

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Technescan Sestamibi 1 mg valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektiopullo sisältää 1 mg [Tetrakis (2-metoksi-2-metyylipropyyli-1 isosyanidi)kupari(I)] -tetrafluoroboraattia.

Radionuklidi ei sisälly valmisteyhdistelmään.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. Kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen pelletti tai jauhe.

Saataaan käyttövalmiiksi natriumperteknetaatti Tc-99m -injektioneesteellä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön aikuisille. Pediatriset potilaat, ks. kohta 4.2.

Kun valmiste on isotooppileimattu natriumperteknetaatti Tc-99m -liuoksella, saatua teknetium (Tc-99m) sestamibi -liuosta käytetään seuraaviin käyttötarkoituksiin:

- Sydänlihaksen perfuusiotutkimus rasisusskintigrafialla
Sepelvaltimotaudin tunnistaminen ja paikallistaminen (angina pectoris ja sydäninfarkti)
- Yleisen kammio toiminnan arviointi
Ensikiertotekniikka ejektiofraktion määrittämisessä ja/tai EKG:n laukaisema portitettu SPECT-kuvaus vasemman kammion ejektiofraktion, tilavuuden ja seinämäliikkeen arvioinnissa.
- Skintimammografia epäillyn rintasyövän tunnistamisessa, kun mammografia ei ole yksiselitteinen tai on riittämätön tai epäselvä.
- Liikatoimivan lisäkilpirauhaskudoksen paikallistaminen potilailla, joilla on uusiutuva tai jatkuva primaarinen tai sekundaarinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta, ja potilailla, joilla on primaarinen lisäkilpirauhasen liikatoiminta ja joille on suunniteltu lisäkilpirauhasen leikkaus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Annostus voi vaihdella riippuen gammakameran ominaisuuksista ja käyttövalmiiksi saattamisen tavasta. Paikalliset diagnostiikan viitetasot ylittävien radioaktiivisuuksien injektointi on perusteltava.

Suosittelut radioaktiivisuusalueet laskimonsisäiseen antoon ovat aikuiselle keskivertopotilaalle (70 kg):

Vähentyneen koronaariperfuusion ja sydäninfarktin diagnostiikka

400–900 MBq

Iskeemisen sydänsairauden diagnostiikassa suositeltava radioaktiivisuusalue eurooppalaisen toimenpideohjeistuksen mukaan:

- kahden päivän protokolla: 600-900 MBq/tutkimus
- yhden päivän protokolla: 400-500 MBq ensimmäisessä injektiossa, kolminkertainen annos toisessa injektiossa.

Injektion kokonaisannos ei saa ylittää yhden päivän protokollassa 2 000 MBq ja kahden päivän protokollassa 1 800 MBq. Yhden päivän protokollassa kaksi injeksiota (rasitus ja lepo) annetaan vähintään kahden tunnin kuluttua toisistaan, mutta niiden järjestyksellä ei ole väliä. Rasitusinjektion jälkeen rasitusta jatketaan vielä yhden lisäminuutin ajan (mikäli mahdollista).

Sydäninfarktin diagnostiikkaan yksi lepoinjektio on yleensä riittävä.

Iskeemisen sydänsairauden diagnostiikkaan tarvitaan kaksi injeksiota (rasitus ja lepo), jotta erotetaan ohimenevästi alentunut sydänkertymä pysyvästi alentuneesta.

Yleisen kammiotoiminnan arviointi

600 – 800 MBq bolus-injektiona.

Skintimammografia:

700–1000 MBq bolus-injektiona yleensä leesio vastakkaiseen käsivarteen.

Liikatoimivan lisäksi pirauhasen paikallistaminen

200–700 MBq bolus-injektiona. Tyypillinen radioaktiivisuus on 500-700 MBq.

Annostus voi vaihdella riippuen gammakameran ominaisuuksista ja käyttövalmiiksi saattamisen tavasta.

Paikalliset diagnostistikan viitetasot ylittävien radioaktiivisuuksien injektointi on perusteltava.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettavan radioaktiivisuuden määrä on harkittava erityisen huolellisesti, sillä nämä potilaat saattavat altistua tavallista korkeammalle säteilylle.

Maksan vajaatoiminta

Yleisesti ottaen maksan vajaatoiminnan yhteydessä radioaktiivisuus on valittava erityisen huolellisesti aloittamalla tavallisesti annosalueen matalammasta päästä.

Pediatriset potilaat

Käyttöä lapsilla ja nuorilla on harkittava huolellisesti perustuen kliinisiin tarpeisiin ja riski/hyöty-suhteen arviointiin tässä potilasryhmässä. Lapsille ja nuorille annettavat radioaktiivisuuspitoisuudet voidaan laskea Euroopan isotooppilääketieteen yhdistyksen (EANM) pediatristen potilaiden annostuskortin suositusten mukaan; lapsille ja nuorille annettavat radioaktiivisuuspitoisuudet voidaan laskea kertomalla lähtötason aktiivisuus (mitattu laskentaa varten) alla olevassa taulukossa annetuilla painoilla vastaavilla kertoimilla.

Annos A[MBq] = lähtötason aktiivisuus × kerroin

Lähtötason aktiivisuus on 63 MBq syöpähakuisena aineena. Sydämen kuvantamisessa lähtötason minimiaktiivisuus on 42 MBq ja maksimiaktiivisuus 63 MBq kahden päivän protokollassa sekä levossa että rasituksessa. Yhden päivän sydämen kuvantamisen protokollassa lähtötason aktiivisuus on 28 MBq levossa ja 84 MBq rasituksessa. Minimaktiivisuus kaikissa kuvantamistutkimuksissa on 80 MBq.

Paino [kg]	Kerroin	Paino [kg]	Kerroin	Paino [kg]	Kerroin
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Antotapa

Laskimoon.

Tämän radioaktiivisen tuotteen ekstravasaalista pistämistä on ehdottomasti vältettävä, koska se voi aiheuttaa mahdollisen kudosaaurion.

Monikertakäyttöinen.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttövalmiiksi ennen sen antamista potilaaseen. Tietoja radioaktiivisen lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ja sen radiokemiallisen puhtauden tarkastamisesta ennen antoa, ks. kohta 12.

Potilaan valmistelu toimenpiteeseen, ks. kohta 4.4.

Kuvan ottaminen

Sydämen kuvantaminen

Kuvaus tulee aloittaa noin 30-60 minuutin kuluttua injektioista, jotta ainetta on riittävästi ehtinyt poistua maksan ja sappiteiden kautta. Pidempi väli voi olla tarpeen lepokuvissa ja rasituskuvissa pelkkien vasodilataattorien kanssa suuremman supradiafragmaattisen teknetiumin (Tc-99m) radioaktiivisuuden riskin vuoksi. Koska merkkiaineen pitoisuuden sydänlihaksessa ei ole havaittu merkittävästi muuttuvan tai jakautuvan uudelleen, kuvaus on mahdollista aina kuuteen tuntiin asti injektio antamisesta. Tutkimus voidaan tehdä yhden päivän tai kahden päivän protokollalla.

Suoritetaan mieluiten tomografinen kuvaus joko EKG-ohjauksessa (nk. portitus) tai ilman sitä.

Skintimammografia

Rintojen kuvaus aloitetaan mieluiten 5-10 minuutin kuluttua injektioista potilaan maassa vatsallaan rinnan riippuessa vapaasti.

Valmiste annetaan laskimoon siinä käsivarressa, joka on vastakkainen epäiltyyn rintakasvaimeen nähden. Jos epäillään bilateraalista sairautta, injektio annetaan mieluiten jalan dorsaaliseen laskimoon.

Tavanomainen gammakamera

Potilas asetetaan sitten uuteen asentoon niin, että toinen rinta riippuu vapaasti, ja lateraalikuva otetaan

samalla tavalla. Sen jälkeen potilas voi asettua selälleen makuulle kädet pään takana ja kuva otetaan edestä päin.

Erityisesti rintojen kuvaukseen tarkoitettu detektori

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

Lisäkilpirauhasen kuvantaminen

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

Vähennysmenetelmässä voidaan käyttää joko natriumjodidia (^{123}I) tai natriumperteknetaattia (Tc-99m) kilpirauhasen kuvantamiseen, koska nämä radioaktiiviset aineet sitoutuvat toimivaan kilpirauhas kudokseen. Tämä kuva vähennetään teknetium (Tc-99m) sestamibi -kuvasta, ja patologinen liikatoimiva lisäkilpirauhaskudos pysyy näkyvässä vähennyksen jälkeen. Käytettäessä natriumjodidia (^{123}I) sitä annetaan suun kautta 10-20 MBq. Kaula- ja thoraxkuvat otetaan neljän tunnin kuluttua natriumjodidin antamisen jälkeen. Natriumjodidi (^{123}I) -kuvien ottamisen jälkeen injisoidaan 200-700 MBq teknetium (Tc 99m) sestamibi -valmistetta ja kuvat otetaan 10 minuutin injektion jälkeen kaksoisotossa, jossa on kaksi gammaenergiahuippua (140 keV teknetiumilla (Tc-99m) ja 159 keV jodidilla (^{123}I)). Käytettäessä natriumperteknetaattia (Tc-99m) sitä injisoidaan 40-150 MBq ja kaula- ja thoraxkuvat otetaan 30 minuuttia myöhemmin. Sitten injisoidaan 200 - 700 MBq teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmistetta ja toiset kuvat otetaan 10 minuuttia myöhemmin.

Jos käytetään kaksivaihetekniikkaa, 400-700 MBq teknetium Tc-99m sestamibi -valmistetta annetaan pistoksena, ja ensimmäiset kaulan ja välikarsinan kuvat saadaan 10 minuutin kuluttua. 1-2 tunnin puhdistumisvaiheen (wash out) jälkeen kaulan ja välikarsinan kuvaus suoritetaan uudelleen.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Sydämen rasisuskintografiassa on huomioitava ergometrisen tai farmakologisen rasisuksen induktioon liittyvät yleiset vasta-aiheet.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

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

Yksilöllisten hyötyjen ja riskien perustelu

Potilaan altistaminen säteilylle on aina pystyttävä perustelevaan potilaskohtaisesti todennäköisen hyödyn perusteella. Annetun aktiivisuuden on joka tapauksessa oltava niin matala kuin käytännössä on järkevää, jotta saataisiin tarvitut diagnostiset tiedot.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Hyöty-riskisuhdetta on harkittava näillä potilailla erityisen huolellisesti, sillä he saattavat altistua tavallista korkeammalle säteilylle (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Tietoja käytöstä pediatriisilla potilailla, ks. kohta 4.2.

Käyttöaiheen suhteen on käytettävä huolellista harkintaa, koska efektiivinen annos MBq-yksikköä kohti on suurempi kuin aikuisilla (katso kohta 11).

Potilaan valmistelu

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

Sydämen kuvantaminen

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

Teknetium (Tc-99m) sestamibi -kuvien tulkinta

Skintimammografian tulkinta

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

Toimenpiteen jälkeen

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

Eritysisvaroitukset

Sydämen rasitusskintigrafiaassa on huomioitava ergometrisen tai farmakologisen rasituksen induktioon liittyvät yleiset vasta-aiheet ja varotoimet.

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

Ympäristöriskeihin liittyvät varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sydänlääkkeet

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

Protonipumpun estäjät

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

Jodivalmisteet

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos radioaktiivista lääkettä aiotaan antaa naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on aina ensin varmistuttava siitä, ettei hän ole raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen oletetaan olevan raskaana, kunnes toisin todetaan. Jos on epäily, että hän voisi olla raskaana (esim. väliin jääneet tai hyvin epäsäännölliset kuukautiset), potilaalle tulisi tarjota vaihtoehtoisia tekniikoita, joissa ionisoivaa säteilyä ei käytetä (mikäli mahdollista).

Raskaus

Jos raskaana olevalle naiselle tehdään radionukliditutkimus, myös alkio tai sikiö saa säteilyä. Sen vuoksi raskauden aikana tulee suorittaa ainoastaan välttämättömät tutkimukset, jos mahdollinen hyöty on huomattavasti suurempi kuin äidille ja alkion tai sikiölle aiheutuva riski.

Imetys

Ennen kuin imettäville äideille annetaan radioaktiivista lääkettä, on harkittava, voitaisiinko radionuklidin antamista siirtää kunnes imetys loppunut. Lisäksi on harkittava, onko valittu radioaktiivinen lääke paras ratkaisu radioaktiivisuuden rintamaitoon erittymisen kannalta. Mikäli radioaktiivisen lääkkeen antamista pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 24 tunniksi ja erittynyt maito hylättävä.

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

Hedelmällisyys

Tutkimuksia vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Technescan sestamibi -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavasta taulukosta käy ilmi, miten haittavaikutusten esiintyvyys esitetään tässä kohdassa:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Yleinen ($\geq 1/100 - 1/10$)
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Immuunijärjestelmä:

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

Hyvin harvinainen: alttiilla potilailla on kuvattu muita yliherkkyysoireita.

Hermosto:

Melko harvinainen: päänsärky

Harvinainen: kouristuskohtaukset (pian annon jälkeen), synkopee.

Sydän:

Melko harvinainen: rintakipu / angina pectoris, poikkeava EKG

Harvinainen: rytmihäiriöt

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen: pahoinvointi

Harvinainen: vatsakipu

Iho ja ihonalainen kudokset:

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

Tuntematon: monimuotoinen punavihoittuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: välittömästi injektioalueen jälkeen on todettu metallin tai karvas maku suussa, osittain yhdessä suun kuivumisen ja hajuaistin muutoksen kanssa.

Harvinainen: kuume, väsymys, huimaus, ohimenevä niveltulehduksen kaltainen kipu

Muut häiriöt

Altistuminen ionisoivalle säteilylle saattaa lisätä syöpäriskiä ja aiheuttaa perinnöllisiä vaurioita. Koska efektiivinen annos on 16,4 mSv, kun annetaan suurin suositeltu radioaktiivisuus 2 000 MBq (500 levossa ja 1 500 MBq rasituksessa) yhden päivän protokollassa, näiden haittavaikutusten esiintymisen todennäköisyys on pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radiofarmaseuttiset lääkevalmisteet, teknetium Tc-99m – yhdisteet, ATC-koodi: V09GA01.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Diagnostisiin tutkimuksiin käytetyillä kemiallisilla pitoisuuksilla teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmisteella ei näytä olevan farmakodynaamista aktiivisuutta.

5.2 Farmakokinetiikka

Natriumperteknetaatti (Tc-99m) -injektioliuoksen lisäämisen jälkeen syntyy seuraava teknetium (Tc-99m) sestamibi -kompleksi:



Biojakautuminen

Teknetium Tc-99m sestamibi jakautuu nopeasti verestä kudokseen: 5 minuutin kuluttua injektioista vain noin 8 % injisoidusta annoksesta on vielä jäljellä verisuonistossa. Fysiologisessa jakautumisessa voidaan nähdä teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmisteen selvä pitoisuus *in vivo* useissa elimissä. Normaali merkkiaineen kertymä on erityisesti ilmeistä sylkirauhasissa, kilpirauhasessa, sydänlihaksessa, maksassa, sappirakossa, ohut- ja paksusuoleissa, munuaisissa, virtsarakossa, aivokammioiden suonipunkoksessa, luustolihaissa, satunnaisesti nänneissä. Pieni homogeeninen kertymä rinnassa tai kainalossa on normaalia.

Sydänlihaksen perfuusiotutkimus skintigrafialla

Teknetium (Tc-99m) sestamibi on kationinen kompleksi, joka diffundoituu passiivisesti hiussuonen ja solukalvon läpi. Solun sisällä se paikantuu mitokondrioihin, mihin se salpautuu, ja retentio perustuu vahingoittumattomiin mitokondrioihin, jotka heijastavat elinkelpoisia myosyyttejä. Laskimonsisäisen injektion jälkeen se jakautuu sydänlihaksen sisällä myokardiaalisen perfuusion ja elinkelpoisuuden mukaan. Sepelvaltimovirtauksesta riippuva sydänkertymä on 1,5 % injisoidusta annoksesta rasisuksessa ja 1,2 % levossa. Korjaantumattomasti vaurioituneisiin soluihin ei kuitenkaan kerry teknetium Tc-99m sestamibi -valmistetta. Hypoksia vähentää kertymistä sydämeen. Se jakautuu uudelleen vain hyvin vähän, joten rasisus- ja lepotutkimuksissa tarvitaan erillisiä injektioita.

Skintimammografia

Teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmisteen kudoksesta riippuu ensisijassa vaskularisaatiosta, joka on yleensä korkeampi kasvainkudoksessa. Teknetium (Tc-99m) sestamibi kertyy eri kasvaimiin ja kaikkein selvimmin mitokondrioihin. Sen kertymä liittyy lisääntyneeseen energiariippuvaan metaboliaan ja solujen proliferaatioon. Sen kertyminen soluihin vähenee, kun monilääkeresistenssiproteiinit ovat yli-ilmentyneitä.

Liikatoimivan lisäkilpirauhaskudoksen kuvantaminen

Teknetium (Tc-99m) sestamibi paikallistuu sekä lisäkilpirauhaskudoksessa että toimivassa kilpirauhaskudoksessa, mutta poistuu normaalista kilpirauhaskudoksesta nopeammin kuin epänormaalista lisäkilpirauhaskudoksesta.

Eliminaatio

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

Puoliintumisaika

Teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmisteen biologinen puoliintumisaika sydänlihaksessa on noin seitsemän tuntia levossa ja rasituksessa. Sydämessä efektiivinen puoliintumisaika (sisältää biologisen ja fysikaalisen puoliintumisajan) on noin kolme tuntia ja maksassa noin 30 minuuttia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutin suonensisäisen toksisuuden tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla pienin sestamibiannos, joka aiheutti kuoleman, oli 7 mg/kg naarasrotilla (ilmaistuna Cu (MIBI)₄BF₄ –pitoisuutena). Tämä vastaa 500-kertaisesti suurinta humaaniannosta (MHD = maximal human dose), joka on 0,014 mg/kg aikuiselle (70 kg). Niin rotilla kuin koirillakaan annettu käsittely ei saanut aikaan toksisia vaikutuksia sestamibiannoksilla 0,42 mg/kg (30 kertaa MHD) ja 0,07 mg/kg (5 kertaa MHD) 28 päivän aikana. Toistuvan annoksen annon yhteydessä ensimmäiset toksisuusoireet ilmenivät annettaessa 150-kertainen päiväannos 28 vuorokauden ajan.

Ekstravasaalinen anto aiheutti eläimillä akuutin tulehduksen ja turvotusta sekä verenvuotoa injisointikohdassa.

Tutkimuksia toksisista vaikutuksista lisääntymiseen ei ole suoritettu.

Cu (MIBI)₄ BF₄ ei aiheuttanut genotoksisia vaikutuksia Amesin testissä, Kiinan hamsterin ovario kudoksen pistemutaatiotestissä (CHO/HPRT) ja sisarkromatidin vaihdostestissä. Sytotoksisilla pitoisuuksilla havaittiin kromosomipoikkeamien lisääntymistä in vitro –humaanilymfosyyttikokeessa. Genotoksisia vaikutuksia ei havaittu in vivo hiiren mikronukleustestissä 9 mg/kg annoksella.

Tutkimuksia valmisteyhdistelmän, radioaktiivista lääkettä varten, karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Stannoklorididihydraatti
Kysteiinihydrokloridimonohydraatti
Natriumsitraatti
Mannitoli
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 12.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Isotooppileimauksen jälkeen: 10 tuntia. Säilytä alle 25°C isotooppileimauksen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Isotooppileimatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Radioaktiivisia lääkkeitä tulee säilyttää radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten sääntöjen mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml moniannoskäyttöön tarkoitetut lasi-injektiopullot, laatuluokan I borosilikaattilasina (Ph. Eur.), suljettu klorobutylikumitulpalla.

Pakkauskoko:
5 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi (ja muut käsittelyohjeet)

Yleiset varoitukset

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat ottaa vastaan, käsitellä ja käyttää vain siihen valtuutetut henkilöt kyseisessä hoitopaikassa. Niiden vastaanotto, varastointi, käsittely, kuljetus ja hävittäminen edellyttävät asiasta vastaavan viranomaisen antamien määräysten noudattamista ja/ tai asianmukaisia lupia.

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

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

Ohjeet lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamisesta ennen antoa, katso kohta 12.

Kuten kaikkien lääkevalmisteiden kohdalla, vahingoittunutta injektiopulloa ei saa käyttää.

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

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen käyttövalmiiksi saattamista. Kuitenkin natriumperteknetaatin (Tc-99m) lisäämisen jälkeen valmiste on pidettävä säteilysojattuna.

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

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23660

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.12.2008 / 08.05.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.04.2022

11. DOSIMETRIA

Teknetium (Tc-99m) tuotetaan (Mo-99/Tc-99m)-generaattorilla, ja se hajoaa gammasäteilyn emission kautta keskimääräisen energian ollessa 140 keV ja puoliintumisajan 6,02 teknetiumiksi (Tc-99), jota voidaan pitkän puoliintumisaikansa $2,13 \times 10^5$ vuotta vuoksi pitää osittain vakaana.

Seuraavat tiedot on otettu ICRP-julkaisusta nro 80, ja ne on laskettu seuraavien olettamien mukaisesti: Laskimonsisäisen injektion jälkeen aine puhdistuu nopeasti verestä ja kertyy lähinnä lihaskudokseen (mukaan lukien sydän), maksaan ja munuaisiin ja pienemmässä määrin sylkirauhasiin ja kilpirauhaseen. Kun ainetta injisoidaan rasiustestin yhteydessä, kertymä sydämeen ja luustolihaksiin lisääntyy huomattavasti, ja kaikkiin muihin elimiin ja kudoksiin sitä otetaan vastaavasti vähemmän. Aine erittyy maksassa ja munuaisissa 75 % ja 25 %.

Elin	Absorboitunut annos annetusta radioaktiivisuudesta yksikköä kohti (mGy/MBq) (levossa oleva potilas)				
	Aikuiset	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuotta
Lisämunuaiset	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Virtsarakko	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Luun pinta	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Aivot	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Rinta	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Sappirakko	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Maha-suoli-kanava:					
Mahalaukku	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Ohutsuoli	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Paksusuoli	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Paksusuolen yläosa	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Paksusuolen alaosa	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Sydän	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Munuaiset	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Maksa	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Keuhkot	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025

Elin	Absorboitunut annos annetusta radioaktiivisuudesta yksikköä kohti (mGy/MBq) (levossa oleva potilas)				
	Aikuiset	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuotta
Lihakset	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Ruokatorvi	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Munasarjat	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Haima	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Punainen luuydin	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Sylkirauhaset	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Iho	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Perna	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Kivekset	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Kateenkorva	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Kilpirauhanen	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Kohtu	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Jäljelle jäävät elimet	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Efektiivinen annos [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Elin	Absorboitunut annos annetusta radioaktiivisuudesta (mGy/MBq) yksikköä kohti (rasitus)				
	Aikuiset	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuotta
Lisämunuaiset	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Virtsarakko	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Luun pinta	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Aivot	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Rinta	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Sappirakko	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Maha-suoli-kanava:					
Mahalaukku	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Ohutsuoli	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Paksusuoli	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Paksusuolen yläosa	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Paksusuolen alaosa	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Sydän	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Munuaiset	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Maksa	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Keuhkot	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Lihakset	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Ruokatorvi	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Munasarjat	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Haima	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Punainen luuydin	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Sylkirauhaset	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Iho	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017

Elin	Absorboitunut annos annetusta radioaktiivisuudesta (mGy/MBq)yksikköä kohti (rasitus)				
	Aikuiset	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuotta
Perna	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Kivekset	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Kateenkorva	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Kilpirauhanen	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Kohtu	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Jäljelle jäävät elimet	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Efektiivinen annos on laskettu virtsaamistiheyden ollessa 3,5 tuntia aikuisilla.

Sydämen kuvantaminen:

Efektiivinen annos saadun suositellun maksimiannoksen ollessa 2 000 MBq (500 MBq levossa ja 1 500 MBq rasituksessa) teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmistetta 70 kg:n painoisella aikuispotilaalla on noin 16,4 mSv yhden päivän protokollassa.

Kun radioaktiivinen annos on 2 000 MBq, kohde-elimien (sydän) saama tyypillinen säteilyannos on 14 mGy ja tyypilliset kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: sappirakko 69 mGy, munuaiset 57 mGy ja paksusuolen yläosa 46,5 mGy.

Efektiivinen annos saadun suositellun maksimiannoksen ollessa 1 800 MBq (900 MBq levossa ja 900 MBq rasituksessa) teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmistetta 70 kg:n painoisella aikuispotilaalla on noin 15,2 mSv kahden päivän protokollassa.

Kun radioaktiivinen annos on 1 800 MBq, kohde-elimien (sydän) saama tyypillinen säteilyannos on 12,2 mGy ja tyypilliset kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: sappirakko 64,8 mGy, munuaiset 55,8 mGy ja paksusuolen yläosa 44,1 mGy.

Skintimammografia

Efektiivinen annos saadun suositellun maksimiannoksen ollessa 1 000 MBq teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmistetta 70 kg:n painoisella aikuispotilaalla on noin 9 mSv.

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

Lisäkilpirauhasen kuvantaminen

Efektiivinen annos saadun suositellun maksimiannoksen ollessa 700 MBq teknetium (Tc-99m) sestamibi -valmistetta 70 kg:n painoisella aikuispotilaalla on noin 6,3 mSv.

Kun radioaktiivinen annos on 700 MBq, kohde-elimien (kilpirauhanen) saama tyypillinen säteilyannos on 3,7 mGy ja tyypilliset kriittisten elinten saamat säteilyannokset ovat: sappirakko 27,3 mGy, munuaiset 25,2 mGy ja paksusuolen yläosa 18,9 mGy.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

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

Jos injektio pullo on vahingoittunut, valmistetta ei pidä käyttää.

Teknetium Tc-99m sestamibi -valmisteen valmistusohje

Teknetium Tc-99m sestamibi -valmisteen valmistus Technescan Sestamibi –valmisteyhdistelmästä tehdään seuraavan aseptisen ohjeen mukaan. Valmistus voidaan lämmittää käyttäen joko vesihaudetta tai lämpöblokkia. Molemmat menetelmät on kuvattu alla:

Valmistusmenetelmä

Keittomenetelmä:

- 1 Kaikkien toimenpiteiden aikana käytetään vedenkestäviä käsineitä. Irrota muovikansi Technescan sestamibi –valmisteyhdistelmästä ja pyyhi kumitulppa alkoholiliuoksella pinnan desinfioimiseksi.
- 2 Aseta pullo sopivaan lyijysuojaan, jonka etikettiin kirjataan päivämäärä, valmistusaika, tilavuus ja aktiivisuus.
- 3 Ota aseptisesti steriiliin, lyijysuojattuun ruiskuun noin 1-3 ml lisäaineetonta, steriiliä, pyrogeenitonta natriumperteknetaatti Tc-99m –liuosta (maks. 11,1 GBq). Enintään 3 ml natriumperteknetaattia Tc-99m käytetään 11,1 GBq:n maksimi aktiivisuuteen.
- 4 Lisää natriumperteknetaatti Tc-99m –liuos aseptisesti lyijysuojassa olevaan kuiva-ainepulloon. Poistamatta neulaa pullosta vedä ruiskuun yhtä suuri tilavuus ilmaa, jotta ilmanpaine pullossa pysyy vakiona.
- 5 Sekoita voimakkaasti noin 5-10 nopealla ylös-alas liikkeellä.
- 6 Siirrä pullo lyijysuojasta ja aseta se pystyasennossa asianmukaisesti suojattuun ja kiehuvaan vesihauteeseen niin, että pullon pohja ei kosketa vesihauteen pohjaa, ja keitä 10 minuuttia. Ajanotto aloitetaan siitä, kun vesi alkaa uudelleen kiehua.
Huomautus: Injektiopullon pitää pysyä pystyasennossa koko kiehumisajan ja pullon korkin on oltava vedenpinnan yläpuolella.
- 7 Ota injektiopullo pois vesihauteesta ja anna jäähtyä lyijysuojattuna 15 minuuttia.
- 8 Tarkasta, että injektiopullon sisältö on partikkelitonta ja väritöntä ennen annostelua.
- 9 Tarvittaessa laimennus 0,9 % keittosuolaliuoksella on mahdollista.
- 10 Vedä materiaali steriiliin säteilysuojattuun ruiskuun aseptisiä työmenetelmiä noudattaen. Käytä kymmenen (10) tunnin kuluessa valmistamisesta.
- 11 Tarkasta radiokemiallinen puhtaus ennen potilaalle annostelua radio-kromatografisesti seuraavan ohjeen mukaan.

Lämpöblokkimenetelmä:

1. Kaikkien toimenpiteiden aikana käytetään vedenkestäviä käsineitä. Irrota muovikansi Technescan sestamibi –valmisteyhdistelmästä ja pyyhi kumitulppa alkoholiliuoksella pinnan desinfioimiseksi.
2. Aseta pullo sopivaan lyijysuojaan, jonka etikettiin kirjataan päivämäärä, valmistusaika, tilavuus ja aktiivisuus.
3. Ota aseptisesti steriiliin, lyijysuojattuun ruiskuun noin 3 ml lisäaineetonta, steriiliä, pyrogeenitonta natriumperteknetaatti Tc-99m -liuosta (maks. 11,1 GBq). Enintään 3 ml natriumperteknetaattia Tc-99m käytetään 11,1 GBq:n maksimiaktiivisuuteen.
4. Lisää natriumperteknetaatti Tc99m -liuos aseptisesti lyijysuojassa olevaan kuiva-ainepulloon. Poistamatta neulaa pullosta vedä ruiskuun yhtä suuri tilavuus ilmaa, jotta ilmanpaine pullossa pysyy vakiona.
5. Sekoita voimakkaasti noin 5-10 nopealla ylös-alas-liikkeellä.
6. Aseta injektiopullo lämpöblokkiin, joka on edeltäkäs lämmitetty 120°C asteeseen, ja inkuboi 10 minuutin ajan. Lämpöblokki on mukautettava injektiopullon kokoon, jotta varmistetaan lämmön oikea siirtyminen lämmityslaitteesta injektiopullon sisältöön.
7. Ota injektiopullo lämpöblokkista ja anna jäähtyä huonelämpötilaan.
8. Tarkasta, että injektiopullon sisältö on partikkelitonta ja väritöntä ennen annostelua.
9. Tarvittaessa laimennus 0,9 % keittosuolaliuoksella on mahdollista.
10. Vedä materiaali steriiliin säteilysuojattuun ruiskuun aseptisiä työmenetelmiä noudattaen. Käytä kymmenen (10) tunnin kuluessa valmistamisesta.

11. Tarkasta radiokemiallinen puhtaus ennen potilaalle annostelua radio-kromatografisesti seuraavan ohjeen mukaan.

Huomautus: Injektiopullon hajoaminen ja kontaminaatoriski ovat huomattavia kuumennettaessa radioaktiivista ainetta sisältävää pulloa.

Laadunvalvonta

Radio-TLC (ohutkerroskromatografia) menetelmä teknetium Tc-99m sestamibi -valmisteen määrän tutkimiseksi

1. Materiaalit

- 1.1 Baker-Flex-alumiinioksidilevy, numero B-F, leikattu kokoon 2,5 cm x 7,5 cm
- 1.2 Etanolia, > 95 %
- 1.3 Annoskalibraattori tai vastaava laite radioaktiivisuuden mittaamiseen välillä 0,7-11,1 GBq
- 1.4 1 ml ruisku ja 22-26 G neula
- 1.5 Pieni kannellinen ajokammio (esim. 100 ml dekanterilasi ja Parafilm®:ä)

2. Työohje

- 2.1 Kaada etanolia ajokammioon (dekanterilasiin) noin 3-4 mm kerros. Peitä ajokammio Parafilm®:llä ja anna tasaantua noin 10 minuuttia.
- 2.2 Aplikoi pisara etanolia 1 ml ruiskulla ja 22-26 G neulalla alumiinioksidi TLC-levylle 1,5 cm päähän alareunasta. **Älä anna täplän kuivua.**
- 2.3 Aplikoi 1 pisara lääkevalmisteliuosta etanolitäplän päälle. Anna täplän kuivua. **Älä kuumenna.**
- 2.4 Kehitä levy 5 cm korkeuteen täplistä.
- 2.5 Leikkaa levy kahtia 4,0 cm päästä alareunasta ja mittaa kumpikin kappale annoskalibraattorilla.
- 2.6 Laske radiokemiallinen puhtaus seuraavasti:
$$\% \text{ Tc-99m sestamibi} = (\text{Yläosan aktiivisuus}) / (\text{Molempien palojen aktiivisuus}) \times 100.$$
- 2.7 % Tc-99m sestamibin pitää olla $\geq 94 \%$, muutoin valmiste hylätään.

Huomautus: Älä käytä valmistetta, jonka radiokemiallinen puhtaus on alle 94 %.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Technescan Sestamibi 1 mg beredningssats för radioaktiva läkemedel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 1 mg tetrakis (2-metoxisobutylisonitril) 1-koppartetrafluorborat. Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktiva läkemedel.

Vita till nästan vita pellets eller pulver.

För beredning med natriumperteknetat (^{99m}Tc), injektionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Avsett för vuxna. För den pediatrika populationen, se avsnitt 4.2. Efter radioaktiv märkning med natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning är lösningen av teknetium (^{99m}Tc) sestamibi avsedd för:

- Perfusionsscintigrafi av myokardiet för detektion och lokalisering av kranskärlssjukdom (angina pectoris och myokardinfarkt).
- Bedömning av global kammarfunktion
Första passage-teknik för bestämning av ejektionsfraktion och/eller EKG-styrd, gated SPECT för utvärdering av vänsterkammarens ejektionsfraktion, volymer och regional väggrörlighet.
- Scintimammografi för detektion av misstänkt bröstcancer när mammografi är svårtolkad, otillräcklig eller inkonklusiv.
- Lokalisering av överaktiv bisköldkörtelvävnad hos patienter med återkommande eller persisterande sjukdom med både primär och sekundär hyperparatyreoidism och patienter med primär hyperparatyreoidism planerad att genomgå initial operation av bisköldkörtlarna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Doseringen kan variera beroende på gammakamerans egenskaper och rekonstruktionsmetoder. Injektion av aktiviteter som är större än lokala diagnostiska referensnivåer (DRN) ska motiveras.

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

Diagnos av nedsatt koronar genomblödning och myokardinfarkt

400 – 900 MBq

Det rekommenderade aktivitetsintervallet för diagnos av ischemisk hjärtsjukdom enligt europeiska riktlinjer är

- tvådagarsprotokoll: 600 – 900 MBq/undersökning
- endagsprotokoll: 400 – 500 MBq för den första injektionen, tre gånger mer för den andra injektionen.

Totalt ska högst 2 000 MBq administreras för ett endagsprotokoll och 1 800 MBq för ett tvådagarsprotokoll. För ett endagsprotokoll ska de två injektionerna (vid belastning och i vila) ges med minst två timmars mellanrum, men de får ges i valfri ordning. Efter belastningsinjektionen ska aktiviteten fortsätta under ytterligare en minut till (om detta är möjligt).

För diagnos av myokardinfarkt är en injektion i vila vanligtvis tillräcklig.

För diagnos av ischemisk hjärtsjukdom behövs två injektioner (vid belastning och i vila) för att skilja mellan reversibelt och permanent nedsatt upptag i myokardiet.

Bedömning av global hjärnkammarfunktion

600-800 MBq injiceras som bolusdos.

Scintimammografi

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

Lokalisering av överaktiv bisköldkörtelvävnad

200-700 MBq

Injiceras som bolusdos. Den typiska aktiviteten är 500-700 MBq.

Doseringen kan variera beroende på gammakamerans egenskaper och rekonstruktionsmetoder.

Injektion av aktiviteter som är större än lokala diagnostiska referensnivåer (DRN) ska motiveras.

Nedsatt njurfunktion

Den aktivitet som ska administreras måste övervägas noggrant eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

Användning till barn och tonåringar ska övervägas noggrant och baseras på kliniska behov och en bedömning av risk/nytta-kvoten för denna patientgrupp. De aktiviteter som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas enligt rekommendationerna i European Association of Nuclear Medicine (EANM) doseringskort för pediatrika patienter. Den aktivitet som administreras till barn och ungdomar kan beräknas genom att multiplicera aktiviteten vid baslinjen (för beräkningssyften) med de viktbaseade multipler som anges i tabellen nedan.

$A[\text{MBq}]_{\text{Administrerad}} = \text{Aktivitet vid baslinjen} \times \text{Multipl}$

Aktiviteten vid baslinjen är 63 Mbq som ett cancersökande medel. För en tvådagars hjärtscintigrafi är de minsta och högsta aktiviteterna vid baslinjen 42 respektive 63 MBq både i vila och vid belastning.

För ett endagars hjärtscintigrafi är aktiviteten vid baslinjen 28 MBq i vila och 84 MBq vid belastning. Den minsta administrerade aktiviteten för en scintigrafiundersökning är 80 MBq.

Vikt [kg]	Multipel	Vikt [kg]	Multipel	Vikt [kg]	Multipel
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Administreringsätt

Intravenös användning.

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

Flerdosanvändning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

För patientförberedelse, se avsnitt 4.4.

Scintigrafi

Hjärtscintigrafi

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

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

Scintimammografi

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

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

Vanlig gammakamera

Därefter ska patienten placeras med det kontralaterala bröstet hängande så att en lateral bild kan tas även av det bröstet. Sedan ska en anterior bild tas med patienten liggande på rygg med armen bakom huvudet.

Detektor avsedd för bröstbilder

Om en detektor avsedd för bröstbilder används, måste relevant maskinspecifikt protokoll följas för att

erhålla bästa möjliga bild.

Paratyreoideascintigrafi

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

Vid subtraktionstekniker kan antingen natriumjod (^{123}I) eller natriumperteknat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) användas för att ta en bild av sköldkörteln eftersom dessa radioaktiva läkemedel tas upp av fungerande sköldkörtelvävnad. Den här bilden subtraheras från teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi-bilden, och patologisk överaktiv bisköldkörtelvävnad är fortsatt synlig efter subtraktionen. När natriumjod (^{123}I) används administreras 10-20 MBq oralt. Fyra timmar efter administreringen kan bilder tas av nacke och thorax. Efter scintigrafi med natriumjod (^{123}I) injiceras 200-700 MBq teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi och dubbla bilder tas 10 minuter efter injektion med 2 maxvärden av gammaenergi (140 keV för teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) och 159 keV för jod (^{123}I)). När natriumperteknat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) används injiceras 40-150 MBq och bilder tas av hals och nacke 30 minuter senare. Därefter injiceras 200-700 MBq teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi och en andra omgång bilder tas 10 minuter senare.

Vid användning av dubbelfas-teknik injiceras 400-700 MBq teknetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi och efter 10 minuter tas den första bilden av hals och mediastinum. Efter en 1–2 timmars washout-period tas nya bilder av hals och mediastinum.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner

Om en överkänslighetsreaktion eller en anafylaktisk reaktion uppstår ska administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och vid behov ska intravenös behandling sättas in. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i akuta situationer ska erforderliga läkemedel och medicinteknisk utrustning som endotrakealtub och ventilator finnas omedelbart tillgängliga.

Individuell nytta-/riskmotivering

För varje patient gäller att exponeringen för strålning ska kunna motiveras med den sannolika nyttan. Den aktivitet som administreras ska alltid vara den lägsta stråldos som är nödvändig för att uppnå det avsedda diagnostiska resultatet.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Ett noggrant övervägande av risk-/nyttaförhållande måste ske hos dessa patienter eftersom en ökad exponering för strålning är möjlig (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Information om användning till den pediatrika populationen finns i avsnitt 4.2.

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

Patientförberedelse

Patienten ska ha druckit mycket innan undersökningen startar och uppmanas att kissa så mycket som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

Hjärtscintigrafi

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

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

Tolkning av scintimammografi

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

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor bör inte ske de första 24 timmarna efter injektionen.

Särskilda varningar

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För försiktighetsåtgärder avseende miljön, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hjärtläkemedel

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

Protonpumpshämmare

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

Jod innehållande produkter

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Vid administrering av radioaktiva läkemedel till fertila kvinnor, är det viktigt att fastställa om kvinnan är gravid eller inte. En kvinna med utebliven menstruation ska alltid betraktas som gravid tills motsatsen har bevisats. Vid tveksamheter om kvinnan är gravid (vid en utebliven menstruation, om menstruationen är mycket oregelbunden etc.), ska alternativa tekniker som inte använder joniserande strålning (om det finns några) erbjudas patienten.

Graviditet

Vid tillförsel av radionuklider till gravida kvinnor exponeras även fostret för strålning. Därför ska endast nödvändiga undersökningar utföras under graviditet, när den sannolika nyttan väger avsevärt mycket tyngre än risken för modern och fostret.

Amning

Innan ett radioaktivt läkemedel administreras till en kvinna som ammar ska det alltid övervägas om det är möjligt att skjuta upp administreringen av radionukliden tills modern har slutat amma och vilket radioaktivt läkemedel som är det lämpligaste med tanke på utsöndringen av aktivitet i bröstmjolk. Om administreringen bedöms vara nödvändig, ska amningen avbrytas i 24 timmar och överbliven mjölk kasseras.

Nära kontakt med spädbarn ska begränsas under det första 24 timmarna efter injektion.

Fertilitet

Inga studier på fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Följande tabell visar hur frekvenserna definieras i detta avsnitt:

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

Immunsystemet:

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

Mycket sällsynt: Andra överkänslighetsreaktioner har beskrivits hos predisponerade patienter.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: Huvudvärk

Sällsynta: Epileptiska anfall (kort efter administrering), synkope.

Hjärtat:

Mindre vanliga: Bröstsmärta/angina pectoris, abnormt EKG.

Sällsynta: Arytmi.

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: Illamående

Sällsynta: Buksmärta.

Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: Lokala reaktioner på injektionsstället, hypoestesi och parestesi, flush.

Ingen känd frekvens: Erythema multiforme.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: Omedelbart efter injektion kan patienten känna metallsmak eller en bitter smak, delvis i kombination med torr mun och en förändring av smakkänslan.

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

Övriga tillstånd:

Exponering för joniserande strålning är förenad med risk för cancerinduktion och potentiell utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 16,4 mSv när den maximala rekommenderade aktiviteten om 2 000 MBq (500 i vila och 1 500 MBq vid belastning) administreras för ett endagsprotokoll, är sannolikheten för att dessa biverkningar inträffar liten.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Farmakodynamisk effekt

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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



Biodistribution

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

Scintigrafi av myokardperfusion

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

Scintimammografi

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

Scintigrafi av överaktiv bisköldkörtelvävnad

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

Eliminering

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

Halveringstid

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta intravenösa toxicitetsstudier på mus, råttor och hund var 7 mg/kg (uttryckt som $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ -innehåll) i honråttor den lägsta dos av den beredda Sestamibi-satsen som resulterade i en dödlig dos.

Detta motsvarar 500 gånger den maximala humana dosen (MHD) om 0,014 mg/kg för vuxna (70 kg). Varken råtta eller hund uppvisade behandlingsrelaterade effekter med beredda Sestamibi-doser om 0,42 mg/kg (30 gånger MHD) respektive 0,07 mg/kg (5 gånger MHD) under 28 dagar. Vid administrering av upprepade doser uppträdde de första toxicitetssymtomen under administreringen av 150 gånger den dagliga dosen i 28 dagar.

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

Inga reproduktionstoxicitetsstudier har utförts.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tennkloriddihydrat
Cysteinhydrokloridmonohydrat
Natriumcitrat
Mannitol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter radioaktiv märkning: 10 timmar. Förvaras vid högst 25°C efter radioaktiv märkning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radioaktiv märkning finns i avsnitt 6.3.

Radiofarmaka ska förvaras i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml flerdos injektionsflaskor av typ 1 borosilikatglas (Ph. Eur.) förslutna med klorbutylgummipropp.

Förpackningsstorlek:
5 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Allmänna varningar

Radioaktiva läkemedel ska bara tas emot, användas och administreras av behöriga personer i härför avsedda lokaler. Mottagande, förvaring, användning och kassering av dessa är föremål för föreskrifter och/eller tillämpliga licenser av behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som uppfyller kraven på både strålskydd och farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska säkerhetsåtgärder ska vidtas.

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

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

Om injektionsflaskan skadas under beredningen av detta läkemedel ska innehållet inte användas.

Administrering ska utföras på sådant sätt att risken för kontaminering av läkemedlet och strålningen användaren utsätts för minimeras. Adekvat avskärmning är obligatoriskt.

Innehållet i beredningssatsen är inte radioaktivt före extempore beredning. Efter att natriumperteknat (^{99m}Tc) har tillsatts måste den slutliga beredningen avskämmas på lämpligt sätt.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar om radioaktivt material.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23660

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.12.2008 / 08.05.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.04.2022

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

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

Nedanstående data har hämtats från ICRP 80 och har beräknats på basis av följande antaganden: Efter intravenös injektion elimineras substansen snabbt från blodet och tas huvudsakligen upp i muskelvävnad (inklusive hjärtat), lever och njurar samt i mindre utsträckning i spottkörtlar och sköldkörteln. När substansen injiceras i samband med ett belastningstest ökar upptaget i hjärt- och skelettmuskulatur, med ett motsvarande lågt upptag i alla övriga organ och vävnader. Substansen utsöndras via levern och njurarna i proportionerna 75 % respektive 25 %.

Organ	Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq) (Vilande person)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Blåsa	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Benytor	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Hjärna	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Bröst	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Gallblåsa	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Mag-tarmkanalen:					
Magsäck	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tunntarm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Kolon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
Övre kolon	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Nedre kolon	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Hjärta	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Njurar	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Lever	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Lungor	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muskler	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Matstrupe	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Äggstockar	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Bukspottkörtel	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Benmärg	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Spottkörtlar	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Hud	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Mjälte	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testiklar	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Bräss	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Sköldkörtel	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Livmoder	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Övriga organ	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effektiv dos	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Organ	Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq) (Vilande person)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
(mSv/MBq)					

Organ	Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq) (Belastning)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Blåsa	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Benytor	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Hjärna	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Bröst	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Gallblåsa	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Mag-tarmkanalen:					
Magsäck	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tunntarm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Kolon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Övre kolon	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Nedre kolon	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Hjärta	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Njurar	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Lever	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Lungor	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muskler	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Matstrupe	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Äggstockar	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Bukspottkörtel	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Benmärg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Spottkörtlar	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Hud	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Mjälte	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testiklar	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Bräss	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Sköldkörtel	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Livmoder	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Övriga organ	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

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

Hjärtscintigrafi

Den effektiva dos som erhålls vid administrering av en maximal rekommenderad aktivitet om 2 000 MBq teknetium (^{99m}Tc) sestamibi för en vuxen som väger 70 kg är cirka 16,4 mSv för ett endagsprotokoll med administrering av 500 MBq i vila och 1 500 MBq vid belastning.

För den här administrerade aktiviteten på 2 000 MBq är den typiska strålningsdosen i målorganet hjärta 14 mGy och de typiska strålningsdoserna i de viktiga organen gallblåsa, njurar och övre kolon 69, 57 respektive 46,5 mGy.

Den effektiva dosen från administrering av maximal rekommenderad aktivitet på 1 800 MBq (900 MBq i vila och 900 Mbq vid belastning) av teknetium (^{99m}Tc) sestamibi för ett tvådagarsprotokoll för en vuxen som väger 70 kg är cirka 15,2 mSv.

För den här administrerade aktiviteten på 1 800 MBq är den typiska strålningsdosen i målorganet hjärta 12,2 mGy och de typiska strålningsdoserna i de viktiga organen gallblåsa, njurar och övre kolon 64,8, 55,8 respektive 44,1 mGy.

Scintimammografi

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

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

Paratyreoidascintigrafi

Den effektiva dosen från administrering av maximal rekommenderad aktivitet på 700 MBq av teknetium (^{99m}Tc) sestamibi för en vuxen som väger 70 kg är cirka 6,3 mSv.

För en administrerad aktivitet på 700 MBq är den typiska strålningsdosen i målorganet sköldkörtel 3,7 mGy och de typiska strålningsdoserna för de viktiga organen gallblåsa, njurar och övre kolon 27,3, 25,2 respektive 18,9 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Uppdragning ska utföras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får inte öppnas innan proppen har desinficerats. Lösningen ska dras upp via proppen med en endosspruta ansluten med lämplig avskärmning och en steril engångsnål eller med ett godkänt automatiskt appliceringssystem. Om injektionsflaskan är skadad ska innehållet inte användas.

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

Teknetium (^{99m}Tc) sestamibi från Technescan sestamibi-satsen ska beredas med användning av följande aseptiska procedur. Uppvärmningsproceduren kan göras antingen med vattenbad eller i ett värmeblock. Båda metoderna beskrivs nedan:

Beredningsmetod

Kokningsprocedur:

1. Vattentäta handskar ska användas under beredningen. Ta av snäpplocket från injektionsflaskan i Technescan Sestamibi-satsen och torka av ovansidan av injektionsflaskans förslutning med alkohol för att desinficera ytan.
2. Placera injektionsflaskan i lämpligt strålskydd märkt med datum, klockslag för beredning, volym och aktivitet.
3. Dra med en steril spruta med skyddshylsa upp cirka 1-3 ml tillsatsfri, steril, pyrogenfri natriumperteknetat (^{99m}Tc) -lösning max. 11,1 GBq. Högst 3 ml natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning kommer att användas för den maximala aktiviteten på 11,1 GBq.
4. Tillsätt, med aseptisk teknik, natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning till den blyskyddade injektionsflaskan. Låt nålen sitta kvar och dra ut en lika stor volym luft för att behålla det atmosfäriska trycket i injektionsflaskan.
5. Skaka injektionsflaskan kraftigt uppåt och nedåt 5-10 gånger.
6. Ta ut injektionsflaskan från blyskyddet och ställ den upprätt i ett korrekt skyddat, inneslutet kokande vattenbad på sådant sätt att injektionsflaskan inte nuddar vattenbadets botten. Låt koka i 10 minuter. Badet måste vara skyddat. 10 minuters koktid beräknas fr.o.m. det att vattnet börjar koka igen.

- OBS! Injektionsflaskan måste stå upprätt under hela kokningsfasen. Använd ett vattenbad där injektionsflaskan kan placeras så att proppen befinner sig ovanför vattenytan.
7. Ta upp den skyddade injektionsflaskan från vattenbadet och låt den svalna i tio minuter.
 8. Kontrollera visuellt att lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad före administrering.
 9. Späd vid behov med 0,9 % koksaltlösning.
 10. Dra med aseptisk teknik upp lösning med en steril, skyddad spruta. Använd lösningen inom tio (10) timmar från beredningen.
 11. Innan lösningen administreras till patienten ska den radiokemiska renheten kontrolleras i enlighet med nedan beskrivna tunnskiktskromatografiska (TLC) metod.

Procedur med värmeblock:

1. Vattentäta handskar ska användas under beredningen. Ta av snäpplocket från injektionsflaskan i Technescan Sestamibi-satsen och torka av ovansidan av injektionsflaskans förslutning med alkohol för att desinficera ytan.
2. Placera injektionsflaskan i lämpligt strålskydd märkt med datum, klockslag för beredning, volym och aktivitet.
3. Dra med en steril spruta med skyddshylsa upp cirka 3 ml tillsatsfri, steril, pyrogenfri natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning max. 11,1 GBq. Högst 3 ml natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning kommer att användas för den maximala aktiviteten på 11,1 GBq.
4. Tillsätt, med aseptisk teknik, natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning till den blyskyddade injektionsflaskan. Låt nålen sitta kvar och dra ut en lika stor volym luft för att behålla det atmosfäriska trycket i injektionsflaskan.
5. Skaka injektionsflaskan kraftigt uppåt och nedåt 5-10 gånger.
6. Placera injektionsflaskan i värmeblocket förvärrmt till 120°C, och inkubera i 10 minuter. Värmeblocket ska vara anpassat till injektionsflaskans storlek för att säkerställa korrekt överföring av värme från värmeblocket till injektionsflaskans innehåll.
7. Ta ut injektionsflaskan från värmeblocket och låt svalna till rumstemperatur.
8. Kontrollera visuellt att lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad före administrering.
9. Späd vid behov med 0,9 % koksaltlösning.
10. Dra med aseptisk teknik upp lösning med en steril, skyddad spruta. Använd lösningen inom tio (10) timmar från beredningen.
11. Innan lösningen administreras till patienten ska den radiokemiska renheten kontrolleras i enlighet med nedan beskrivna tunnskiktskromatografiska (TLC) metod.

OBS! Vid upphettning av injektionsflaskor med radioaktivt material föreligger alltid risk för krackelering och betydande kontamination.

Kvalitetskontroll

Tunnskiktskromatografi för kvantifiering av teknetium (^{99m}Tc) sestamibi

1. Material
 - 1.1 Baker-Flex-aluminiumoxidremsa, nr 1 B-F, färdigklippt till 2,5 cm x 7,5 cm.
 - 1.2 Etanol, > 95 %.
 - 1.3 Capintec, eller likvärdigt instrument för mätning av radioaktivitet inom intervallet 0,7–11,1 GBq.
 - 1.4 1 ml spruta med en 22–26 gauge nål.
 - 1.5 Liten kromatografitank med lock, (100 ml bägare täckt med Parafilm är tillräcklig).
2. Procedur
 - 2.1 Häll etanol i kromatografitanken (bägaren) till ett djup om 3–4 mm lösning. Täck tanken (bägaren) med Parafilm® och låt lösningen uppnå jämvikt i cirka 10 minuter.
 - 2.2 Applicera med en 22–26 gauge spruta 1 droppe etanol på aluminiumoxidremsan, 1,5 cm från nederkanten. **Fläcken får inte torka.**
 - 2.3 Applicera 1 droppe av lösning från satsen ovanpå etanolfläcken. Torka fläcken. **Värm**

inte upp!

- 2.4 Framkalla remsan på ett avstånd av 5 cm från fläcken.
- 2.5 Klipp av remsan 4,0 cm från nederkanten och mät varje del i doskalibratorn.
- 2.6 Beräkna den radiokemiska renheten i % med användning av följande formel:
 $\% (^{99m}\text{Tc}) \text{ sestamibi} = (\text{aktivitet i övre delen}) / (\text{aktivitet i båda delarna}) \times 100.$
- 2.7 % (^{99m}Tc) sestamibi ska vara ≥ 94 %. I annat fall ska beredningen kasseras.

OBS! Använd inte lösningen om den radiokemiska renheten understiger 94 %.