

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 een 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 coronairlijden (angina pectoris en myocardinfarct).
- Bepaling van de globale ventrikelfunctie
First-pass-techniek ter bepaling van de ejectionfracatie en/of door het ECG getriggerd, ECG-gated SPECT voor de evaluatie van de linker ventriculaire ejectionfracatie, ejectionvolumes 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

- Tweedaags protocol: 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 tweedaags protocol 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 persistent verminderde myocardopname.

Bepaling van globale ventrikelfunctie

600 - 800 MBq als bolusinjectie.

Scintimammografie

700 - 1000 MBq als bolusinjectie meestal in de arm aan tegenovergestelde zijde van de laesie.

Lokalisatie van hyperfunctionerend bijnierweefsel

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 eindagsprotocol 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 op hogere subdiafragmatische technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-activiteit. Er zijn geen significante veranderingen in concentratie of herdistributie van myocardtracering aangetoond, daarom kan de scan worden uitgevoerd tot 6 uur na de injectie. De test kan worden uitgevoerd met een eindagsprotocol of een tweedaags protocol.

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

11 APP 4376 Netherlands SPC 03082021

De patiënt dient dan van houding te veranderen, zodat de andere 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 dubbelefasetechniek 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-out” periode 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 overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties

Als overgevoeligheidsreacties 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).

Vorbereiden 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 mogen patiënten voorafgaand aan het onderzoek minimaal vier uur niet eten en niet drinken. 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 vals-negatieve resultaten veroorzaken bij de diagnose van coronaire vaataandoeningen. In het bijzonder 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 lagere myocardiale wand kan leiden tot vals-negatieve of vals-positieve bevindingen, en dus tot een onnauwkeurige diagnose. Een wachttijd van tenminste 3 dagen wordt aanbevolen.

Jodiumhoudende 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 interactie verzorgen, raadpleegt u de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van natriumjodide (^{123}I) of natriumpertechneetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

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 technieken met radionucliden worden toegepast, 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, gezien de in de moedermelk uitgescheiden hoeveelheid radioactiviteit, 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 zuigelingen 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 gevoelige 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.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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 via het nationale meldsysteem:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

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, 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):



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 choroidale 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 inspanning 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.

$\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ 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(II)chloridedihydraat
Cysteïnehydrochloridemonohydraat
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 landelijke regelgeving voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen, injectieflacons voor meervoudig gebruik 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 landelijk geldende 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
11 APP 4376 Netherlands SPC 03082021

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 35162

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2009

Datum van laatste verlenging: 24 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 23 juni 2021

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd met behulp van een ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator en vervalst, 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 aannames: Na intraveneuze injectie wordt de stof snel uit het bloed geklaard en wordt hij 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 verband met 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)				
	Volwassenen	15-jarigen	10-jarigen	5-jarigen	1-jarigen
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	0,015
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

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq) (proefpersoon in rust)				
	Volwassenen	15-jarigen	10-jarigen	5-jarigen	1-jarigen
Longen	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Spiere	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Oesofagus	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)				
	Volwassenen	15-jarigen	10-jarigen	5-jarigen	1-jarigen
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
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
Spiere	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Oesofagus	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

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq) (inspanning)				
	Volwassenen	15-jarigen	10-jarigen	5-jarigen	1-jarigen
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 tweedaags protocol 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:

Bereidingsmethode

Kookprocedure:

- 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 (loodpot), 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 krachtig, 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 blijft.
- 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 materiaal 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 (loodpot), 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 krachtig, met ongeveer 5 tot 10 snelle op-en-neer-bewegingen.
- 6 Plaats de injectieflacon in het op 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 materiaal 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 Capintex, 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 $\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ Sestamibi}$ 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%.