1 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 mg [Tetrakis(2-methoxy-2-methylpropyl-1-isocyanide)koper(I)]-tetrafluorboraat.

Het radionuclide is geen onderdeel van de kit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat. Witte tot bijna-witte pellets of poeder.

Moet worden gereconstitueerd met natriumpertechnetaat- (^{99m}Tc -) oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Het is geïndiceerd voor volwassenen. Voor pediatrie patiënten, zie rubriek 4.2.

Na radiolabeling met natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing is de verkregen oplossing van technetium (^{99m}Tc) sestamibi geïndiceerd voor:

- Myocardperfusiescintigrafie voor de detectie en lokalisatie van coronair lijden (angina pectoris en myocardinfarct).
- Bepaling van de globale ventrikelfunctie First-pass-techniek ter bepaling van de ejectiefractie en/of door het ECG getriggerd, ECG-gated SPECT voor de evaluatie van de linker ventriculaire ejectiefractie, ejectievolumes en regionale wandbeweging
- Scintimammografie voor de detectie van vermoede borstkanker wanneer de mammografie twijfelachtig, niet afdoende of onbeslist is.
- Lokalisatie van hyperfunctionerend bijschildklierweefsel bij patiënten met recidiverende of persistente ziekte bij zowel primaire als secundaire hyperparathyreoïdie, en bij patiënten met primaire hyperparathyreoïdie die een eerste operatie aan de bijschildklieren moeten ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

De dosering kan variëren op grond van de kenmerken en reconstructiemethoden van de gammacamera. De injectie van grotere hoeveelheden activiteit dan lokale DRL's (*Diagnostic Reference Levels*) moet gerechtvaardigd worden.

Het aanbevolen activiteitsbereik voor intraveneuze toediening aan een volwassen patiënt met een gemiddeld gewicht (70 kg) bedraagt voor:

Diagnose van verminderde coronaire perfusie en myocardinfarct

400 – 900 MBq

Het aanbevolen activiteitsbereik voor de diagnose van ischemische hartziekte is volgens de Europese procedurerichtlijn

- Tweedaagsprotocol: 600 – 900 MBq/onderzoek
- Eendagsprotocol: 400 – 500 MBq voor de eerste injectie, en driemaal zo veel voor de tweede injectie.

Voor een eendagsprotocol mag in totaal niet meer dan 2.000 MBq worden toegediend en voor een tweedaagsprotocol niet meer dan 1.800 MBq. Voor een eendagsprotocol moet er ten minste **twee uur** tijd liggen tussen de twee injecties (inspanning en rust), maar de injecties mogen in willekeurige volgorde worden gegeven. Indien mogelijk moet na het toedienen van de inspanningsinjectie de inspanning nog één minuut worden volgehouden.

Voor de diagnose van myocardinfarct is één injectie in rust meestal voldoende.

Voor de diagnose van ischemische hartziekte zijn twee injecties nodig (inspanning en rust) om onderscheid te kunnen maken tussen transiënt en blijvende verminderde myocardopname.

Bepaling van globale ventrikelfunctie

600 - 800 MBq als bolusinjectie.

Scintimammografie

700 – 1.000 MBq als bolusinjectie meestal in de arm aan tegenovergestelde zijde van de laesie.

Lokalisatie van hyperfunctionerend bij schildklierweefsel

200 – 700 MBq als bolusinjectie. De hoeveelheid activiteit ligt doorgaans tussen de 500 - 700 MBq.

De dosering kan variëren op grond van de kenmerken en reconstructiemethoden van de gammacamera.

De injectie van grotere hoeveelheden activiteit dan lokale DRL's (*Diagnostic Reference Levels*) moet gerechtvaardigd worden.

Nierfunctiestoornis

Er moet zorgvuldig worden overwogen hoeveel activiteit moet worden toegediend, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Leverfunctiestoornis

In het algemeen dient de activiteit voor patiënten met verminderde leverfunctie met voorzichtigheid te worden gekozen, waarbij doorgaans moet worden begonnen met de laagste dosering.

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten dient zorgvuldig te worden overwogen en moet gebaseerd zijn op klinische behoeften en de afweging van risico's en voordelen bij deze patiëntengroep. De aan kinderen en adolescenten toe te dienen hoeveelheden activiteit kan worden berekend volgens de aanbevelingen van de pediatrie doseringskaart van de European Association of Nuclear Medicine (EANM); de hoeveelheid activiteit die aan kinderen en aan adolescenten wordt toegediend, kan worden berekend door een basishoeveelheid activiteit (voor berekeningsdoeleinden) te vermenigvuldigen met de gewichtsafhankelijke vermenigvuldigingsfactoren die in de tabel hieronder worden gegeven.

$$A[\text{MBq}]_{\text{toegediend}} = \text{basishoeveelheid activiteit} \times \text{vermenigvuldigingsfactor}$$

De basishoeveelheid activiteit is 63 MBq als kankerzoekend middel. Voor hartscans zijn de minimale en maximale basishoeveelheden activiteit respectievelijk 42 en 63 MBq voor de hartscan van het tweedaagse protocol zowel in rust als bij inspanning. Voor de hartscan van het eendagsprotocol is de basishoeveelheid activiteit 28 MBq in rust en 84 MBq bij inspanning. De minimumhoeveelheid activiteit voor elk beeldvormingsonderzoek is 80 MBq.

Gewicht [kg]	Vermenigvuldigingsfactor	Gewicht [kg]	Vermenigvuldigingsfactor	Gewicht [kg]	Vermenigvuldigingsfactor
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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Vanwege mogelijke weefselbeschadiging moet extravasale injectie van dit radioactieve middel streng worden vermeden.

Voor multidosering.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel moet worden gereconstitueerd vóór toediening aan de patiënt. Voor instructies over reconstitutie en controle van de radiochemische zuiverheid van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldverwerving*Hartscan*

De scan dient ongeveer 30 - 60 min na injectie te beginnen om hepatobiliaire klaring mogelijk te maken. Langer uitstel kan nodig zijn voor rustbeelden en voor inspanningsbeelden met alleen vasodilators, vanwege het risico van hogere subdiafragmatische technetium (^{99m}Tc)-activiteit. Er zijn geen significante concentratieveranderingen of herdistributie van myocardtracer aangetoond, daarom kan de scan worden uitgevoerd tot 6 uur na de injectie. De test kan worden uitgevoerd met een eendagsprotocol of een tweedaagsprotocol.

Bij voorkeur moet tomografische beeldvorming (SPECT), met of zonder ECG-gating, worden uitgevoerd.

Scintimammografie

Een borstscan wordt in de optimale situatie 5 tot 10 minuten na de injectie gestart, waarbij de patiënt voorover ligt met de borst vrijhangend.

Het middel wordt toegediend in een ader in de arm aan de andere kant dan de borst waarin een afwijking wordt vermoed. Indien de aandoening bilateraal is, wordt de injectie idealiter in een dorsale ader van de voet toegediend.

Conventionele gammacamera

De patiënt dient dan van houding te veranderen, zodat de contralaterale borst vrij hangt, en er dient een laterale opname van deze borst te worden genomen. Vervolgens kan een anterior beeld worden opgenomen in rugligging, met de armen van de patiënt achter het hoofd.

Detector speciaal gericht op borstscans

Indien een detector speciaal gericht op borstscans wordt gebruikt, moet een relevant machinespecifiek protocol worden gevolgd om de best mogelijke scanprestaties te verkrijgen.

Bijschildklierscan

Het verwerven van een bijschildklierscan is afhankelijk van het gekozen protocol. Bij de meeste onderzoeken wordt de subtractietechniek en/of de dubbelefasetechniek gebruikt, die samen kunnen worden uitgevoerd.

Voor de subtractietechniek kan natriumjodide (^{123}I) of natriumpertechneetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) worden gebruikt voor beeldvorming van de schildklier, aangezien deze radiofarmaca worden ingesloten door functionerend schildklierweefsel. Dit beeld wordt afgetrokken (substractie) van het beeld dat wordt verkregen met technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi, en het pathologisch hyperfunctionerende bijschildklierweefsel blijft na substractie zichtbaar. Wanneer natriumjodide (^{123}I) wordt gebruikt, wordt 10 tot 20 MBq oraal toegediend. Vier uur na de toediening kunnen beelden van het hals- en thoraxgebied worden verkregen. Na verwerving van het met natriumjodide (^{123}I) verkregen beeld wordt 200 tot 700 MBq technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi geïnjecteerd en worden 10 minuten na de injectie dubbele beelden verkregen, met 2 pieken van gamma-energie (140 keV voor technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) en 159 keV voor jodium (^{123}I)). Wanneer natriumpertechneetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) wordt gebruikt, wordt 40-150 MBq geïnjecteerd en worden beelden van het hals- en thoraxgebied 30 minuten later verkregen. Vervolgens wordt 200 tot 700 MBq technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi geïnjecteerd en wordt 10 minuten later een tweede serie beelden verkregen.

Bij gebruik van de dubbele fasetechniek wordt 400 tot 700 MBq technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi geïnjecteerd en 10 minuten later het eerste beeld van hals en mediastinum opgenomen. Na een wash-outperiode van 1 tot 2 uur worden opnieuw beelden van hals en mediastinum opgenomen.

De planaire scans kunnen worden aangevuld met vroege en met late SPECT of SPECT/CT.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij myocardscintigrafieonderzoeken bij inspanning dient rekening te worden gehouden met de algemene contra-indicaties die verband houden met de inductie van ergometrische of farmacologische inspanning.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties

Als overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties optreden, dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt te worden en indien nodig dient intraveneuze behandeling te worden gestart. Om direct handelen in noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, zoals een endotracheale tube en beademingsapparatuur, direct beschikbaar zijn.

Individuele rechtvaardiging van voordeel/risico

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling te rechtvaardigen zijn door het waarschijnlijke voordeel. De toegediende hoeveelheid activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs haalbaar is om de benodigde diagnostische informatie te verkrijgen.

Nier- of leverfunctiestoornis

Er is een zorgvuldige afweging van de voordeel/risicoverhouding bij deze patiënten vereist, omdat de stralingsblootstelling mogelijk verhoogd is (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Voor informatie over het gebruik bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

De indicatie moet zorgvuldig worden afgewogen, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Voorbereiden van de patiënt

Een goede hydratatie van de patiënt is noodzakelijk vóór het begin van het onderzoek en de patiënt moet worden aangespoord om zo vaak mogelijk urine te lozen tijdens de eerste uren na het onderzoek om de straling te reduceren.

Hartscan

Indien mogelijk moeten patiënten voorafgaand aan het onderzoek minimaal vier uur vasten. Het wordt aanbevolen dat patiënten na elke injectie, voorafgaand aan een scan, een licht vette maaltijd eten of één of twee glazen melk drinken. Hierdoor wordt een snelle hepatobiliaire klaring van technetium (^{99m}Tc) sestamibi bevorderd, zodat er minder activiteit in de lever in het beeld zichtbaar is.

Interpretatie van met technetium (^{99m}Tc) sestamibi verkregen beelden

Interpretatie van scintimammografie

Borstlaesies met een diameter kleiner dan 1 cm worden mogelijk niet allemaal gedetecteerd met scintimammografie, omdat de gevoeligheid van technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor de detectie van deze laesies laag is. Een negatief onderzoek sluit borstkanker niet uit, in het bijzonder bij zulke kleine laesies.

Na de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uur na de injectie worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen

Bij myocardscintigrafieonderzoeken bij inspanning dient rekening te worden gehouden met de algemene contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen die verband houden met de inductie van ergometrische of farmacologische inspanning.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. in wezen "natriumvrij".

Voor voorzorgen met betrekking tot risico's voor het milieu, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen voor hartkwalen

Geneesmiddelen die de myocardfunctie en/of de bloedsomloop beïnvloeden, kunnen fout-negatieve resultaten veroorzaken bij de diagnose van coronaire vaataandoeningen. Vooral bètablokkers en calciumantagonisten verminderen het zuurstofverbruik en beïnvloeden daarom ook de perfusie; en bètablokkers remmen de verhoging van de hartfrequentie en bloeddruk onder spanning. Daarom dient bij de interpretatie van de resultaten van het scintigrafie-onderzoek rekening te worden gehouden met gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen. De aanbevelingen van de toepasselijke richtlijnen over ergometrische of farmacologische inspanningstesten moeten worden gevolgd.

Protonpompinhibitoren

Het gebruik van protonpompinhibitoren blijkt significant geassocieerd te zijn met de opname in de maagwand. De nabijheid van de inferieure myocardiale wand kan leiden tot vals-negatieve of vals positieve bevindingen, en dus tot een onnauwkeurige diagnose. Een wachttijd van minimaal 3 dagen wordt aanbevolen.

Jood bevattende producten

Wanneer de subtractietechniek wordt gebruikt voor beeldvorming van hyperfunctionerend bijschildklierweefsel, vermindert recent gebruik van jodiumhoudende radiologische contrastmiddelen, van geneesmiddelen voor de behandeling van hyper- of hypothyreoïdie of van enkele andere geneesmiddelen waarschijnlijk de kwaliteit van de schildklierbeelden en maakt dit subtractie waarschijnlijk zelfs onmogelijk. Voor een volledige lijst van geneesmiddelen die mogelijk voor interactie zorgen, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van natriumjodide (^{123}I) of natriumpertechnetaat (^{99m}Tc).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer toediening van radiofarmaca beoogd wordt aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk om te bepalen of zij al dan niet zwanger is. Van elke vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat zij zwanger is totdat is aangetoond dat dit niet zo is. Indien er twijfel bestaat over haar mogelijke zwangerschap (als de vrouw over tijd is, als de menstruatie zeer onregelmatig is, enz.), moeten alternatieve technieken, waarbij geen ioniserende straling wordt gebruikt (indien die bestaan), aan de patiënt worden aangeboden.

Zwangerschap

Indien bij zwangere vrouwen radionuclide procedures worden uitgevoerd, dan heeft dit ook een stralingsdosis voor de foetus tot gevolg. Daarom mogen tijdens de zwangerschap uitsluitend essentiële onderzoeken worden verricht, waarbij het mogelijke voordeel veruit opweegt tegen het risico dat optreedt voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Voordat radiofarmaca worden toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft, dienen de mogelijkheid van uitstel van toediening van het radionuclide totdat de moeder is gestopt met het geven van borstvoeding en de vraag wat de beste keuze van radiofarmaca is, waarbij rekening moet worden gehouden met het uitscheiden van activiteit in de moedermelk, te worden overwogen. Als toediening noodzakelijk wordt geacht, moet het geven van borstvoeding gedurende 24 uur worden onderbroken en moet de afgekolfde moedermelk van deze periode worden weggegooid.

Nauw contact met baby's moet gedurende de eerste 24 uur na injectie worden beperkt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken met betrekking tot de vruchtbaarheid uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Technescan Sestamibi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De tabel hieronder geeft weer hoe de frequenties in deze rubriek worden aangeduid:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)
Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: ernstige overgevoeligheidsreacties zoals dyspneu, hypotensie, bradycardie, asthenie en braken (doorgaans binnen twee uur na toediening), angio-oedeem. Andere overgevoeligheidsreacties (allergische reacties van de huid en slijmvliezen met exantheem (pruritus, urticaria, oedeem), vasodilatatie).

Zeer zelden: andere overgevoeligheidsreacties bij hiervoor voorbestemde patiënten zijn beschreven.

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: hoofdpijn

Zelden: epileptische aanvallen (vlak na toediening), syncope.

Hartaandoeningen:

Soms: pijn op de borst/angina pectoris, afwijkend ECG.

Zelden: aritmie.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid.

Zelden: abdominale pijn.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: lokale reacties op de plaats van de injectie, hypo-esthesie en paresthesie, blozen.

Niet bekend: erythema multiforme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: direct na de injectie, een metaalachtige of bittere smaak, deels in combinatie met een droge mond en een veranderde reukzin.

Zelden: koorts, vermoeidheid, duizeligheid, voorbijgaande artritisachtige pijn, dyspepsie.

Overige stoornissen:

Blootstelling aan ioniserende straling is gekoppeld aan de inductie van kanker en aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van erfelijke defecten. Aangezien de effectieve dosis 16,4 mSv bedraagt wanneer de maximale aanbevolen hoeveelheid activiteit van 2.000 MBq (500 MBq bij rust en 1.500 MBq bij inspanning) voor een eendagsprotocol wordt toegediend, is de waarschijnlijkheid dat deze bijwerkingen optreden naar verwachting laag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een overdosis straling van technetium (^{99m}Tc) sestamibi moet de geabsorbeerde dosis in de patiënt zo laag mogelijk worden gehouden, waar mogelijk door verhoging van de eliminatie van de radionucliden uit het lichaam middels frequente mictie en defecatie. Het kan helpen om de effectieve dosis die was toegediend, te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostische radiofarmaca, Technetium (^{99m}Tc) verbindingen, ATC-code: V09GA01.

Farmacodynamische effecten

Bij de chemische concentraties die voor diagnostische onderzoeken worden gebruikt, lijkt technetium (^{99m}Tc) sestamibi-oplossing geen farmacodynamische activiteit te hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na reconstitutie met natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) wordt het volgende complex gevormd (technetium (^{99m}Tc) sestamibi): $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ waarbij: MIBI = 2-methoxyisobutyisonitril

Biodistributie

Technetium (^{99m}Tc) sestamibi wordt vanuit het bloed snel naar het weefsel verdeeld: 5 minuten na injectie is nog slechts 8% van de geïnjecteerde dosis aanwezig in het bloedreservoir achtergebleven. In de fysiologische distributie kan een evidente concentratie technetium (^{99m}Tc) sestamibi *in vivo* in

meerdere organen worden aangetroffen. In het bijzonder is een normale traceropname zichtbaar in de speekselklieren, de schildklier, het myocard, de lever, de galblaas, de dunne en de dikke darm, de nieren, de blaas, de choroïdale plexussen en skeletspieren, soms in de tepels. Een zwakke homogene opname in de borst of oksel is normaal.

Myocardperfusiescintigrafie

Technetium (^{99m}Tc) sestamibi is een kationisch complex dat passief door de capillaire membraan en celmembraan diffundeert. In de cel bevindt het zich in de mitochondriën, waar het is ingesloten, en de retentie is gebaseerd op intacte mitochondriën, die levensvatbare myocyten weerspiegelen. Na intraveneuze injectie wordt het in het myocard verdeeld in overeenstemming met de perfusie en levensvatbaarheid van het myocard. De opname in het myocard is afhankelijk van de coronaire doorbloeding en bedraagt bij inspanning 1,5% en in rust 1,2% van de geïnjecteerde dosis. Irreversibel beschadigde cellen nemen echter geen technetium (^{99m}Tc) sestamibi op. Het extractieniveau van het myocard wordt verlaagd door hypoxie.

Het heeft een zeer geringe herverdeling en daarom zijn er afzonderlijke injecties nodig voor onderzoeken na inspaning en bij rust.

Scintimammografie

De opname van technetium (^{99m}Tc) sestamibi in weefsel is voornamelijk afhankelijk van de vascularisatie van het weefsel, en die is in het algemeen verhoogd in tumorweefsel. Technetium (^{99m}Tc) sestamibi wordt opgehoopt in diverse neoplasmen en het duidelijkst in mitochondriën. De opname is gerelateerd aan een toename van het energieafhankelijke metabolisme en de celproliferatie. De ophoping in de cellen wordt verlaagd wanneer multidrugresistente eiwitten in overmaat tot expressie komen.

Bijschildklierscan van hyperfunctionerend weefsel

Technetium (^{99m}Tc) sestamibi lokaliseert zich in zowel bijschildklierweefsel als in functionerend schildklierweefsel, maar verdwijnt meestal sneller uit normaal schildklierweefsel dan uit abnormaal bijschildklierweefsel.

Eliminatie

De eliminatie van technetium (^{99m}Tc) sestamibi vindt voor het grootste deel plaats via de nieren en het hepatobiliaire systeem. Activiteit van technetium (^{99m}Tc) sestamibi uit de galblaas verschijnt binnen één uur na injectie in de darm. Ongeveer 27% van de geïnjecteerde dosis is na 24 uur via de nieren geëlimineerd en ongeveer 33% van de geïnjecteerde dosis is na 48 uur via de faeces geëlimineerd. De farmacokinetiek bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis is nog niet vastgesteld.

Halfwaardetijd

De biologische halfwaardetijd van technetium (^{99m}Tc) sestamibi in het myocard bedraagt zowel in rust als bij inspanning ongeveer 7 uur. De effectieve halfwaardetijd (die zowel de biologische als de fysische halfwaardetijd omvat) bedraagt ongeveer 3 uur voor het hart en ongeveer 30 minuten voor de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij acute intraveneuze toxiciteitsonderzoeken bij muizen, ratten en honden bedroeg de laagste dosis van de gereconstitueerde Sestamibi-kit die leidde tot overlijden 7 mg/kg (uitgedrukt als $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ -gehalte) bij vrouwtjesratten. Dit komt overeen met 500 maal de maximale humane dosis (MHD) van 0,014 mg/kg voor volwassenen (70 kg). Noch ratten noch honden vertoonden gedurende 28 dagen effecten die verband hielden met de behandeling bij doses van de gereconstitueerde Sestamibi-kit van respectievelijk 0,42 mg/kg (30 maal MHD) en 0,07 mg/kg (5 maal MHD). Bij herhaalde toediening van doses verschenen de eerste symptomen van toxiciteit bij toediening van 150 maal de dagelijkse dosis gedurende 28 dagen.

Extravasale toediening bij dieren leidde tot acute inflammatie met oedeem en hemorragie op de plaats van de injectie.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

Cu(MIBI)₄BF₄ vertoonde geen genotoxische activiteit in de Ames-test, CHO/HPRT-test en de test op uitwisseling van zusterchromatiden. Bij cytotoxische concentraties is een stijging van chromosoomafwijkingen waargenomen in de *in vitro* humane-lymfocytassay. Er is geen genotoxische activiteit waargenomen in de *in vivo* muizen-micronucleus-test bij 9 mg/kg.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het carcinogene vermogen van de radiofarmaceutische kit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tin chloride-dihydraat
Cysteïnehydrochloride-monohydraat
Natriumcitraat
Mannitol
Zoutzuur (voor pH-stelling)
Natriumhydroxide (voor pH-stelling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na radiolabeling: 10 uur. Na radiolabeling bewaren beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na radiolabeling, zie rubriek 6.3.

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met de nationale regelgeving voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons (multidoseringscontainer) van 10 ml, type 1 borosilicaatglas (Ph. Eur.), afgesloten met een stop van chloorbutylrubber.

Verpakkingsgrootte: 5 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen uitsluitend worden ontvangen, gebruikt en toegediend door daartoe bevoegde personen in daarvoor bestemde klinische omgevingen. De ontvangst, de opslag, het gebruik, het vervoer en het afvoeren ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële organisatie.

Radiofarmaca dienen op zodanige wijze te worden bereid dat zowel aan de eisen van de stralingsveiligheid als aan de eisen ten aanzien van de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bestemd voor gebruik bij de bereiding van technetium (^{99m}Tc) sestamibi en mag niet direct aan de patiënt worden toegediend zonder eerst volgens voorschrift te zijn bereid.

Voor instructies over het op voorhand bereiden van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 12.

Wanneer op enig moment tijdens de bereiding van dit middel de injectieflacon is beschadigd, mag dit middel niet worden gebruikt.

De toedieningsprocedures moeten op zodanige wijze worden uitgevoerd dat het risico voor de gebruikers, in de vorm van contaminatie met het geneesmiddel en straling, tot een minimum worden beperkt. Afdoende afscherming is verplicht.

De inhoud van de kit is vóór op voorhand gebruik niet radioactief. Nadat echter natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) is toegevoegd, dient het uiteindelijke preparaat voortdurend afdoende te worden afgeschermd.

De toediening van radiofarmaca vormt risico's voor andere personen, in de vorm van uitwendige straling of contaminatie door gemorste urine, braaksel of andere biologische vloeistoffen. Daarom dienen stralingsbeschermingsmaatregelen te worden genomen conform de nationale richtlijnen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor radioactief materiaal.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE325376

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/07/2008

Datum van laatste verlenging: 08/05/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2021

Datum van goedkeuring: 06/2021

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd met behulp van een ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator en vervalft, via emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en met een halfwaardetijd van 6,02 uur, tot technetium (^{99}Tc), dat vanwege zijn lange halfwaardetijd van $2,13 \times 10^5$ jaar kan worden beschouwd als zijnde stabiel.

De gegevens in onderstaande tabel komen uit de ICRP-publicatie 80 en zijn berekend met de volgende veronderstellingen: Na intraveneuze injectie wordt de stof snel uit het bloed geklaard en wordt het voornamelijk opgenomen in spierweefsels (waaronder het hart), lever en nieren, met een kleiner gedeelte in de speekselklieren en de schildklier. Wanneer de stof wordt geïnjecteerd in het kader van een inspanningstest is er een aanzienlijke toename van de opname in hart- en skeletspieren, met een daarmee corresponderende lagere opname in alle andere organen en weefsels. De stof wordt uitgescheiden door de lever en de nieren in een verhouding van respectievelijk 75% en 25%.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq) (proefpersoon in rust)				
	Volwassene	15-jarige	10-jarige	5-jarige	1-jarige
Bijnieren	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Blaas	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Botoppervlakken	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Hersenen	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Borst	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Galblaas	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Maagdarmkanaal:					
Maag	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Dunne darm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Colon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
Bovenste deel dikke darm	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Onderste deel dikke darm	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Hart	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Nieren	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Lever	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Longen	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Spiere	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Esofagus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovaria	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pancreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Rood beenmerg	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Speekselklieren	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Huid	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Milt	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testes	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Schildklier	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Uterus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Overige organen	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq) (inspanning)				
	Volwassene	15-jarige	10-jarige	5-jarige	1-jarige
Bijnieren	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Blaas	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Botoppervlakken	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Hersenen	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Borst	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Galblaas	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Maagdarmkanaal:					
Maag	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Dunne darm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Colon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15-jarige	(inspanning) 10-jarige	5-jarige	1-jarige
Bovenste deel dikke darm	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Onderste deel dikke darm	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Hart	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Nieren	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Lever	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Longen	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Spieren	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Esofagus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovaria	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rood beenmerg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Speekselklieren	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Huid	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Milt	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testes	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Schildklier	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Uterus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Overige organen	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

De effectieve dosis is berekend op basis van een urineloosingsfrequentie van 3,5 uur bij volwassenen.

Hartscan

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 2.000 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 16,4 mSv wanneer het eendagsprotocol wordt geïmplementeerd met toediening van 500 MBq bij rust en 1.500 MBq bij inspanning.

Voor deze toegediende activiteit van 2.000 MBq bedraagt de stralingsdosis voor het hart als doelorgaan doorgaans 14 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 69, 57 en 46,5 mGy.

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 1.800 MBq (900 MBq bij rust en 900 MBq bij inspanning) technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een tweedaagsprotocol voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 15,2 mSv.

Voor deze toegediende activiteit van 1.800 MBq bedraagt de stralingsdosis voor het hart als doelorgaan doorgaans 12,2 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 64,8, 55,8 en 44,1 mGy.

Scintimammografie

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 1.000 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 9 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 1.000 MBq bedraagt de stralingsdosis voor de borst als doelorgaan doorgaans 3,8 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 39, 36 en 27 mGy.

Bijschildklierscan

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 700 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 6,3 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 700 MBq bedraagt de stralingsdosis voor de schildklier als doelorgaan doorgaans 3,7 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 27,3, 25,2 en 18,9 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Het in de spuit optrekken van materiaal moet onder aseptische omstandigheden plaatsvinden. De injectieflacons mogen niet worden geopend voordat de stop is gedesinfecteerd; de oplossing moet via de stop worden opgetrokken met een spuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van een geschikte afscherming en een steriele wegwerpnaald of met een toegestaan geautomatiseerd toedieningssysteem. Wanneer de injectieflacon is beschadigd, mag dit middel niet worden gebruikt.

Instructies voor de bereiding van technetium (^{99m}Tc) sestamibi

Bij de bereiding van technetium (^{99m}Tc) sestamibi uit de Technescan Sestamibi-kit dient de volgende aseptische procedure te worden gevolgd. De bereiding kan ofwel met een waterbad of een verwarmingsblok worden verhit. Beide methodes worden hieronder beschreven:

BereidingsmethodeKookprocedure:

- 1 Tijdens de bereidingsprocedure moeten waterdichte handschoenen worden gedragen. Verwijder het flip-off kapje van de injectieflacon uit de Technescan Sestamibi-kit en veeg de bovenkant van de dop van de injectieflacon af met alcohol om het oppervlak te ontsmetten.
- 2 Plaats de injectieflacon binnen een geschikte stralingsafscherming, waarop de datum, tijdstip van bereiding, volume en activiteit staan vermeld.
- 3 Neem aseptisch, met een steriele, afgeschermd spuit, additiefvrije, niet-pyrogene natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing op, maximaal 11,1 GBq in ongeveer 1 tot 3 ml. Er mag niet meer dan 3 ml natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing worden gebruikt voor de maximale hoeveelheid activiteit van 11,1 GBq.
- 4 Voeg de natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing aseptisch toe aan de injectieflacon in de loodpot. Verwijder zonder de naald terug te trekken een gelijk volume gas uit de dode ruimte bovenin, om een atmosferische druk in de injectieflacon te behouden.
- 5 Schud hard, met ongeveer 5 tot 10 snelle op-en-neer-bewegingen.
- 6 Neem de injectieflacon uit de loodpot en plaats hem rechtop in een goed afgeschermd en gesloten kookwaterbad, zodanig dat de injectieflacon boven de bodem van het bad hangt, en laat hem 10 minuten in het kokende water hangen. Het bad moet zijn afgeschermd. De kooktijd van 10 minuten start zodra het water weer begint te koken.
Opmerking: de injectieflacon moet tijdens de kookstap rechtop blijven. Gebruik een waterbad waarbij de stop van de injectieflacon boven het waterniveau zit.
- 7 Neem de afgeschermd injectieflacon uit het waterbad en laat hem 15 minuten afkoelen.
- 8 Controleer vóór toediening visueel of er geen deeltjes in de oplossing aanwezig zijn en of de oplossing niet verkleurd is.
- 9 Indien nodig kan de oplossing worden verdund met een 0,9% fysiologische zoutoplossing.
- 10 Trek aseptisch op in een steriele, afgeschermd spuit. Gebruik de oplossing binnen tien (10) uur na bereiding.
- 11 De radiochemische zuiverheid dient te worden gecontroleerd vóór toediening van het preparaat aan de patiënt, volgens de hieronder beschreven Radio-TLC-methode.

Procedure met een verwarmingsblok:

- 1 Tijdens de bereidingsprocedure moeten waterdichte handschoenen worden gedragen. Verwijder het flip-off kapje van de injectieflacon uit de Technescan Sestamibi-kit en veeg de bovenkant van de dop van de injectieflacon af met alcohol om het oppervlak te ontsmetten.
- 2 Plaats de injectieflacon binnen een geschikte stralingsafscherming, waarop de datum, tijdstip van bereiding, volume en activiteit staan vermeld.

- 3 Neem aseptisch, met een steriele, afgeschermd spuit, additiefvrije, niet-pyrogene natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing op, maximaal 11,1 GBq in ongeveer 3 ml. Er mag niet meer dan 3 ml natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing worden gebruikt voor de maximale hoeveelheid activiteit van 11,1 GBq.
- 4 Voeg de natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing aseptisch toe aan de injectieflacon in de loodpot. Verwijder zonder de naald terug te trekken een gelijk volume gas uit de dode ruimte bovenin, om een atmosferische druk in de injectieflacon te behouden.
- 5 Schud hard, met ongeveer 5 tot 10 snelle op-en-neer-bewegingen.
- 6 Plaats de injectieflacon in het tot 120 °C voorverwarmde verwarmingsblok en incubeer 10 minuten. Het verwarmingsblok moet op de maat van de injectieflacon worden aangepast zodat de warmte van het verwarmingsapparaat correct op de inhoud van de injectieflacon kan worden overgedragen.
- 7 Neem de injectieflacon uit het verwarmingsblok en laat hem tot op kamertemperatuur afkoelen.
- 8 Controleer vóór toediening visueel of er geen deeltjes in de oplossing aanwezig zijn en of de oplossing niet verkleurd is.
- 9 Indien nodig kan de oplossing worden verdund met een 0,9% fysiologische zoutoplossing.
- 10 Trek aseptisch op in een steriele, afgeschermd spuit. Gebruik de oplossing binnen tien (10) uur na bereiding.
- 11 De radiochemische zuiverheid dient te worden gecontroleerd vóór toediening van het preparaat aan de patiënt, volgens de hieronder beschreven Radio-TLC-methode.

Opmerking: wanneer injectieflacons met radioactief materiaal worden verhit, bestaat er altijd een kans op het breken van een injectieflacon en daarmee op aanzienlijke contaminatie.

Kwaliteitscontrole

Radio-TLC-methode voor de kwantificering van Technetium (^{99m}Tc) Sestamibi

1. Materialen

- 1.1 Baker-Flex-aluminiumoxide plaat, # 1 B-F, voorgesneden op 2,5 cm x 7,5 cm.
- 1.2 Ethanol, > 95%.
- 1.3 Capintec, of een gelijkwaardig instrument voor het meten van radioactiviteit in het bereik van 0,7 - 11,1 GBq.
- 1.4 1 ml-spuit met een naald van 22 - 26 gauge.
- 1.5 Kleine ontwikkeltank met deksel, (een 100-ml bekersglas, afgedekt met Parafilm is voldoende).

2. Procedure

- 2.1 Giet voldoende ethanol in de ontwikkeltank (bekersglas) om een hoogte van 3 - 4 mm oplosmiddel te krijgen. Dek de tank (bekersglas) af met Parafilm® en laat hem ongeveer 10 minuten equilibreren.
- 2.2 Breng met een 1 ml-spuit met een naald van 22 - 26 gauge 1 druppel ethanol op de aluminiumoxide-TLC-plaat, op 1,5 cm van de onderzijde. **Laat de spot niet opdrogen.**
- 2.3 Breng 1 druppel van de oplossing uit de kit bovenop de ethanolspot aan. Laat de spot drogen. **Niet verwarmen!**
- 2.4 Laat het front van het oplosmiddel tot een afstand van 5,0 cm vanaf de spot lopen.
- 2.5 Snijd de strip af op 4,0 cm vanaf de onderzijde en meet elk stukje in uw dosiskalibrator.
- 2.6 Bereken de radiochemische zuiverheid als percentage:

$$\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ Sestamibi} = (\text{activiteit bovenste deel}) / (\text{activiteit beide delen}) \times 100.$$
- 2.7 $\% (^{99m}\text{Tc})$ Sestamibi moet $\geq 94\%$ zijn; is dit niet het geval, dan moet het preparaat worden verworpen.

Opmerking: Gebruik geen materiaal waarvan de radiochemische zuiverheid minder bedraagt dan 94%.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Techescan Sestamibi 1 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de tétrafluoroborate de tétrakis (2-méthoxy-2-méthylpropyl-1 isocyanide) cuivre (I).

Le radionucléide n'est pas fourni dans la trousse.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique. Granulés médicamenteux ou poudre de couleur blanche à presque blanche.

À reconstituer à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Il est indiqué chez l'adulte. Concernant la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

Après radio-marquage à l'aide d'une solution de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), la solution de technétium (^{99m}Tc) sestamibi obtenue est indiquée pour:

- la scintigraphie de perfusion du myocarde
Détection et localisation des coronaropathies artérielles (angor et infarctus du myocarde)
- l'évaluation globale de la fonction ventriculaire
Technique de premier passage pour la détermination de la fraction d'éjection et/ou tomographie par émission monophotonique (TEMP) avec synchronisation ECG pour l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, des volumes et de la motilité régionale de la paroi cardiaque
- la scintigraphie mammaire dans le cadre de la détection du cancer du sein suspecté lorsque la rontgenmammographie n'est pas concluante, n'est pas adaptée ou ne donne pas de résultat décisif.
- la localisation des tissus hyperactifs dans les tissus parathyroïdiens chez les patients atteints d'une forme récidivante ou persistante d'hyperparathyroïdie primaire et secondaire et chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire devant subir une première opération des glandes parathyroïdiennes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

La posologie peut varier selon les caractéristiques de la gamma-caméra et les modalités de reconstruction. Toute injection d'une activité supérieure aux activités diagnostiques de référence (DRL, Diagnostic Reference Levels) doit être justifiée.

Les activités recommandées en injection intraveineuse chez un patient adulte de poids moyen (70 kg) sont les suivantes:

Pour le diagnostic des défauts de perfusion coronarienne et des infarctus du myocarde
400 – 900 MBq

Conformément aux recommandations de protocole européennes, les activités recommandées pour le diagnostic de l'ischémie myocardique sont de:

- Protocole sur deux jours : 600 – 900 MBq par investigation
- Protocole sur un jour : 400 – 500 MBq lors de la première injection, et le triple lors de la seconde injection.

Au total, l'activité administrée ne devra pas dépasser 2 000 MBq dans le cas d'un protocole sur un jour et 1 800 MBq si le protocole se déroule sur deux jours. Si le protocole a lieu sur un jour, les deux injections (effort et repos) doivent être pratiquées à **deux heures** d'intervalle au minimum mais l'ordre est indifférent. Après l'injection à l'effort, le patient devra poursuivre l'activité physique pendant encore une minute (si possible).

Pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde, une injection au repos est habituellement suffisante.

Pour le diagnostic de l'ischémie myocardique, deux injections (pendant l'effort et au repos) sont nécessaires afin de pouvoir différencier les réductions transitoires des réductions persistantes de la fixation myocardique.

Pour l'évaluation globale de la fonction ventriculaire

600 – 800 MBq injectés en bolus

Pour la scintigraphie mammaire:

700 – 1 000 MBq injectés en bolus, habituellement dans le bras opposé à la lésion

Pour la localisation des tissus hyperactifs dans les tissus parathyroïdiens:

200 – 700 MBq injectés en bolus. L'activité type est comprise entre 500 et 700 MBq.

La posologie peut varier selon les caractéristiques de la gamma-caméra et les modalités de reconstruction.

Toute injection d'une activité supérieure aux activités diagnostiques de référence (DRL, Diagnostic Reference Levels) doit être justifiée.

Insuffisance rénale

Le niveau d'activité administré doit être déterminé avec précaution car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients.

Insuffisance hépatique

De façon générale, la détermination de l'activité doit se faire avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, en commençant habituellement par l'activité à la limite inférieure de l'intervalle des posologies recommandées.

Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent devra être décidée à l'issue d'une évaluation soigneuse des besoins cliniques et du rapport bénéfices/risques chez cette population. Les activités administrées chez l'enfant et l'adolescent peuvent être calculées d'après les recommandations de la table d'activité pédiatrique de l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) ; l'activité administrée chez l'enfant et l'adolescent peut être calculée en multipliant l'activité de base (fournie pour le calcul) par le coefficient correspondant à la masse corporelle, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.
 $A \text{ [MBq]} \text{ administrée} = \text{activité de base} \times \text{coefficient multiplicateur}$

L'activité de base pour la recherche d'un cancer est de 63 MBq. Pour l'imagerie cardiaque, les activités de base minimale et maximale sont respectivement de 42 et 63 MBq, pour le protocole d'examen cardiaque sur deux jours effectué au repos et pendant l'effort. Pour le protocole d'examen

cardiaque sur un jour, l'activité de base est de 28 MBq au repos et de 84 MBq pendant l'effort.
L'activité minimale pour tout examen d'imagerie est de 80 MBq.

Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur	Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur	Masse corporelle [kg]	Coefficient multiplicateur
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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L'injection extravasculaire de ce produit radioactif est à proscrire absolument en raison du risque potentiel de dégradation tissulaire.

Présentation multidose.

Précautions à prendre avant toute manipulation ou administration du médicament

Ce médicament doit être reconstitué avant d'être administré au patient. Pour les instructions concernant la reconstitution et le contrôle de la pureté radiochimique du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Concernant la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Acquisition des images

Pour l'imagerie cardiaque

L'acquisition est débutée 30 à 60 min environ après l'injection afin de permettre la clairance hépatobiliaire du produit. Un délai plus important peut être nécessaire en cas d'examen au repos ou lors d'examen à l'effort provoqué par des vasodilatateurs en raison du risque de fixation sous-diaphragmatique accrue du technétium (^{99m}Tc). Aucune variation significative de la concentration ou de la diffusion du traceur myocardique n'ayant été établie, l'acquisition des images peut être réalisée jusqu'à 6 heures après l'injection. Le protocole d'examen peut se dérouler sur un ou deux jours.

L'acquisition des images devra se faire de préférence selon le mode tomographique (tomographie par émission monophotonique, TEMP), avec ou sans synchronisation ECG.

Pour la scintigraphie mammaire

Pour être optimale, l'acquisition des images mammaires sera débutée 5 à 10 minutes après l'injection, la patiente étant placée en décubitus ventral, le sein examiné pendant librement.

Le produit est administré dans une veine du bras opposé au sein présentant l'anomalie suspectée. Si l'atteinte est bilatérale, l'injection sera administrée idéalement dans une veine dorsale du pied.

Gamma-caméra classique

La patiente est ensuite repositionnée de façon à laisser pendre le sein opposé et une acquisition de profil est pratiquée pour le sein en question. Ensuite, une image antérieure est réalisée, la patiente étant en décubitus dorsal, les deux bras derrière la tête.

Détecteur dédié à l'imagerie des seins

Si un détecteur dédié à l'imagerie des seins est utilisé, un protocole pertinent spécifique à l'appareil doit être suivi afin d'obtenir les meilleures performances d'imagerie possibles.

Pour l'imagerie parathyroïdienne

La marche à suivre pour l'acquisition des images parathyroïdiennes varie selon le protocole choisi. Les méthodes d'examen les plus utilisées sont la technique par soustraction et la technique en deux temps, qui peuvent être réalisées conjointement.

Pour la technique par soustraction, il est possible d'utiliser soit de l'iodure de sodium (^{123}I) soit du pertechnétate de sodium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) pour l'imagerie de la glande thyroïde dans la mesure où ces produits radiopharmaceutiques font l'objet d'une rétention dans les tissus thyroïdiens fonctionnels. Cette image est soustraite de l'image obtenue avec le technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi, et le tissu parathyroïdien hyperactif pathologique reste visible après la soustraction. Lorsque de l'iodure de sodium (^{123}I) est utilisé, une activité de 10 à 20 MBq est administrée par voie orale. Les images du cou et du thorax peuvent être obtenues quatre heures après l'administration. Après l'acquisition des images avec l'iodure de sodium (^{123}I), 200 à 700 MBq de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi sont injectés et les images sont acquises 10 minutes après l'injection selon la technique de double acquisition avec 2 pics d'énergie gamma (140 keV pour le technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) et 159 keV pour l'iodure (^{123}I)). Lorsque du pertechnétate de sodium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) est utilisé, une activité de 40 à 150 MBq est injectée et les images du cou et du thorax sont acquises 30 minutes plus tard. Par la suite, 200 à 700 MBq de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi sont injectés et une seconde acquisition des images est effectuée 10 minutes plus tard.

Si la technique en deux temps est utilisée, 400 à 700 MBq de technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi sont injectés 10 minutes avant de procéder à la première acquisition des images du médiastin et du cou. Puis 1 à 2 heures plus tard, l'acquisition des images du cou et du médiastin est renouvelée.

Les images acquises selon le mode planaire peuvent être complétées par un examen TEMP ou TEMP/TDM lors des temps précoces ou tardifs.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Lors des examens de scintigraphie myocardique à l'effort, les contre-indications généralement applicables à l'induction d'un stress ergométrique ou pharmacologique sont à prendre en compte.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactoïde, l'administration du médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être entrepris, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des tubes trachéaux et des respirateurs.

Justification individuelle du rapport bénéfice/risque

Chez chaque patient, l'exposition aux rayons doit se justifier sur la base des bénéfices attendus. L'activité administrée doit dans tous les cas être aussi limitée que possible, tout en permettant d'obtenir le diagnostic recherché.

Insuffisance rénale ou hépatique

Le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec soin chez ces patients car une exposition accrue aux radiations est possible (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Pour les informations concernant l'usage pédiatrique, voir rubrique 4.2.

L'indication doit être évaluée avec soin car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et invité à uriner aussi fréquemment que possible pendant les premières heures suivant l'examen afin de limiter l'irradiation.

Imagerie cardiaque

Le patient doit, si possible, être à jeun depuis au moins quatre heures lors de l'examen. Il est recommandé que le patient absorbe une légère collation composée d'aliments lipidiques ou boive un ou deux verre(s) de lait après chaque injection et avant l'acquisition des images. Cette précaution facilite la clairance hépatobiliaire du technétium (^{99m}Tc) sestamibi, limitant ainsi l'activité de l'aire hépatique.

Interprétation des images obtenues avec le technétium (^{99m}Tc) sestamibi

Interprétation de la scintigraphie mammaire

Les lésions mammaires d'un diamètre inférieur à 1 cm peuvent ne pas être systématiquement détectées par la mammoscintigraphie, la sensibilité du technétium (^{99m}Tc) sestamibi pour la détection de ces lésions étant faible. L'obtention d'un résultat négatif à l'examen n'exclut pas la présence d'un cancer du sein, en particulier dans le cas de lésions aussi réduites.

Après la procédure

Les contacts rapprochés avec les nourrissons et les femmes enceintes doivent être évités pendant les 24 heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

Lors des examens de scintigraphie myocardique à l'effort, les contre-indications et précautions généralement applicables à l'induction d'un stress ergométrique ou pharmacologique sont à prendre en compte.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

Pour les précautions relatives au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Traitements affectant la fonction myocardique

Les médicaments affectant la fonction myocardique et/ou la circulation sanguine peuvent engendrer de faux négatifs lors du diagnostic des coronaropathies. En particulier, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques réduisent la consommation d'oxygène et affectent donc également la perfusion et les bêtabloquants inhibent l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle pendant l'épreuve d'effort. En conséquence, les traitements co-administrés doivent être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de la scintigraphie. Les recommandations des directives applicables concernant les épreuves de stress ergométrique ou pharmacologique doivent être observées.

Les inhibiteurs de la pompe à protons

Il a été démontré que l'administration d'inhibiteurs de la pompe à proton augmente de manière significative la fixation du technétium (^{99m}Tc)-sestamibi sur la paroi gastrique. La proximité de celle-ci avec la paroi myocardique inférieure peut conduire à des résultats faux-négatifs ou faux-positifs, et donc à un diagnostic erroné. Il est recommandé d'interrompre l'utilisation des d'inhibiteurs de la pompe à proton 3 jours avant l'examen avec Technescan Sestamibi.

Produits contenant du iode

Lorsque la technique par soustraction est utilisée pour l'imagerie des tissus parathyroïdiens hyperactifs, l'utilisation récente de produits de contraste radiologiques à base d'iodure, de médicaments utilisés pour le traitement de l'hyperthyroïdie ou de l'hypothyroïdie ou de plusieurs autres médicaments est

susceptible de réduire la qualité de l'imagerie thyroïdienne, voire de rendre la soustraction impossible. Pour la liste complète des interactions médicamenteuses éventuelles, voir le RCP de l'iodure de sodium (^{123}I) ou du pertechnétate de sodium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsque l'administration de médicaments radiopharmaceutiques est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la patiente est ou non enceinte. Tout retard de règles doit laisser supposer la possibilité d'une grossesse jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur la présence éventuelle d'une grossesse (retard de règles, règles très irrégulières, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas de rayons ionisants (s'il en existe) doivent être proposées à la patiente.

Grossesse

Les procédures à base de radionucléides menées chez les femmes enceintes exposent également le fœtus à une dose de radiation. Par conséquent, les examens ne devront être pratiqués en cours de grossesse que s'ils sont essentiels et si les bénéfices attendus dépassent largement les risques encourus par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant toute administration de médicaments radiopharmaceutiques chez la femme qui allaite, il conviendra d'envisager la possibilité de repousser l'administration du radionucléide jusqu'à la fin de l'allaitement et de déterminer les agents radiopharmaceutiques les plus appropriés, en gardant à l'esprit que la radioactivité passe dans le lait maternel. Si l'administration du médicament est jugée nécessaire, l'allaitement devra être suspendu pendant 24 heures et le lait produit pendant cette période devra être éliminé.

Les contacts rapprochés avec les nourrissons doivent être évités pendant les 24 heures suivant l'injection.

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le Technescan Sestamibi n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant décrit les groupes de fréquence utilisés dans cette rubrique:

Très fréquent ($\geq 1/10$)
Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
Très rare ($< 1/10\ 000$)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections du système immunitaire:

Rare: sévères réactions d'hypersensibilité de type dyspnée, hypotension, bradycardie, asthénie et vomissements (généralement dans les deux heures suivant l'administration), œdème de Quincke. Autres réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques affectant la peau et les muqueuses avec exanthème [prurit, urticaire, œdème], vasodilatation).

Très rare: D'autres réactions d'hypersensibilité ont été décrites chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux:

Peu fréquent: céphalées

Rare: crises convulsives (peu après l'administration), syncope.

Affections cardiaques:

Peu fréquent: douleur thoracique/angine de poitrine, ECG anormal.

Rare: arythmie.

Affections gastro-intestinales:

Peu fréquent: nausées

Rare: douleur abdominale.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:

Rare: réactions locales au site d'injection, hypoesthésie et paresthésie, bouffées vasomotrices.

Fréquence indéterminée: érythème polymorphe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquent: immédiatement après l'injection, un goût métallique ou amer, associé partiellement à une sécheresse buccale et une altération de la perception olfactive, peut être ressenti.

Rare: fièvre, fatigue, étourdissements, douleur pseudo-arthritique transitoire, dyspepsie.

Autres affections:

L'exposition aux rayons ionisants a été associée à l'induction de cancers et à l'apparition potentielle d'anomalies congénitales. La dose efficace étant de 16,4 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 2 000 MBq (500 MBq au repos et 1 500 MBq après effort) est administrée dans le cadre d'un protocole sur 1 jour, la probabilité de survenue de ces réactions indésirables est jugée faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03
1210 BRUXELLES ; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511
VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85/87 ; e-mail: crpv@chru-nancy.fr
ou

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273
Luxembourg-Hamm ; Tél.: (+352) 2478 5592 ; e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage du technétium (^{99m}Tc) sestamibi, la dose absorbée par le patient devra être réduite dans la mesure du possible en augmentant l'élimination du radionucléide hors de l'organisme par mictions et défécations fréquentes. Il peut être utile d'estimer la dose efficace qui a été administrée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

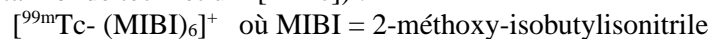
Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, dérivés du technétium (^{99m}Tc), code ATC : V09GA01.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens diagnostiques, la solution de technétium (^{99m}Tc) sestamibi ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après reconstitution à l'aide d'une solution injectable de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc), le complexe suivant se forme (sestamibi de technétium [^{99m}Tc]) :



Biodistribution

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi présent dans le sang est rapidement diffusé dans les tissus: 5 minutes après l'injection, 8 % environ de l'activité injectée est encore présent dans le compartiment sanguin. Dans le cadre de la distribution physiologique, une concentration évidente du technétium (^{99m}Tc) sestamibi peut être observée *in vivo* dans plusieurs organes. En particulier, une fixation normale du traceur est mise en évidence dans les glandes salivaires, la thyroïde, le myocarde, le foie, la vésicule biliaire, le gros intestin et l'intestin grêle, les reins, la vessie, les plexus choroïdes et les muscles squelettiques, et occasionnellement dans les mamelons. Une très faible fixation homogène dans le sein ou l'aisselle est normale.

Scintigraphie de perfusion du myocarde

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi est un complexe cationique qui se diffuse passivement au travers des capillaires et de la membrane cellulaire. Au sein de la cellule, il est localisé dans les mitochondries, où il est retenu, et la rétention est basée sur les mitochondries intactes, reflétant les myocytes viables. Après injection intraveineuse, il est distribué dans le myocarde en fonction de la perfusion et de la viabilité du myocarde. La captation myocardique, qui dépend du flux coronaire, est de 1,5 % de l'activité injectée à l'effort et de 1,2 % au repos. Cependant, les cellules endommagées de façon irréversible ne fixent plus le technétium (^{99m}Tc) sestamibi. L'hypoxie réduit le taux d'extraction myocardique. Sa redistribution est très limitée et des injections distinctes sont donc nécessaires pour les examens à l'effort et au repos.

Scintigraphie mammaire

La captation tissulaire du technétium (^{99m}Tc) sestamibi dépend principalement de la vascularisation, laquelle est généralement amplifiée dans les tissus tumoraux. Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi s'accumule dans diverses tumeurs et le plus notablement dans les mitochondries. Sa fixation est liée à l'augmentation du métabolisme dépendant de l'énergie et à la prolifération cellulaire. Son accumulation cellulaire est réduite lorsque les protéines de résistance multi-médicamenteuses sont surexprimées.

Imagerie des tissus parathyroïdiens hyperactifs

Le technétium (^{99m}Tc) sestamibi est localisé aussi bien dans les tissus parathyroïdiens que dans les tissus thyroïdiens fonctionnels mais il est habituellement éliminé plus rapidement des tissus thyroïdiens normaux que des tissus parathyroïdiens anormaux.

Élimination

L'élimination du technétium (^{99m}Tc) sestamibi se fait principalement par l'intermédiaire des reins et du système hépatobiliaire.

La radioactivité du produit accumulée dans la vésicule biliaire se retrouve dans l'intestin dans l'heure qui suit l'injection. Environ 27 % de la dose injectée sont éliminés par voie rénale au bout de

24 heures et environ 33 % par voie fécale au bout de 48 heures. Les propriétés pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été déterminées.

Demi-vie

La demi-vie biologique myocardique du technétium (^{99m}Tc) sestamibi est d'environ 7 heures au repos comme à l'effort. La demi-vie efficace (qui tient compte des demi-vies biologique et physique) est d'environ 3 heures pour le cœur et d'environ 30 minutes pour le foie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité aiguë par intraveineuse chez la souris, le rat et le chien, la plus faible dose de sestamibi reconstitué ayant entraîné des décès a été de 7 mg/kg (dose exprimée en terme de $\text{Cu} [\text{MIBI}]_4 \text{BF}_4$) chez la rate. Ceci correspond à 500 fois la dose maximale utilisée chez l'être humain (DMH), à savoir 0,014 mg/kg chez l'adulte (70 kg). Aucun effet lié à l'administration n'a été constaté chez le rat et le chien aux doses respectives de 0,42 mg/kg (30 fois la DMH) et de 0,07 mg/kg (5 fois la DMH) de sestamibi reconstitué pendant 28 jours. Lors des administrations répétées, les premiers symptômes de toxicité sont apparus lors de l'administration de 150 fois la dose quotidienne pendant 28 jours.

L'administration extravasculaire chez l'animal a provoqué des inflammations aiguës avec œdèmes et hémorragies au site d'injection.

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets du médicament sur la reproduction.

Le $\text{Cu} (\text{MIBI})_4 \text{BF}_4$ n'a présenté aucune activité génotoxique lors des tests d'Ames, tests de CHO/HPRT et tests d'échange des chromatides sœurs. À des concentrations cytotoxiques, une augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques a été observée lors du test *in vitro* sur les lymphocytes humains. Aucune activité génotoxique n'a été notée lors du test *in vivo* du micronucléus de souris à 9 mg/kg.

Il n'y a pas eu d'études destinées à évaluer le potentiel cancérigène de cette trousse radiopharmaceutique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure stanneux dihydraté
Chlorhydrate de cystéine monohydraté
Citrate de sodium
Mannitol
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après radio-marquage: 10 heures. Après le radio-marquage, conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après radio-marquage, voir la rubrique 6.3.

Le stockage des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons multi-doses de 10 ml, en verre borosilicaté de type I (Ph. Eur.) fermés par un bouchon en caoutchouc synthétique chlorobutylé et scellé.

Contenu d'une boîte: 5 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. La réception, le stockage, l'utilisation, le transfert et l'élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées des autorités nationales ou locales compétentes.

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique doit tenir compte des principes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Le contenu du flacon doit être utilisé exclusivement pour la préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi et ne doit pas être administré directement au patient sans avoir fait l'objet de la procédure de préparation préalable.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Si l'intégrité de ce flacon est compromise à tout moment au cours de la préparation de ce produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

L'administration doit être réalisée de façon à limiter au maximum le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. L'utilisation de protections plombées adéquates est impérative.

Le contenu de la trousse n'est pas radioactif avant préparation extemporanée. Par contre, après ajout du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium, la préparation finale doit être blindée de manière suffisante.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour d'autres personnes en raison des risques d'irradiation externe ou de contamination par l'urine, les vomissements ou tout autre liquide biologique. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local concernant les produits radioactifs.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Curium Netherlands B.V., Westerduinweg 3, 1755 LE Petten, Pays-Bas

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE325376

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 24/07/2008

Date de dernier renouvellement : 08/05/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2021

Date d'approbation : 06/2021

11. DOSIMÉTRIE

Le technétium (^{99m}Tc) est produit à l'aide d'un générateur ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) et décroît en émettant des rayons gamma avec une énergie moyenne de 140 keV et selon une demi-vie radioactive de 6,02 heures pour donner du technétium (^{99}Tc) ce qui, au regard de sa demi-vie prolongée de $2,13 \times 10^5$ années, peut être considéré une quasi-stabilité.

Les données répertoriées ci-dessous sont issues de l'ICRP 80 et ont été calculées sur la base des pré-supposés suivants: après injection intraveineuse, la substance quitte rapidement la circulation sanguine et se fixe principalement dans les tissus musculaires (y compris myocardiques), le foie et les reins et, dans une moindre proportion, dans les glandes salivaires et la thyroïde. Lorsque la substance est injectée dans le cadre d'une épreuve d'effort, la captation par le cœur et les muscles squelettiques est considérablement amplifiée, tandis que la captation par tous les autres organes et tissus est plus faible. La substance est excrétée à 75 % par le foie et à 25 % par les reins.

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (sujet au repos)				
	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Surrénales	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Vessie	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Surfaces osseuses	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cerveau	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Sein	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Vésicule biliaire	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Intestin grêle	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Côlon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
Gros intestin supérieur	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Gros intestin inférieur	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Cœur	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Reins	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Foie	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Poumons	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muscles	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Œsophage	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovaires	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pancréas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Moelle rouge	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Glandes salivaires	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (sujet au repos)				
	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Peau	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Rate	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testicules	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Thyroïde	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Utérus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Organes restants	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (à l'effort)				
	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Surrénales	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Vessie	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Surfaces osseuses	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cerveau	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Sein	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Vésicule biliaire	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Tube gastro-intestinal :					
Estomac	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Intestin grêle	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Côlon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Gros intestin supérieur	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Gros intestin inférieur	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Cœur	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Reins	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Foie	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Poumons	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muscles	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Œsophage	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovaires	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancréas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Moelle rouge	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Glandes salivaires	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Peau	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Rate	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testicules	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Thyroïde	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Utérus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (à l'effort)				
	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Organes restants	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

La dose efficace a été calculée pour une fréquence de miction de 3,5 heures chez l'adulte.

Imagerie cardiaque

La dose efficace après administration de 2 000 MBq (maximum recommandé) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 16,4 mSv si le protocole sur un jour est appliqué, avec administration de 500 MBq au repos et de 1 500 MBq après l'effort.

Lorsque ce niveau d'activité de 2 000 MBq est administré, la dose de radiations type au niveau de l'organe cible, le cœur, est de 14 mGy et les doses de radiations types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le gros intestin supérieur, sont respectivement de 69, 57 et 46,5 mGy.

La dose efficace après administration de 1 800 MBq (maximum recommandé) (900 MBq au repos et 900 MBq après l'effort) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi dans le cadre d'un protocole sur deux jours chez un adulte de 70 kg est d'environ 15,2 mSv.

Lorsque ce niveau d'activité de 1 800 MBq est administré, la dose de radiations type au niveau de l'organe cible, le cœur, est de 12,2 mGy et les doses de radiations types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le gros intestin supérieur, sont respectivement de 64,8, 55,8 et 44,1 mGy.

Mammoscintigraphie

La dose efficace après administration de 1 000 MBq (maximum recommandé) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 9 mSv.

Lorsque ce niveau d'activité de 1 000 MBq est administré, la dose de radiations type au niveau de l'organe cible, le sein, est de 3,8 mGy et les doses de radiations types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le gros intestin supérieur, sont respectivement de 39, 36 et 27 mGy.

Imagerie parathyroïdienne

La dose efficace après administration de 700 MBq (maximum recommandé) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 6,3 mSv.

Lorsque ce niveau d'activité de 700 MBq est administré, la dose de radiations type au niveau de l'organe cible, la thyroïde, est de 3,7 mGy et les doses de radiations types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le gros intestin supérieur, sont respectivement de 27,3, 25,2 et 18,9 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Le prélèvement du produit doit être effectué dans des conditions d'asepsie. Les flacons ne doivent pas être ouverts avant la désinfection du bouchon ; la solution doit être prélevée au travers du bouchon à l'aide d'une seringue à usage unique munie d'une protection de plomb adaptée et d'une aiguille stérile jetable ou à l'aide d'un système d'application automatisé agréé.

Si l'intégrité de ce flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Instructions pour la préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi

La préparation du technétium (^{99m}Tc) sestamibi à partir de la trousse Technescan Sestamibi doit être effectuée selon le protocole aseptique suivant. La préparation peut être chauffée soit dans un bain-marie soit dans un bloc chauffant. Ces deux méthodes sont décrites ci-dessous :

Méthode de préparation

Protocole par ébullition :

- 1 Porter des gants imperméables tout au long de la procédure. Retirer l'opercule du flacon de Technescan Sestamibi et désinfecter la surface du bouchon, sur le dessus du flacon, en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool.
- 2 Placer le flacon dans un conteneur plombé adapté en inscrivant la date, l'heure de préparation, le volume et le niveau d'activité sur l'étiquetage.
- 3 À l'aide d'une seringue stérile placée dans un protège seringue plombé, recueillir de façon aseptique environ 1 à 3 ml de la solution stérile, apyrogène, sans additif, de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (activité max. de 11,1 GBq). Le volume de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium utilisé ne dépassera pas 3 ml, pour un niveau d'activité maximal de 11,1 GBq.
- 4 Transférer de façon aseptique la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium dans le flacon placé dans son conteneur en plomb. Sans retirer l'aiguille, prélever un volume d'air équivalent afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
- 5 Agiter vigoureusement le contenu en secouant rapidement le flacon de haut en bas à 5 ou 10 reprises.
- 6 Sortir le flacon du conteneur en plomb et le placer verticalement dans un bain-marie d'eau bouillante convenablement protégé de façon à ce que le flacon soit en suspension au-dessus du fond du bain, puis laisser bouillir pendant 10 minutes. Le bain-marie doit être blindé. Les 10 minutes sont décomptées à partir du moment où l'eau recommence à bouillir. Remarque : le flacon doit rester vertical pendant toute la durée de l'ébullition. Veiller à ce que le bouchon dépasse de la surface de l'eau du bain-marie.
- 7 Sortir le flacon protégé du bain-marie et le laisser refroidir pendant quinze minutes.
- 8 Examiner le contenu visuellement afin de vérifier l'absence de particules ou de décoloration avant administration.
- 9 Si nécessaire, il est possible de le diluer à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
- 10 Prélever la préparation de façon aseptique à l'aide d'une seringue stérile protégée. A utiliser dans les dix (10) heures qui suivent la préparation.
- 11 Avant administration de la préparation au patient, la pureté radiochimique doit être contrôlée par radiochromatographie en couche mince, selon la procédure décrite ci-dessous.

Procédure par bloc chauffant :

- 1 Porter des gants imperméables tout au long de la procédure de préparation. Retirer l'opercule du flacon de Technescan Sestamibi et désinfecter la surface du bouchon, sur le dessus du flacon, en l'essuyant avec un tampon imbibé d'alcool.
- 2 Placer le flacon dans un conteneur en plomb adapté en inscrivant la date, l'heure de la préparation, le volume et l'activité sur l'étiquetage comme il se doit.
- 3 À l'aide d'une seringue stérile placée dans un protège seringue plombé, recueillir de façon aseptique environ 3 ml de la solution stérile, apyrogène, sans additif, de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (activité max. de 11,1 GBq). Le volume de solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium utilisé ne dépassera pas 3 ml, pour une activité maximale de 11,1 GBq.
- 4 Transférer de façon aseptique la solution de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium dans le flacon placé dans son conteneur en plomb. Sans retirer l'aiguille, prélever un volume d'air équivalent afin de rétablir la pression atmosphérique dans le flacon.
- 5 Agiter vigoureusement le contenu en secouant rapidement le flacon de haut en bas à 5 ou 10 reprises.
- 6 Placer le flacon dans le bloc chauffant préchauffé à 120°C et laisser incuber pendant 10 minutes. Le bloc chauffant doit être adapté à la taille du flacon afin que le transfert de chaleur se fasse correctement de l'appareil chauffant vers le contenu du flacon.
- 7 Sortir le flacon du bloc chauffant et le laisser refroidir à température ambiante.
- 8 Examiner le contenu afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant administration.
- 9 Si nécessaire, il est possible de le diluer à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

- 10 Rélever la préparation de façon aseptique à l'aide d'une seringue stérile protégée. A utiliser dans les dix (10) heures qui suivent la préparation.
- 11 Avant administration de la préparation au patient, la pureté radiochimique doit être contrôlée par radiochromatographie en couche mince, selon la procédure décrite ci-dessous.

Remarque: dès lors qu'un flacon contenant une solution radioactive est chauffé, il existe un risque de fissuration et de contamination significative.

Contrôle qualité

Procédure de contrôle quantitatif du Technétium (^{99m}Tc) Sestamibi par radiochromatographie en couche mince

1. Matériel

- 1.1 Plaque d'oxyde d'aluminium Baker-Flex, # B-F, prédécoupée à 2,5 cm x 7,5 cm.
- 1.2 Éthanol à > 95 %.
- 1.3 Capintec ou appareil équivalent permettant de mesurer une radioactivité de 0,7 à 11,1 GBq.
- 1.4 Seringue de 1 ml avec aiguille de diamètre 22–26 G (gauge).
- 1.5 Petite cuve de développement avec couvercle (un béccher de 100 ml couvert d'un Parafilm étirable peut suffire).

2. Procédure

- 2.1 Verser l'éthanol en quantité suffisante dans la cuve de développement (béccher) pour obtenir une hauteur de solvant de 3 - 4 mm. Couvrir la cuve (béccher) avec le Parafilm® et laisser équilibrer pendant 10 minutes environ.
- 2.2 À l'aide de la seringue de 1 ml avec aiguille de calibre 22–26, déposer 1 goutte d'éthanol sur la plaque d'oxyde d'aluminium, à 1,5 cm de l'extrémité inférieure. **Ne pas laisser sécher le dépôt.**
- 2.3 Déposer 1 goutte de la préparation de la trousse sur le dépôt d'éthanol. Laisser sécher. **Ne pas chauffer!**
- 2.4 Laisser migrer le front du solvant sur une distance de 5,0 cm à partir du dépôt.
- 2.5 Couper la bandelette à 4,0 cm de l'extrémité inférieure et mesurer chaque pièce dans l'activimètre.
- 2.6 Le taux de pureté radiochimique sera calculé comme suit:
% de sestamibi (^{99m}Tc) = (activité de la partie supérieure)/(activité des deux parties) x 100.
- 2.7 Le % de sestamibi (^{99m}Tc) doit être ≥ 94 %; si ce n'est pas le cas, la préparation devra être jetée.

Remarque : ne pas utiliser un produit dont la pureté radiochimique est inférieure à 94 %.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Technescan Sestamibi 1 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Tetrakis(1 isocyan-2-methoxy-2-methylpropan)kupfer(I) Tetrafluoroborat.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel. Weiße bis nahezu weiße Pellets oder Pulver.

Zur Rekonstitution mit Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Es wird bei Erwachsenen angewendet. Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Nach der Radiomarkierung mit Natriumpertechnetat(^{99m}Tc)-Lösung wird die so erhaltene Technetium (^{99m}Tc)-Sestamibi-Lösung angewendet zur:

- Perfusionsszintigraphie des Myokards
zum Nachweis und zur Lokalisation von Erkrankungen der Koronararterien (Angina pectoris und Myokardinfarkt)
- Beurteilung der globalen ventrikulären Funktion
First-pass-Technik zur Beurteilung der Ejektionsfraktion und/oder EKG-getriggertes SPECT zur Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, des Volumens und der regionalen Wandbewegung
- Szintimammographie zum Nachweis bei Verdacht auf Mammakarzinom, wenn die Mammographie zweifelhaft, diagnostisch nicht ausreichend ist oder keine Aussage erlaubt
- Erfassung und Lokalisierung von hyperaktivem Nebenschilddrüsengewebe bei Patienten mit rezidivierender oder persistierender Erkrankung bei primärem und sekundärem Hyperparathyroidismus und bei Patienten mit primärem Hyperparathyroidismus, die erstmals einer Operation der Nebenschilddrüse unterzogen werden müssen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Menschen

Je nach Eigenschaften der Gammakamera und der Rekonstruktionsmodalitäten könnte die Dosierung unterschiedlich sein. Eine Injektion höherer Aktivitäten, d. h. höher als die nationalen DRWs (Diagnostische Referenzwerte), sollte begründet sein.

Für einen Erwachsenen (70 kg) werden folgende Aktivitätsbereiche zur intravenösen Anwendung empfohlen:

Diagnose der koronaren Minderperfusion sowie des Herzinfarktes

400 – 900 MBq

Die empfohlene Aktivitätsmenge zur Diagnose der ischämischen Herzerkrankung liegt entsprechend der europäischen Richtlinien im Bereich von:

- Zwei-Tages-Protokoll: 600 – 900 MBq/Untersuchung
- Ein-Tages-Protokoll: 400 – 500 MBq für die erste Injektion, die dreifache Dosis für die zweite Injektion.

Eine Maximalaktivität von insgesamt 2000 MBq für das Ein-Tages-Protokoll und von insgesamt 1800 MBq für das Zwei-Tages-Protokoll (Ruhe und Belastung) nicht überschritten werden, wobei bei einem Ein-Tages-Protokoll die zweite Injektion frühestens 2 Stunden nach der ersten Injektion erfolgen sollte. Die Untersuchung kann auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden. Nach der Injektion unter Belastung sollte der Patient dazu angehalten werden, die Belastung für eine weitere Minute (wenn möglich) durchzuführen.

Zur Diagnostik des Herzinfarktes ist eine Injektion in Ruhe normalerweise ausreichend.

Zur Diagnostik der ischämischen Herzerkrankung sind zwei Injektionen (Belastung und Ruhe) erforderlich, um Ischämie von Narben zu unterscheiden.

Beurteilung der globalen Ventrikelfunktion

600 – 800 MBq als Bolusinjektion.

Szintimammografie

700 – 1000 MBq als Bolusinjektion, üblicherweise in den der zu untersuchenden Läsion gegenüberliegenden Arm.

Lokalisierung von hyperaktivem Nebenschilddrüsengewebe

200 – 700 MBq als Bolusinjektion. Die typische Aktivität liegt zwischen 500 und 700 MBq.

Je nach Eigenschaften der Gammakamera und der Rekonstruktionsmodalitäten könnte die Dosierung unterschiedlich sein.

Eine Injektion höherer Aktivitäten, d. h. höher als die nationalen DRWs (Diagnostische Referenzwerte), sollte begründet sein.

Nierenfunktionsstörung

Eine sorgfältige Abwägung der anzuwendenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten die Möglichkeit einer erhöhten Strahlenexposition besteht.

Leberfunktionsstörung

Generell sollte bei Patienten mit verminderter Leberfunktion die zu verabreichende Aktivitätsmenge sorgfältig gewählt werden; normalerweise sollte mit der Aktivitätsmenge am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sollte mit Vorsicht erfolgen, und unter Berücksichtigung der klinischen Notwendigkeit und Einbeziehung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe erfolgen. Die bei Kindern und Jugendlichen zu verabreichenden Aktivitäten können gemäß den Empfehlungen der Dosierungskarte der *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) berechnet werden; die bei Kindern und Jugendlichen zu verabreichende Aktivität kann durch Multiplikation einer Baseline-Aktivität (für Berechnungszwecke) mit einem vom Körpergewicht abhängigen Faktor, der in der Tabelle unten aufgeführt ist, berechnet werden.

$A[\text{MBq}]_{\text{Verabreicht}} = \text{Baseline-Aktivität} \times \text{Faktor}$

Die Baseline-Aktivität bei Anwendung in der Krebsdiagnostik beträgt 63 MBq. In der Herzdiagnostik liegt die minimale bzw. maximale Baseline-Aktivität bei 42 bzw. 63 MBq für das Zwei-Tages-Protokoll für Herzaufnahmen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Beim Ein-Tages-Protokoll in der Herzdiagnostik beträgt die Baseline-Aktivität 28 MBq in Ruhe und 84 MBq unter Belastung. Die kleinstmögliche Aktivität für jede bildgebende Untersuchung ist 80 MBq.

Gewicht [kg]	Faktor	Gewicht [kg]	Faktor	Gewicht [kg]	Faktor
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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Wegen einer potenziellen Gewebeschädigung ist eine extravasale Injektion dieses radioaktiven Arzneimittels unbedingt zu vermeiden.

Zur Mehrfachentnahme.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und Anwendung des Arzneimittels

Vor der Anwendung beim Patienten muss dieses Arzneimittel rekonstituiert werden. Anweisungen zur Rekonstitution und zur Kontrolle der radiochemischen Reinheit des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 12.

Zur Vorbereitung des Patienten siehe Abschnitt 4.4.

Bildaufnahme

Herzdiagnostik

Die Akquisition sollte idealerweise 30–60 Minuten nach Injektion beginnen, um eine hepatobiliäre Ausscheidung zu ermöglichen. Eine längere Wartezeit bis zur Akquisition in Ruhe und unter Belastung nur mit Vasodilatoren kann wegen des Risikos höherer subdiaphragmatischer Technetium(^{99m}Tc)-Aktivität erforderlich sein. Es gibt keine Beweise für signifikante Änderungen der Herz-Tracer-Konzentration oder einer Redistribution, daher ist eine Akquisition bis zu 6 Stunden nach Injektion möglich. Untersuchungen können als Ein-Tages- oder Zwei-Tages-Protokoll durchgeführt werden.

Vorzugsweise sollte die tomographische Akquisition (SPECT) mit oder ohne EKG-Ausblendung (gating) durchgeführt werden.

Szintimammografie

Der optimale Zeitpunkt zur Aufnahme der Brustbilder liegt zwischen 5 und 10 Minuten nach Injektion, wobei sich die Patientin in Bauchlage mit frei hängender Brust befindet.

Das Arzneimittel ist in eine Vene in den Arm zu verabreichen, der der Brust mit der mutmaßlichen Läsion gegenüberliegt. Bei beidseitiger Erkrankung erfolgt die Injektion idealerweise in die dorsale Vene am Fuß.

Konventionelle Gammakamera

Die Patientin sollte danach so positioniert werden, dass die kontralaterale Brust hängt und eine entsprechende laterale Aufnahme dieser Brust erfolgen kann. Eine anteriore Aufnahme in Rückenlage, mit den Armen hinter dem Kopf verschränkt kann dann erfolgen.

Spezieller Detektor für die Brustdiagnostik

Bei Verwendung eines speziellen Detektors für die Brustdiagnostik muss ein passendes gerätespezifisches Protokoll eingehalten werden, um eine bestmögliche Bilddarstellung zu erreichen.

Nebenschilddrüsendiagnostik

Die Bildaufnahme der Nebenschilddrüse hängt vom gewählten Protokoll ab. Die am häufigsten verwendeten Untersuchungsmethoden sind die Subtraktionstechnik und/oder die Zweiphasen-Technik, die auch zusammen durchgeführt werden können.

Zur bildlichen Darstellung der Schilddrüse mittels Subtraktionstechnik kann entweder Natriumiodid (^{123}I) oder Natriumpertechnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) verwendet werden, da beide radioaktive Arzneimittel von funktionsfähigem Schilddrüsenewebe eingefangen werden. Dieses Bild wird von der mit Technetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-Sestamibi durchgeführten Aufnahme abgezogen, und nach der Subtraktion bleibt nur das pathologische hyperaktive Nebenschilddrüsenewebe sichtbar. Bei Verwendung von Natriumiodid (^{123}I) werden 10 bis 20 MBq oral verabreicht. Vier Stunden nach der Verabreichung können Bilder von Hals und Thorax aufgenommen werden. Nach der Bildaufnahme mit Natriumiodid (^{123}I) werden 200 bis 700 MBq Technetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-Sestamibi injiziert und 10 Minuten nach der Injektion Bilder in doppelter Akquisition mit 2 Gammaenergiepeaks (140 keV für Technetium [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] und 159 keV für Iod [^{123}I]) aufgenommen. Bei Verwendung von Natriumpertechnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) werden 40–150 MBq injiziert und 30 Minuten später Hals- und Thoraxaufnahmen angefertigt. Danach werden 200–700 MBq Technetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-Sestamibi injiziert und 10 Minuten später erfolgt eine zweite Bildaufnahme.

Bei Anwendung der Zweiphasen-Technik werden 400-700 MBq Technetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-Sestamibi injiziert und 10 Minuten später die erste Aufnahme von Hals und Mediastinum angefertigt. Nach einer *wash-out*-Phase von 1-2 Stunden werden Hals- und Mediastinumaufnahmen erneut angefertigt.

Die planaren Aufnahmen können durch Früh- oder Spätaufnahmen von SPECT oder SPECT/CT vervollständigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei der Myokardszintigrafie unter Belastung sind die allgemeinen Kontraindikationen für die Ergometrie und pharmakologische Stresstests zu berücksichtigen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzial für Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und, sofern notwendig, eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen entsprechende Arzneimittel und Ausstattung (wie z. B. Trachealtubus und Beatmungsgerät) unmittelbar verfügbar sein.

Individuelles Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die anzuwendende Aktivität darf nicht höher bemessen werden, als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da die Strahlenexposition möglicherweise erhöht ist (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen, ist eine besonders sorgfältige Indikationsstellung erforderlich (siehe Abschnitt 11).

Vorbereitung des Patienten

Vor Beginn der Untersuchung müssen die Patienten ausreichend hydriert sein. In den ersten Stunden nach der Untersuchung sind die Patienten dazu anzuhalten, so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenbelastung zu vermindern.

Herzdiagnostik

Wenn möglich sollte der Patient mindestens 4 Stunden vor der Untersuchung nichts mehr essen. Es wird empfohlen, dass der Patient nach jeder Injektion und vor der Akquisition eine leichte, fetthaltige Mahlzeit zu sich nimmt oder 1 bis 2 Gläser Milch trinkt. Dadurch wird die hepatobiliäre Ausscheidung von Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi beschleunigt, sodass die Aufnahme eine verminderte Radioaktivität in der Leber aufweist.

Auswertung der mit Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi erzeugten Bilder

Auswertung der Szintimammografie

Mit der Szintimammographie werden möglicherweise nicht alle Brustläsionen mit einem Durchmesser von weniger als 1 cm Durchmesser entdeckt, da die Sensitivität von Technetium (^{99m}Tc)-Sestamibi für die Erkennung dieser Läsionen relativ gering ist. Ein negativer Befund insbesondere bei solch kleinen Läsionen schließt eine Brustkrebserkrankung nicht aus.

Nach der Untersuchung

Der enge Kontakt mit Kleinkindern und schwangeren Frauen sollte in den ersten 24 Stunden nach der Injektion vermieden werden.

Besondere Warnhinweise

Bei der Myokardszintigrafie unter Belastung sind die allgemeinen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen für die Ergometrie und pharmakologische Stresstests zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h., es ist im Wesentlichen "natriumfrei".

Hinweise zur Vermeidung von Gefahren für die Umwelt siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kardiale Medikation

Arzneimittel, die die Myokardfunktion und/oder die Durchblutung beeinflussen, können in der Diagnose der koronaren Herzkrankheit zu falsch negativen Ergebnissen führen. Insbesondere Betablocker und Calcium-Antagonisten vermindern den Sauerstoffverbrauch und beeinflussen folglich auch die Perfusion; Betablocker hemmen außerdem die Steigerung der Herzfrequenz und den Blutdruckanstieg bei Belastung. Aus diesem Grunde ist die Begleitmedikation bei der Interpretation der Ergebnisse szintigraphischer Untersuchungen zu berücksichtigen. Die Empfehlungen der jeweiligen Richtlinien zu ergometrischen oder pharmakologischen Stresstests sind einzuhalten.

Protonenpumpenhemmer

Es hat sich gezeigt, dass die Anwendung von Protonenpumpenhemmern signifikant mit einer Magenwandaufnahme assoziiert ist. Ihre Nähe zur inferioren Myokardwand kann entweder zu falsch-

negativen oder falsch-positiven Befunden und damit zu einer ungenauen Diagnose führen. Eine Karenzzeit von mindestens 3 Tagen wird empfohlen.

Iodhaltige Präparate

Bei Verwendung der Subtraktionstechnik zur bildlichen Darstellung des hyperaktiven Nebenschilddrüsengewebes führt eine kürzlich erfolgte Anwendung von iodhaltigen radiologischen Kontrastmitteln, Arzneimitteln zur Behandlung einer Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion oder verschiedenen anderen Arzneimitteln wahrscheinlich zu einer verminderten Qualität der Schilddrüsenaufnahmen oder macht die Subtraktion sogar unmöglich. Eine vollständige Auflistung der möglicherweise in Wechselwirkung tretenden Arzneimittel ist in den Fachinformationen von Natriumiodid (^{123}I) oder Natriumpertechnetat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) zu finden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels bei einer Frau im gebärfähigen Alter vorgesehen ist, ist es wichtig festzustellen, ob sie schwanger ist oder nicht. Jede Frau, deren Periode ausgeblieben ist, sollte als schwanger gelten, solange das Gegenteil nicht erwiesen ist. Bestehen Zweifel über eine mögliche Schwangerschaft (wenn bei einer Frau die Periode ausgeblieben ist, bei sehr unregelmäßigem Menstruationszyklus usw.) sollten der Patientin (sofern vorhanden) andere Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden, angeboten werden.

Schwangerschaft

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren bedeuten auch eine Strahlenbelastung für die Föten. Daher dürfen nur unbedingt erforderliche Untersuchungen während der Schwangerschaft durchgeführt werden, wenn der zu erwartende Nutzen bei weitem das Risiko für Mutter und Kind übersteigt.

Stillzeit

Vor Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an Stillende sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, die Anwendung des Radionuklids auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen zu verschieben, und geprüft werden, ob vor dem Hintergrund der Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde. Falls die Anwendung notwendig ist, sollte das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Der enge Kontakt mit Kleinkindern sollte in den ersten 24 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Technescan Sestamibi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Sehr selten ($< 1/10\ 000$),
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wie Dyspnoe, Hypotonie, Bradykardie, Asthenie und Erbrechen (im Allgemeinen innerhalb von zwei Stunden nach der Anwendung), Angioödem. Andere Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Haut- und Schleimhautreaktionen mit Exanthenen [Pruritus, Urtikaria, Ödeme], Vasodilatation).

Sehr selten: Andere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei prädisponierten Patienten beschrieben.

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Selten: Krampfanfälle (kurz nach der Anwendung), Synkope.

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Brustschmerzen/Angina pectoris, EKG-Veränderungen

Selten: Arrhythmien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit

Selten: Abdominale Schmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, verminderte Empfindung von Berührungsreizen (Hypästhesie) und Missempfindungen (Parästhesie), Flushing

Nicht bekannt: Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Direkt nach der Injektion ist häufig mit einem metallischen und bitteren Geschmack, z. T. mit Mundtrockenheit und einer Störung des Geruchssinns verbunden, zu rechnen.

Selten: Fieber, Müdigkeit, Schwindelgefühl, vorübergehende arthrits-ähnliche Schmerzen, Dyspepsie.

Andere Erkrankungen:

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis bei Verabreichung der maximal empfohlenen Aktivität von 2000 MBq (500 in Ruhe und 1500 MBq unter Belastung) für ein Ein-Tages-Protokoll 16,4 mSv beträgt, ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen voraussichtlich gering.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, Abteilung Vigilanz, Avenue Galilée - Galileelaan 5/03, 1210 BRÜSSEL ; Site internet: www.notifierunefetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85/87 ; e-mail: crpv@chru-nancy.fr oder

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273

Luxembourg-Hamm ; Tél.: (+352) 2478 5592 ; e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung der Strahlendosis mit Technetium (^{99m}Tc)-Sestamibi sollte die aufgenommene Dosis, sofern möglich, durch häufiges Wasserlassen bzw. durch Abführmaßnahmen reduziert werden. So wird das Radionuklid schneller aus dem Körper ausgeschieden. Es kann hilfreich sein, die verabreichte effektive Strahlendosis zu schätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

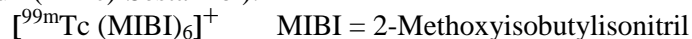
Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, (^{99m}Tc)Technetium Komponenten, ATC-Code: V09GA01.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den für diagnostische Untersuchungen verwendeten chemischen Konzentrationen scheint Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi-Lösung keine pharmakodynamischen Wirkungen zu entfalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Rekonstitution mit Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Injektionslösung entsteht der folgende Komplex (Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi):



Bioverteilung

Die Verteilung von Technetium (^{99m}Tc)-Sestamibi aus dem Blut in das Gewebe erfolgt rasch: 5 Minuten nach Injektion sind nur noch ca. 8% der injizierten Dosis im Blutpool verblieben. Bei physiologischer Verteilung ist eine Konzentration von Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi *in vivo* in mehreren Organen eindeutig nachweisbar. Insbesondere findet eine normale Tracer-Aufnahme in Speicheldrüsen, Schilddrüse, Myokard, Leber, Gallenblase, Dünn- und Dickdarm, Nieren, Blase, Plexus choroideus und Skelettmuskeln sowie gelegentlich in den Brustwarzen statt. Eine schwache homogene Anreicherung in Brust und Achselhöhle ist normal.

Perfusionsszintigrafie des Myokards

Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi ist ein kationischer Komplex, der passiv durch die Kapillar- und Zellmembran diffundiert. Innerhalb der Zelle befindet es sich in den Mitochondrien, von denen es eingefangen wird. Die Retention basiert auf intakten Mitochondrien, was die Funktionsfähigkeit der Myozyten widerspiegelt. Nach intravenöser Injektion erfolgt die Verteilung des Arzneimittels im Myokard entsprechend der myokardialen Perfusion und Funktionsfähigkeit. Die myokardiale Aufnahme ist abhängig vom koronaren Blutfluss und beträgt ca. 1,5% der injizierten Dosis unter Stressbedingungen und ca. 1,2% in Ruhe. Irreversibel geschädigte Zellen nehmen Technetium (^{99m}Tc)-Sestamibi jedoch nicht auf. Hypoxie reduziert das Ausmaß der myokardialen Extraktion. Eine Redistribution findet nur in sehr geringem Maße statt. Daher sind für Untersuchungen in Ruhe und unter Belastung separate Injektionen erforderlich.

Szintimammografie

Die Anreicherung von Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi im Gewebe hängt primär von der Vaskularisierung ab, die im Tumorgewebe generell erhöht ist. Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi sammelt sich in verschiedenen Neoplasmen an, am stärksten in den Mitochondrien. Die Anreicherung hängt mit dem erhöhten energieabhängigen Metabolismus und der stärkeren Zellproliferation zusammen. Bei Überexpression von Multidrug-Resistance-Proteinen ist die zelluläre Anreicherung vermindert.

Darstellung von hyperaktivem Nebenschilddrüsengewebe

Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi ist sowohl in Nebenschilddrüsengewebe als auch in funktionsfähigem Schilddrüsengewebe zu finden, der *Wash-Out* aus gesundem Schilddrüsengewebe erfolgt aber normalerweise schneller als aus krankhaft verändertem Nebenschilddrüsengewebe.

Elimination

Die Elimination von Technetium (^{99m}Tc)-Sestamibi erfolgt vorwiegend über die Nieren und das hepatobiliäre System. Die Aktivität von Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi aus der Gallenblase befindet sich eine Stunde nach der Injektion im Darm. Ungefähr 27% der injizierten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden renal ausgeschieden, ungefähr 33% werden innerhalb von 48 Stunden über die Faeces ausgeschieden. Die Pharmakokinetik wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht charakterisiert.

Halbwertszeit

Die biologische Halbwertszeit von Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi im Myokard beträgt in Ruhe und unter Belastung etwa 7 Stunden. Die effektive Halbwertszeit (berücksichtigt biologische und physikalische Halbwertszeit) beträgt etwa 3 Stunden für das Herz und ungefähr 30 Minuten für die Leber.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In akuten intravenösen Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Hunden war die niedrigste Dosis des rekonstituierten Sestamibi-Kits, die zum Tod führte, 7 mg/kg (angegeben als Cu (MIBI)₄ BF₄-Gehalt) bei weiblichen Ratten. Dies entspricht der 500-fachen Menge der maximalen Dosis für einen Erwachsenen (MHD, Maximal Human Dose) von 70 kg, die 0,014 mg/kg beträgt. Das rekonstituierte Sestamibi-Kit verursachte in Dosen von 0,42 mg/kg (30-fache MHD) bzw. 0,07 mg/kg (5-fache MHD) über 28 Tage weder bei Ratten noch bei Hunden behandlungsbedingte Effekte. Erste toxische Erscheinungen nach wiederholter Applikation zeigten sich erst bei der Verabreichung der 150-fachen Menge der täglichen Dosis über 28 Tage.

Die extravasale Verabreichung führte im Tierversuch an der Applikationsstelle zu akuten Entzündungen mit Ödem und Hämorrhagie.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

Cu (MIBI)₄ BF₄ zeigte im *Ames*-, *CHO/HPRT*- und *Schwesterchromatidaustauschtest* keine Genotoxizität. Bei zytotoxischen Konzentrationen wurde im in-vitro-Test an Humanlymphozyten eine Zunahme der Chromosomenmutationen beobachtet. Im Maus-Mikronukleus-Test in vivo wurde bei 9 mg/kg keine genotoxische Aktivität beobachtet.

Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potentials des radiopharmazeutischen Kits wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zinnchlorid-Dihydrat

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat

Natriumcitrat
Mannitol
Salzsäure (zur pH-Anpassung)
Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Radiomarkierung: 10 Stunden. Nach Radiomarkierung nicht über 25°C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Radiomarkierung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung des radioaktiven Arzneimittels muss in Übereinstimmung mit den geltenden nationalen Vorschriften für radioaktive Materialien erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Mehrdosenbehältnis aus Borosilikatglas Typ 1 (Ph. Eur.) mit Chlorobutylgummistopfen.
Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür vorgesehenen klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Empfang, Aufbewahrung, Handhabung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel müssen so hergestellt werden, dass sowohl die Strahlenschutzbestimmungen als auch die pharmazeutischen Qualitätsanforderungen eingehalten werden. Geeignete aseptische Vorkehrungen müssen getroffen werden

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur für die Zubereitung von Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi bestimmt und darf dem Patienten ohne vorherige Zubereitung nicht direkt verabreicht werden.

Anleitungen zur provisorischen Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 12.

Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Zubereitung die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt ist.

Die Anwendung muss so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenbelastung für die Anwender möglichst gering gehalten wird. Eine entsprechende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits ist vor der provisorischen Zubereitung nicht radioaktiv. Sobald jedoch Natriumpertechetat (^{99m}Tc) hinzugefügt wird, muss eine entsprechende Abschirmung der fertigen Lösung gewährleistet sein.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt ein Risiko für andere Personen durch die externe Strahlenbelastung oder Kontamination durch verschütteten Urin, Erbrochenes oder andere biologische Flüssigkeiten dar. Vorkehrungen zum Strahlenschutz müssen daher entsprechend den nationalen Anforderungen getroffen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Netherlands B.V., Westerduinweg 3, 1755 LE PETTEN, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

BE325376

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24/07/2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08/05/2013

10. STAND DER INFORMATION

06/2021

Datum der Genehmigung: 06/2021

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wird mittels eines ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) Generators produziert und zerfällt unter Emission von γ -Strahlung mit einer mittleren Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von ca. 6,02 Stunden zu [^{99}Tc]Technetium, das hinsichtlich seiner langen Halbwertszeit von $2,13 \times 10^5$ Jahren quasi als stabil angesehen werden kann.

Die unten aufgeführten Daten zur Strahlenexposition stammen aus der ICRP-Veröffentlichung 80 und basieren auf folgender Annahme: Nach intravenöser Injektion erfolgt eine schnelle Verteilung der Substanz aus dem Blut und sie wird hauptsächlich von Muskelgewebe (einschließlich Herz), Leber und Nieren, ein geringerer Anteil auch von Speicheldrüsen und Schilddrüse, aufgenommen. Wenn die Substanz in Verbindung mit einem Belastungstest injiziert wird, erfolgt eine vermehrte Aufnahme in Herz- und Skelettmuskeln, mit einer entsprechend geringeren Aufnahme in alle anderen Organe und Gewebe. Die Substanz wird über die Leber und die Nieren im Mengenverhältnis 75% und 25% ausgeschieden.

Organ	Absorbierte Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität (mGy/MBq) (Ruhender Patient)				
	Erwachsene	15-Jährige	10-Jährige	5-Jährige	1-Jährige
Nebennieren	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Blase	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Knochenoberflächen	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Gehirn	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027

Organ	Absorbierte Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität (mGy/MBq) (Ruhender Patient)				
	Erwachsene	15-Jährige	10-Jährige	5-Jährige	1-Jährige
Brust	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Gallenblase	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Gastrointestinaltrakt					
Magen	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Dünndarm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Dickdarm	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
(oberer Anteil)	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
(unterer Anteil)	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Herz	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Nieren	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Leber	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Lungen	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muskeln	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Oesophagus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovarien	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pankreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Rotes Knochenmark	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Speicheldrüsen	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Haut	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Milz	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Hoden	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Schilddrüse	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Uterus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Restliche Organe	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organ	Absorbierte Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität (mGy/MBq) (Belastung)				
	Erwachsene	15-Jährige	10-Jährige	5-Jährige	1-Jährige
Nebennieren	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Blase	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Knochenoberfläche					
n	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Gehirn	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Brust	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Gallenblase	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Gastrointestinaltrakt					
Magen	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Dünndarm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Dickdarm	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
(oberer Anteil)	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
(unterer Anteil)	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Herz	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035

Organ	Absorbierte Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität (mGy/MBq) (Belastung)				
	Erwachsene	15-Jährige	10-Jährige	5-Jährige	1-Jährige
Nieren	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Leber	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Lungen	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muskeln	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Oesophagus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovarien	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pankreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rotes Knochenmark	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Speicheldrüsen	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Haut	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Milz	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Hoden	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Schilddrüse	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Uterus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Restliche Organe	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Die effektive Dosis basiert auf der Annahme, dass bei Erwachsenen alle 3,5 Stunden die Blase entleert wird.

Herzdiagnostik

Die effektive Dosis, die sich durch Anwendung einer maximal empfohlenen Aktivität von 2000 MBq Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg ergibt, liegt bei etwa 16,4 mSv bei Umsetzung des Ein-Tages-Protokolls mit der Verabreichung von 500 MBq in Ruhe und 1500 MBq unter Belastung.

Bei einer verabreichten Aktivität von 2000 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Herz 14 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Gallenblase, Nieren und oberer Dickdarm liegen bei 69, 57 bzw. 46,5 mGy.

Die effektive Dosis, die sich durch Anwendung einer maximal empfohlenen Aktivität von 1800 MBq (900 MBq in Ruhe und 900 MBq unter Belastung) Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg ergibt, liegt bei etwa 15,2 mSv für ein Zwei-Tages-Protokoll.

Bei einer verabreichten Aktivität von 1800 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Herz 12,2 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Gallenblase, Nieren und oberer Dickdarm liegen bei 64,8, 55,8 bzw. 44,1 mGy.

Szintimammographie

Die effektive Dosis, die sich durch Anwendung einer maximal empfohlenen Aktivität von 1000 MBq Technetium(^{99m}Tc)-Sestamibi bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg ergibt, liegt bei etwa 9 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 1000 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Brust 3,8 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Gallenblase, Nieren und oberer Dickdarm liegen bei 39, 36 bzw. 27 mGy.

Nebenschilddrüsenzintigraphie

Die effektive Dosis, die sich durch Anwendung einer maximal empfohlenen Aktivität von 700 MBq Technetium (^{99m}Tc)-Sestamibi bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg ergibt, liegt bei etwa 6,3 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 700 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Schilddrüse 3,7 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Gallenblase, Nieren und oberer Dickdarm liegen bei 27,3, 25,2 bzw. 18,9 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Das Aufziehen des Arzneimittels muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen erst nach Desinfektion des Stopfens geöffnet werden; die Lösung muss mit einer Einmalspritze mit einer geeigneten Schutzabschirmung und einer sterilen Einmalnadel über den Stopfen oder unter Verwendung eines zugelassenen automatischen Applikationssystems entnommen werden.

Wenn die Durchstechflasche beschädigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Anleitungen zur Herstellung von Technetium (^{99m}Tc) Sestamibi:

Die Zubereitung von Technetium (^{99m}Tc) Sestamibi aus dem Technescan Sestamibi Kit erfolgt aseptisch nach folgender Methode. Die Erhitzung des Präparats kann entweder in einem Wasserbad oder in einem Heizblock erfolgen. Beide Methoden werden nachfolgend beschrieben:

Art der Zubereitung

Kochverfahren:

1. Während der Zubereitung müssen wasserfeste Handschuhe getragen werden, Die Flip-off Kappe von der Technescan Sestamibi Durchstechflasche entfernen und den Deckel der Durchstechflasche durch Abreiben mit Alkohol desinfizieren,
2. Die Durchstechflasche in einen geeigneten Abschirmschutzbehälter setzen, der mit Datum und Uhrzeit der Zubereitung, Volumen und Aktivität beschriftet ist,
3. Mit einer sterilen, abgeschirmten Spritze 1 bis 3 ml aseptisch zusatzfreie, sterile und pyrogenfreie Natrium (^{99m}Tc)pertechnetat Lösung – max, 11,1 GBq in 1 bis 3 ml – aufziehen, Nicht mehr als 3 ml Natrium (^{99m}Tc)pertechnetat Lösung für die maximale Aktivität von 11,1 GBq verwenden,
4. Aseptisch Natrium (^{99m}Tc)pertechnetat Lösung im Durchstechflasche im Abschirmschutzbehälter zufügen, Ohne die Nadel wieder herauszuziehen, zum Druckausgleich ein gleiches Volumen Luft entnehmen,
5. Die Durchstechflasche mittels 5 – 10 schneller Auf- und Abwärtsbewegungen kräftig schütteln,
6. Die Durchstechflasche aus dem Abschirmschutzbehälter entfernen und aufrecht in ein geeignetes, abgeschirmtes, kochendes Wasserbad stellen, ohne den Boden des Wasserbades zu berühren, Die Kochzeit beträgt 10 Minuten, Das Wasserbad must abgeschirmt sind, Die Zeit für die 10 Minuten wird genommen, sobald das Wasser wieder anfängt zu kochen, Hinweis: Während des Erhitzens muss die Durchstechflasche aufrecht stehen, Ein Wasserbad verwenden, bei dem der Stopfen aus dem Wasser herausragt.
7. Die abgeschirmte Durchstechflasche aus dem Wasserbad nehmen und für 15 Minuten zum Abkühlen stehen lassen,
8. Vor der Anwendung der Lösung visuell auf Partikelfreiheit und Verfärbungen prüfen,
9. Wenn nötig, ist eine Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung möglich
10. Unter aseptischen Bedingungen mit einer abgeschirmten sterile Spritze aufbereitete Lösung entnehmen, Die Lösung innerhalb von zehn (10) Stunden nach Zubereitung verwenden,
11. Die radiochemische Reinheit ist vor der Verabreichung an der Patient nach der Radio-Dünnschichtchromatographischen Methode (Radio DC-Methode), wie nachfolgend beschrieben, zu prüfen,

Heizblockverfahren:

- 1 Während der Zubereitung müssen wasserfeste Handschuhe getragen werden. Die Plastikkappe von der Technescan Sestamibi Durchstechflasche entfernen und den Deckel der Durchstechflasche durch Abreiben mit Alkohol desinfizieren.
- 2 Die Durchstechflasche in einen geeigneten Abschirmschutzbehälter setzen, der mit Datum und Uhrzeit der Zubereitung, Volumen und Aktivität beschriftet ist.
- 3 Mit einer sterilen, abgeschirmten Spritze aseptisch zusatzfreie, sterile und pyrogenfreie Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)lösung – max. 11,1 GBq in etwa 3 ml aufziehen. Für die maximale Aktivität von 11,1 GBq nicht mehr als 3 ml Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)lösung verwenden.
- 4 Aseptisch Natriumpertechnetat (^{99m}Tc)lösung im Abschirmschutzbehälter der Durchstechflasche zufügen. Ohne die Nadel wieder herauszuziehen, zum Druckausgleich ein gleiches Volumen Luft entnehmen.
- 5 Die Durchstechflasche mittels 5 – 10 schneller Auf- und Abwärtsbewegungen kräftig schütteln.
- 6 Die Durchstechflasche in den auf 120°C vorgeheizten Heizblock stellen und 10 Minuten inkubieren. Der Heizblock sollte der Größe der Durchstechflasche angepasst werden, um einen korrekten Hitzetransfer vom Heizgerät zum Inhalt der Durchstechflasche zu gewährleisten.
- 7 Die Durchstechflasche aus dem Heizblock nehmen und auf Raumtemperatur abkühlen lassen.
- 8 Vor der Anwendung visuell auf Partikelfreiheit und Verfärbungen prüfen.
- 9 Wenn nötig, ist eine Verdünnung mit 0,9% iger Kochsalzlösung möglich.
- 10 Unter aseptischen Bedingungen mit einer abgeschirmten Spritze aufbereitete Lösung entnehmen. Die Lösung innerhalb von zehn (10) Stunden nach Zubereitung verwenden.
- 11 Die radiochemische Reinheit ist vor der Verabreichung nach der radio-dünnschichtchromatographischen Methode (Radio TLC-Methode), wie nachfolgend beschrieben, zu prüfen.

Hinweis: Die Gefahr des Zerbrechens oder einer signifikanten Kontamination besteht immer, wenn Durchstechflaschen mit radioaktivem Material erhitzt werden.

Qualitätskontrolle

Radio-DC Methode zur quantitativen Bestimmung von Technetium (^{99m}Tc) Sestamibi

1. Material

- 1.1. Baker-Flex-Aluminiumoxidplatten, # 1 B-F, vorgeschritten auf 2,5 cm x 7,5 cm,
- 1.2. Ethanol > 95 %
- 1.3. Capintec, oder ein gleichwertiges Instrument zur Radioaktivitätsmessung im Bereich von 0,7 – 11,1 GBq,
- 1.4. 1 ml Spritze mit Kanüle der Größe 22-26 G,
- 1.5. Eine kleine Entwicklungskammer mit Abdeckung (ca, 100 ml Becherglas verschlossen mit Parafilm[®] ist ausreichend),

2. Methode

- 2.1. Genügend Ethanol in die Entwicklungskammer (Becherglas) füllen, um eine Höhe von 3-4 mm Lösungsmittel zu erhalten, Die Entwicklungskammer (Becherglas) mit Parafilm[®] verschließen und ca, 10 Minuten beiseite stellen, damit eine Kammersättigung eintritt,
- 2.2. Mit Hilfe einer 1 ml Spritze und einer Kanüle der Größe 22 – 26 G einen Tropfen Ethanol auf die Aluminiumoxid DC-Platte aufbringen, 1,5 cm vom Boden, **Der Ethanol tropfen darf nicht trocknen,**
- 2.3. Auf den Ethanol tropfen ein Tropfen Lösung aus der Kit aufbringen, Den Tropfen **ohne Erhitzen** trocknen lassen,
- 2.4. Das Lösungsmittel sich über eine Distanz von 5,0 cm entwickeln lassen,
- 2.5. Die Platte in einem Abstand von 4,0 cm vom Boden abschneiden und jedes Teil einer Radioaktivitätsmessung unterziehen,
- 2.6. Die radiochemische Reinheit (in %) wird wie folgt berechnet:

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{Technetium-Sestamibi} = (\text{Aktivität des oberen Teils}) / (\text{Aktivität beider Teile}) \times 100$$
- 2.7. Die radiochemische Reinheit muss ≥ 94 % Technetium (^{99m}Tc) Sestamibi betragen, ansonsten ist die Zubereitung zu verwerfen,

Hinweis: Kein Material verwenden, wenn die radiochemische Reinheit unter 94% liegt.