

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Technescan Sestamibi 1 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Het radionuclide is geen onderdeel van de kit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

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

Het aanbevolen activiteitsbereik voor de diagnose van ischemische hartziekte is volgens de European Nuclear Medicine Guide van de EANM 2019 (European Association of Nuclear Medicine):

- Tweedagsprotocol: 300 – 600 MBq/onderzoek bij gebruik van een conventionele Anger-gammacamera, of 180-500 MBq bij gebruik van een op het hart gerichte gammacamera voor beeldvorming

- Eendagsprotocol: 250-400 MBq voor de eerste injectie, drie keer meer voor de tweede injectie als een conventionele Anger- gammacamera wordt gebruikt, of 150-300 MBq als een op het hart gerichte gammacamera wordt gebruikt voor beeldvorming.

In totaal mag niet meer dan 1 600 MBq worden toegediend voor een eendagsprotocol en niet meer dan 1 200 MBq voor een tweedagsprotocol. Voor een eendagsprotocol moet er ten minste **twee uur** tijd liggen tussen de twee injecties (inspanning en rust). 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 (bij inspanning en in rust) om onderscheid te kunnen maken tussen een transiënte en een blijvende verminderde myocardopname.

Bepaling van globale ventrikelfunctie

600 - 800 MBq als bolusinjectie.

Scintimammografie

700 – 1 000 MBq als bolus geïnjecteerd in de arm aan tegenovergestelde zijde van de laesie.

Lokalisatie van hyperfunctionerend bijschildklierweefsel

Voor de tweefasetechniek 400 – 900 MBq als bolusinjectie. De gebruikelijke activiteit ligt tussen de 500-700 MBq.

Voor de subtractietechniek met natriumpertechneetaat (^{99m}Tc): 75-110 MBq natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) door intraveneuze toediening gevolgd door 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi door intraveneuze toediening, of 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi door intraveneuze toediening gevolgd door 150 MBq natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) door intraveneuze toediening.

Voor de subtractietechniek met natriumjodide (^{123}I): 7,5-15 MBq natriumjodide (^{123}I) oraal of intraveneus toegediend, 2 uur later gevolgd door 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi door intraveneuze toediening.

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 pediatrische 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 tweedagsprotocol zowel in rust als bij inspanning. Voor de hartscan van het eendagsprotocol is de basishoeveelheid activiteit 28 MBq in rust en 84 MBq bij inspanning. De minimumhoeveelheid activiteit voor elk beeldvormingsonderzoek is 80 MBq.

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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

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

Voor multidosering.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldverwerving*Hartscan*

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

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

Scintimammografie

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

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

Conventionele gammacamera

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

Camera speciaal gericht op borstscans

Indien een camera 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 natriumpertechnetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 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.

Bij gebruik van natriumjodide (^{123}I) worden de beelden gelijktijdig opgenomen, beginnend 5 min na injectie van ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi. Beelden worden visueel geïnspecteerd, genormaliseerd naar schildkliertellingen en natriumjodide (^{123}I)-beelden worden afgetrokken van de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibibeelden.

Wanneer natriumpertechnetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) wordt gebruikt, begint de beeldvorming met natriumpertechnetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 20-30 minuten na de injectie. Beeldvorming van ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi begint 10-15 minuten na de injectie. Beelden van natriumpertechnetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) worden digitaal of cognitief afgetrokken van de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibibeelden.

Bij gebruik van de dubbele fasetechniek worden de eerste beelden van hals en mediastinum 10 minuten na de injectie opgenomen. Na een wash-outperiode van 1 tot 2 uur worden opnieuw beelden van hals en mediastinum opgenomen.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de componenten van het gemerkte radiofarmacon.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties

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

Individuele rechtvaardiging van voordeel/risico

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

Nier- of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

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

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

Voorbereiden van de patiënt

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

Hartscan

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

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

Interpretatie van scintimammografie

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

Na de procedure

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

Specifieke waarschuwingen

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*Geneesmiddelen voor hartkwalen*

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

Protonpompinhibitoren

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

Jood bevattende producten

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken met betrekking tot de vruchtbaarheid uitgevoerd.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

ZeervaaK ($\geq 1/10$)
VaaK ($\geq 1/100, < 1/10$)
Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Zeervelden ($< 1/10.000$)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen:

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

Zeervelden: andere overgevoelighedsreacties bij hiervoor voorbestemde patiënten zijn beschreven.

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: hoofdpijn

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

Hartaandoeningen:

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

Zelden: aritmie.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: misselijkheid.

Zelden: abdominale pijn, dyspepsie.

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.

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 ongeveer 13,0 mSv bedraagt wanneer de maximale aanbevolen hoeveelheid activiteit van 1 600 MBq (400 MBq bij inspanning en 1 200 MBq bij rust) 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Farmacodynamische effecten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Biodistributie

Technetium (^{99m}Tc) sestamibi wordt vanuit het bloed snel naar het weefsel verdeeld: 5 minuten na injectie is nog slechts 8% van de geïnjecteerde dosis aanwezig in het bloedreservoir achtergebleven. In de fysiologische distributie kan een evidente concentratie technetium (^{99m}Tc) sestamibi *in vivo* in meerdere organen worden aangetroffen. In het bijzonder is een normale traceropname zichtbaar in de speekselklieren, de schildklier, het myocard, de lever, de galblaas, de dunne en de dikke darm, de nieren, de blaas, de choroïdale plexussen en skeletspieren, soms in de tepels. Een zwakke homogene opname in de borst of oksel is normaal.

Myocardperfusiescintigrafie

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootte: 5 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BE325376

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

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

Datum van laatste verlenging: 08/05/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025

Datum van goedkeuring: 10/2025

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

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

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq) (inspanning)				
	Volwassene	15-jarige	10-jarige	5-jarige	1-jarige
Bijnieren	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15-jarige	(inspanning) 10-jarige	5-jarige	1-jarige
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
Galblaaswand	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Maagdarmkanaal					
:					
Maagwand	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Dunne					
darmwand	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Colonwand	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Bovenste deel					
dikke darmwand	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Onderste deel					
dikke darmwand	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Hartwand	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Nieren	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Lever	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Longen	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Spieren	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Esofagus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovaria	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rood beenmerg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Speekselklieren	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Huid	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Milt	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testes	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Schilddklier	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Urineblaaswand	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
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	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045
(mSv/MBq)					

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 1 600 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 13,0 mSv wanneer het eendagsprotocol wordt geïmplementeerd met toediening van 400 MBq bij inspanning en 1 200 MBq bij rust.

Voor deze toegediende activiteit van 1 600 MBq bedraagt de stralingsdosis voor het hart als doelorgaan doorgaans 11,2 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 55,2, 45,6 en 37,2 mGy.

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 1 200 MBq (600 MBq bij rust en 600 MBq bij inspanning) technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een tweedagsprotocol voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 10,1 mSv.

Voor deze toegediende activiteit van 1 200 MBq bedraagt de stralingsdosis voor het hart als doelorgaan doorgaans 8,1 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 43,2, 37,2 en 29,4 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 900 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 8,1 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 900 MBq bedraagt de stralingsdosis voor de schildklier als doelorgaan doorgaans 4,8 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 35,1, 32,4 en 24,3 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 wegwerpnald 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, waarop de datum, tijdstip van bereiding, volume en activiteit staan vermeld.
- 3 Neem aseptisch, met een steriele, afgeschermd spuit, additiefvrije, niet-pyrogene natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing op, maximaal 11,1 GBq in ongeveer 1 tot 3 ml. Er mag niet meer dan 3 ml natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing worden gebruikt voor de maximale hoeveelheid activiteit van 11,1 GBq.
- 4 Voeg de natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing aseptisch toe aan de injectieflacon in de loodpot. Verwijder zonder de naald terug te trekken een gelijk volume gas uit de dode ruimte bovenin, om een atmosferische druk in de injectieflacon te behouden.
- 5 Schud hard, met ongeveer 5 tot 10 snelle op-en-neer-bewegingen.
- 6 Neem de injectieflacon uit de loodpot en plaats hem rechtop in een goed afgeschermd en gesloten kookwaterbad, zodanig dat de injectieflacon boven de bodem van het bad hangt, en laat hem 10 minuten in het kokende water hangen. Het bad moet zijn afgeschermd. De kooktijd van 10 minuten start zodra het water weer begint te koken.
Opmerking: de injectieflacon moet tijdens de kookstap rechtop blijven. Gebruik een waterbad waarbij de stop van de injectieflacon boven het waterniveau zit.
- 7 Neem de afgeschermd injectieflacon uit het waterbad en laat hem 15 minuten afkoelen.
- 8 Controleer vóór toediening visueel of er geen deeltjes in de oplossing aanwezig zijn en of de oplossing niet verkleurd is.
- 9 Indien nodig kan de oplossing worden verdund met een 0,9% fysiologische zoutoplossing.

- 10 Trek aseptisch op in een steriele, afgeschermd spuit. Gebruik de oplossing binnen tien (10) uur na bereiding.
- 11 De radiochemische zuiverheid dient te worden gecontroleerd vóór toediening van het preparaat aan de patiënt, volgens de hieronder beschreven Radio-TLC-methode.

Procedure met een verwarmingsblok:

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

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

Kwaliteitscontrole

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

1. Materialen
 - 1.1 Baker-Flex-aluminiumoxide plaat, # 1 B-F, voorgesneden op 2,5 cm x 7,5 cm.
 - 1.2 Ethanol, > 95%.
 - 1.3 Capintec, of een gelijkwaardig instrument voor het meten van radioactiviteit in het bereik van 0,7 - 11,1 GBq.
 - 1.4 1 ml-spuut met een naald van 22 - 26 gauge.
 - 1.5 Kleine ontwikkeltank met deksel, (een 100-ml bekerglas, afgedekt met Parafilm is voldoende).
2. Procedure
 - 2.1 Giet voldoende ethanol in de ontwikkeltank (bekerglas) om een hoogte van 3 - 4 mm oplosmiddel te krijgen. Dek de tank (bekerglas) af met Parafilm® en laat hem ongeveer 10 minuten equilibreren.
 - 2.2 Breng met een 1 ml-spuut 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%.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Techescan Sestamibi 1 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Le radionucléide n'est pas fourni dans la trousse.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

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

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

Pour le diagnostic des défauts de perfusion coronarienne et des infarctus du myocarde

Conformément au Guide Européen de la Médecine Nucléaire EANM 2019 (Association Européenne de Médecine Nucléaire), les activités recommandées pour le diagnostic de la maladie ischémique coronarienne sont :

- Protocole sur deux jours : 300-600 MBq par investigation si une gamma-caméra traditionnelle de type Anger est utilisée, ou 180-500 MBq si une gamma-caméra dédiée aux scintigraphies cardiaques est utilisée pour l'acquisition.
- Protocole sur un jour : 250-400MBq pour la première injection, et trois fois plus pour la seconde injection si une gamma-caméra traditionnelle de type Anger est utilisée, ou 150-300 MBq si une gamma-caméra dédiée aux scintigraphies cardiaques est utilisée pour l'acquisition.

Au total, l'activité administrée ne devra pas dépasser 1 600 MBq dans le cas d'un protocole sur un jour et 1 200 MBq si le protocole se déroule sur deux jours. Si le protocole a lieu sur un jour, les deux injections (effort et repos) doivent être pratiquées à **deux heures** d'intervalle au minimum. Après l'injection à l'effort, le patient devra poursuivre l'activité physique pendant encore une minute (si possible).

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

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

Pour l'évaluation globale de la fonction ventriculaire

600 – 800 MBq injectés en embole

Pour la scintigraphie mammaire:

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

Pour la localisation des tissus hyperactifs dans les tissus parathyroïdiens:

Pour la technique double phase : 400-900 MBq sont injectés en embole. L'activité usuelle est comprise entre 500 et 700 MBq.

Pour la technique de soustraction avec du pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium : 75-110 MBq de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium par administration intraveineuse, suivie de 400-900 MBq (^{99m}Tc) - sestamibi par administration intraveineuse, ou 400-900 MBq (^{99m}Tc)-sestamibi par administration intraveineuse, suivie de 150 MBq de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium par administration intraveineuse. Pour la technique de soustraction avec l'iodure (^{123}I) de sodium : 7,5-15 MBq d'iodure (^{123}I) de sodium administré par voie orale ou intraveineuse, suivis 2 heures plus tard par 400-900 MBq de (^{99m}Tc)-sestamibi administrés par voie intraveineuse.

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

$A \text{ [MBq]} = \text{activité de base} \times \text{coefficient multiplicateur}$

L'activité de base pour la recherche d'un cancer est de 63 MBq. Pour l'imagerie cardiaque, les activités de base minimale et maximale sont respectivement de 42 et 63 MBq, pour le protocole d'examen cardiaque sur deux jours effectué au repos et pendant l'effort. Pour le protocole d'examen cardiaque sur un jour, l'activité de base est de 28 MBq au repos et de 84 MBq pendant l'effort. L'activité minimale pour tout examen d'imagerie est de 80 MBq.

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

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

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

Présentation multidose.

Précautions à prendre avant toute manipulation ou administration du médicament

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

Concernant la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Acquisition des images

Pour l'imagerie cardiaque

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

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

Pour la scintigraphie mammaire

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

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

Gamma-caméra classique

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

Caméra dédié à l'imagerie des seins

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

Pour l'imagerie parathyroïdienne

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

Pour la technique par soustraction, il est possible d'utiliser soit de l'iodure de sodium (^{123}I) soit du pertechnétate de sodium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) pour l'imagerie de la glande thyroïde dans la mesure où ces produits radiopharmaceutiques font l'objet d'une rétention dans les tissus thyroïdiens fonctionnels. Cette image est soustraite de l'image obtenue avec le technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi, et le tissu parathyroïdien hyperactif pathologique reste visible après la soustraction.

Lorsque l'iode (^{123}I) est utilisé, les images sont acquises simultanément, 5 minutes après l'injection de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi. Les images sont inspectées visuellement, normalisées en fonction du nombre de coups dans l'aire thyroïdienne et les images d'iodure de sodium (^{123}I) sont soustraites des images de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi.

Lorsque le pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) est utilisé, l'acquisition des images du pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodium commence 20 à 30 minutes après l'injection. L'acquisition des images du ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi commence 10 à 15 minutes après l'injection. Les images de pertechnétate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) de sodium sont soustraites digitalement ou manuellement des images de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)-sestamibi.

Si la technique en deux temps est employée, les premières images du cou et du médiastin sont acquises 10 minutes après l'injection. L'acquisition des images du cou et du médiastin est renouvelée après une période d'élimination de 1 à 2 heures.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des composants du produit radiopharmaceutique marqué.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

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

Justification individuelle du rapport bénéfice/risque

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

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Population pédiatrique

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

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

Préparation du patient

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

Imagerie cardiaque

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

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

Interprétation de la scintigraphie mammaire

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

Après la procédure

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

Mises en garde spécifiques

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

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

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

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

Traitements affectant la fonction myocardique

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

Les inhibiteurs de la pompe à protons

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

Produits contenant du iode

Lorsque la technique par soustraction est utilisée pour l'imagerie des tissus parathyroïdiens hyperactifs, l'utilisation récente de produits de contraste radiologiques à base d'iodure, de

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

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

Allaitement

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

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

Fertilité

Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Affections du système immunitaire:

Rare: sévères réactions d'hypersensibilité de type dyspnée, hypotension, bradycardie, asthénie et vomissements (généralement dans les deux heures suivant l'administration), œdème de Quincke. Autres réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques affectant la peau et les muqueuses avec exanthème [prurit, urticaire, œdème], vasodilatation).
Très rare: D'autres réactions d'hypersensibilité ont été décrites chez des patients prédisposés.

Affections du système nerveux:

Peu fréquent: céphalées

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

Affections cardiaques:

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

Rare: arythmie.

Affections gastro-intestinales:

Peu fréquent: nausées

Rare: douleur abdominale, dyspepsie.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:

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

Fréquence indéterminée: érythème polymorphe.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

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

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

Autres affections:

L'exposition aux rayons ionisants a été associée à l'induction de cancers et à l'apparition potentielle d'anomalies congénitales. La dose efficace étant de 13,0 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 1 600 MBq (400 MBq après effort et 1 200 MBq au repos) est administrée dans le cadre d'un protocole sur 1 jour, la probabilité de survenue de ces réactions indésirables est jugée faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail : adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

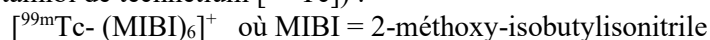
Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, dérivés du technétium (^{99m}Tc), code ATC : V09GA01.

Effets pharmacodynamiques

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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



Biodistribution

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

Scintigraphie de perfusion du myocarde

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

Scintigraphie mammaire

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

Imagerie des tissus parathyroïdiens hyperactifs

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

Élimination

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

La radioactivité du produit accumulée dans la vésicule biliaire se retrouve dans l'intestin dans l'heure qui suit l'injection. Environ 27 % de la dose injectée sont éliminés par voie rénale au bout de 24 heures et environ 33 % par voie fécale au bout de 48 heures. Les propriétés pharmacocinétiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été déterminées.

Demi-vie

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Contenu d'une boîte: 5 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE325376

LU2008120035

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

Date de première autorisation : 24/07/2008

Date de dernier renouvellement : 08/05/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2025

Date d'approbation : 10/2025

11. DOSIMÉTRIE

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

Les données répertoriées ci-dessous sont issues de l'ICRP 128 et ont été calculées sur la base des présupposés suivants: après injection intraveineuse, la substance quitte rapidement la circulation sanguine et se fixe principalement dans les tissus musculaires (y compris myocardiques), le foie et les reins et, dans une moindre proportion, dans les glandes salivaires et la thyroïde. Lorsque la substance est injectée dans le cadre d'une épreuve d'effort, la captation par le cœur et les muscles squelettiques est considérablement amplifiée, tandis que la captation par tous les autres organes et tissus est plus faible. La substance est excrétée à 75 % par le foie et à 25 % par les reins.

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

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (sujet au repos)				
	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Peau	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Rate	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testicules	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Thyroïde	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Paroi de la vessie	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Utérus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Organes restants	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

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

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq) (à l'effort)				
	Chez l'adulte	À 15 ans	À 10 ans	À 5 ans	À 1 an
Paroi de la vessie	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Utérus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Organes restants	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

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

Imagerie cardiaque

La dose efficace après administration de 1 600 MBq (maximum recommandé) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 13,0 mSv si le protocole sur un jour est appliqué, avec administration de 400 MBq après l'effort et de 1 200 MBq au repos.

Lorsque ce niveau d'activité de 1 600 MBq est administré, la dose de radiations type au niveau de l'organe cible, le cœur, est de 11,2 mGy et les doses de radiations types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le gros intestin supérieur, sont respectivement de 55,2, 45,6 et 37,2 mGy.

La dose efficace après administration de 1 200 MBq (maximum recommandé) (600 MBq au repos et 600 MBq après l'effort) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi dans le cadre d'un protocole sur deux jours chez un adulte de 70 kg est d'environ 10,1 mSv.

Lorsque ce niveau d'activité de 1 200 MBq est administré, la dose de radiations type au niveau de l'organe cible, le cœur, est de 8,1 mGy et les doses de radiations types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le gros intestin supérieur, sont respectivement de 43,2, 37,2 et 29,4 mGy.

Mammoscintigraphie

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

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

Imagerie parathyroïdienne

La dose efficace après administration de 900 MBq (maximum recommandé) de technétium (^{99m}Tc) sestamibi chez un adulte de 70 kg est d'environ 8,1 mSv.

Lorsque ce niveau d'activité de 900 MBq est administré, la dose de radiations type au niveau de l'organe cible, la thyroïde, est de 4,8 mGy et les doses de radiations types au niveau des organes critiques, la vésicule biliaire, les reins et le gros intestin supérieur, sont respectivement de 35,1, 32,4 et 24,3 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

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

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

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

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

Méthode de préparation

Protocole par ébullition :

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

Procédure par bloc chauffant :

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

- 7 Sortir le flacon du bloc chauffant et le laisser refroidir à température ambiante.
- 8 Examiner le contenu afin de vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur avant administration.
- 9 Si nécessaire, il est possible de le diluer à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.
- 10 Rélever la préparation de façon aseptique à l'aide d'une seringue stérile protégée. A utiliser dans les dix (10) heures qui suivent la préparation.
- 11 Avant administration de la préparation au patient, la pureté radiochimique doit être contrôlée par radiochromatographie en couche mince, selon la procédure décrite ci-dessous.

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

Contrôle qualité

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

1. Matériel
 - 1.1 Plaque d'oxyde d'aluminium Baker-Flex, # B-F, prédécoupée à 2,5 cm x 7,5 cm.
 - 1.2 Éthanol à > 95 %.
 - 1.3 Capintec ou appareil équivalent permettant de mesurer une radioactivité de 0,7 à 11,1 GBq.
 - 1.4 Seringue de 1 ml avec aiguille de diamètre 22–26 G (gauge).
 - 1.5 Petite cuve de développement avec couvercle (un béccher de 100 ml couvert d'un Parafilm étirable peut suffire).
2. Procédure
 - 2.1 Verser l'éthanol en quantité suffisante dans la cuve de développement (béccher) pour obtenir une hauteur de solvant de 3 - 4 mm. Couvrir la cuve (béccher) avec le Parafilm® et laisser équilibrer pendant 10 minutes environ.
 - 2.2 À l'aide de la seringue de 1 ml avec aiguille de calibre 22–26, déposer 1 goutte d'éthanol sur la plaque d'oxyde d'aluminium, à 1,5 cm de l'extrémité inférieure. **Ne pas laisser sécher le dépôt.**
 - 2.3 Déposer 1 goutte de la préparation de la trousse sur le dépôt d'éthanol. Laisser sécher. **Ne pas chauffer!**
 - 2.4 Laisser migrer le front du solvant sur une distance de 5,0 cm à partir du dépôt.
 - 2.5 Couper la bandelette à 4,0 cm de l'extrémité inférieure et mesurer chaque pièce dans l'activimètre.
 - 2.6 Le taux de pureté radiochimique sera calculé comme suit:

$$\% \text{ de sestamibi } (^{99m}\text{Tc}) = (\text{activité de la partie supérieure}) / (\text{activité des deux parties}) \times 100.$$
 - 2.7 Le % de sestamibi (^{99m}Tc) doit être $\geq 94 \%$; si ce n'est pas le cas, la préparation devra être jetée.

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