SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

STAMICIS 1 mg, kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 mg [tetrakis (2-methoxyisobutylisonitril) koper(I)] tetrafluoroboraat.

De radionuclide is geen onderdeel van de kit.

Hulpstof met bekend effect:
Elke ml oplossing bevat 4,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Het is geïndiceerd voor volwassenen. Zie rubriek 4.2 voor de pediatrische populatie.

Na radiolabelling met natrium pertechnetaat (^{99m}Tc) oplossing, is de verkregen oplossing van technetium (^{99m}Tc) sestamibi geïndiceerd voor:

- **Myocardperfusiescintigrafie** voor de opsporing en plaatsbepaling van coronaire hartziekten (angina pectoris en myocardinfarct).

- **Beoordeling van de algemene ventriculaire functie** First–pass techniek voor bepaling van de ejectiefractie en/of ECG-getriggerde, gated SPECT ter beoordeling van linkerventrikel ejectiefractie, volumes en regionale wandbeweging.

- **Scintimammografie voor de opsporing van vermoede borstkanker** wanneer de mammografie dubbelzinnig, onvoldoende of onduidelijk is.

Plaatsbepaling van hyperfunctionerend parathyreoïd weefsel bij patiënten met recidiverende of persisterende ziekte bij zowel primaire als secundaire hyperparathyreoïdie, en bij patiënten met primaire hyperparathyreoïdie die een chirurgische ingreep aan de bijschildklieren moeten ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen
De dosering kan variëren afhankelijk van de gammacameraeigenschappen en reconstructiemodaliteiten. De injectie van doseringen hoger dan de plaatselijke DRL's (Diagnostic Reference Levels) moet worden gerechtvaardigd.
Het aanbevolen activiteitsbereik voor intraveneuze toediening aan een volwassen patiënt met een gemiddeld gewicht (70 kg) is:

Diagnose van verminderde coronaire perfusie en myocardinfarct
Het aanbevolen activiteitsbereik voor de diagnose van ischemische hartziekte volgens de European Nuclear Medicine Guide van de EANM 2019 (European Association of Nuclear Medicine) is:

- Tweedaags protocol: 300-600 MBq/studie bij gebruik van een conventionele Anger-gammacamera, of 180-500 MBq bij gebruik van een op het hart gerichte gammacamera voor beeldvorming
- Eendaags protocol: 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.

Bij een eendagsprotocol mag in totaal niet meer dan 1600 MBq worden toegediend en voor een tweedaags protocol niet meer dan 1200 MBq. Voor het eendagsprotocol moet er ten minste twee uur tijd liggen tussen de twee injecties (inspanning en rust), maar de injecties mogen in willekeurige volgorde worden gegeven. Indien mogelijk moet na het toedienen van de inspanningsinjectie de inspanning nog één minuut worden volgehouden.

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

Voor de diagnose van een ischemische hartaandoening zijn twee injecties noodzakelijk (bij inspanning en in rust) om een onderscheid te kunnen maken tussen transiënte en persisterende verminderde myocardopname.

Beoordeling van algemene ventriculaire functie: 600-800 MBq als bolus geïnjecteerd.

Scintimammografie: 700-1000 MBq als bolus geïnjecteerd in de arm aan tegenovergestelde zijde van de laesie.

Plaatsbepaling van hyperfunctionerend parathyreoïd weefsel: Voor de tweefasetechniek 400-900 MBq geïnjecteerd als een bolus.

De gebruikelijke activiteit ligt tussen de 500-700 MBq.
Voor de subtractietechniek met natriumpertechnetaat (^{99m}Tc): 75-110 MBq natriumpertechnetaat (^{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 natriumpertechnetaat (^{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.

Nierfunctiestoornissen
De activiteit die wordt toegediend moet zorgvuldig worden overwogen omdat een verhoogde stralingsblootstelling bij deze patiënten mogelijk kan zijn.

Leverinsufficiëntie
In het algemeen moet men zeer voorzichtig zijn bij de bepaling van de dosering voor patiënten met een verminderde leverfunctie, waarbij doorgaans moet worden begonnen met de laagste dosering.

Pediatrische patiënten
Het gebruik bij kinderen en adolescenten dient zorgvuldig te worden afgewogen en moet gebaseerd zijn op de klinische noodzaak en de afweging van de voor- en nadelen 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 adolescenten wordt toegediend, kan worden berekend door een basishoeveelheid activiteit (voor berekeningsdoeleinden) te vermenigvuldigen met de gewichtsafhankelijke vermenigvuldigingsfactoren die in de tabel hieronder worden weergegeven.

A[MBq] toegediend activiteit = basishoeveelheid activiteit X Vermenigvuldigingsfactor:

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

Gewicht (kg)	Vermenig-vuldigings-factor	**Gewicht (kg)**	Vermenig-vuldigings-factor	**Gewicht (kg)**	Vermenig-vuldigings-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 potentiële weefselschade moet extravasale injectie van dit radioactieve product strikt worden vermeden.
Voor meervoudig gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
Dit geneesmiddel dient voor toediening aan de patiënt te worden gereconstitueerd. Voor instructies voor 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.

Beeldvorming
Beeldvorming van het hart
De scan dient ongeveer 30- 60 minuten na injectie te beginnen zodat de hepatobiliaire klaring plaats heeft kunnen vinden Langer uitstel kan nodig zijn voor rustbeelden en voor inspanningsbeelden met alleen vasodilatatoren, vanwege het risico op hogere subdiafragmatische technetium (^{99m}Tc)-activiteit. Er zijn geen significante veranderingen in concentratie of herdistributie van myocardtracer aangetoond, waardoor de scan tot 6 uur na de injectie kan worden uitgevoerd. Het onderzoek kan worden uitgevoerd met een eendagsprotocol of een tweedaags protocol.

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

Scintimammografie:
De borstscan wordt in de optimale situatie 5 tot 10 minuten na de injectie gestart, met de patiënt in buikligging waarbij de borst vrij hangt.

Het middel wordt toegediend in een bloedvat in de arm aan de andere kant dan de borst waarin een afwijking wordt vermoed. Indien de aandoening bilateraal is, is de beste injectieplaats een dorsaal bloedvat in de voet.

Conventionele gammacamera
De patiënt dient dan van houding te veranderen, zodat de andere borst vrij hangt en er een laterale opname van deze borst gemaakt kan worden. Vervolgens kan een anterior beeld worden opgenomen in rugligging, waarbij de patiënt de armen achter het hoofd houdt.

Camera speciaal voor beeldvorming van de borst
Als een camera speciaal voor beeldvorming van de borst wordt gebruikt, moet een relevant apparaat-specifiek protocol worden gevolgd om de best mogelijke beeldvormingsprestaties te verkrijgen.

Beeldvorming van de bijschildklieren

De beeldvorming van de bijschildklieren hangt af van het gekozen protocol. De meest gebruikte onderzoeken zijn de dubbelefasetechniek en/of de subtractietechniek, die samen kunnen worden uitgevoerd.

Voor de subtractietechniek kan natriumjood (^{123}I) of natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) gebruikt worden voor beeldvorming van de schildklier, aangezien deze radiofarmaceutica worden ingesloten door functionerend schildklierweefsel. Dit beeld wordt afgetrokken (subtractie) van het beeld dat wordt verkregen met technetium (^{99m}Tc) sestamibi en het pathologisch hyperfunctionerende parathyreoïd weefsel blijft na subtractie zichtbaar. Bij gebruik van natriumjodide (^{123}I) worden de beelden gelijktijdig opgenomen, beginnend 5 min na injectie van (^{99m}Tc) sestamibi. Beelden worden visueel geïnspecteerd, genormaliseerd naar schildkliertellingen en natriumjodide (^{123}I)-beelden worden afgetrokken van de (^{99m}Tc)-sestamibi-beelden.
Wanneer natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) wordt gebruikt, begint de beeldvorming met natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) 20-30 minuten na de injectie. Beeldvorming van (^{99m}Tc)-sestamibi begint 10-15 minuten na de injectie. Beelden van natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) worden digitaal of cognitief afgetrokken van de (^{99m}Tc)- sestamibi-beelden.

Wanneer de tweefasetechniek wordt gebruikt, wordt het eerste beeld van de hals en het mediastinum 10 minuten later verkregen. Na een wash-outperiode van 1 tot 2 uur wordt opnieuw beeldvorming van de hals en het mediastinum uitgevoerd.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de componenten van het gelabelde 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 overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties
Indien overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties optreden, dient de toediening van dit geneesmiddel onmiddellijk te worden beëindigd en indien nodig dient intraveneuze behandeling te worden gestart. Om onmiddellijk actie te kunnen ondernemen in noodgevallen, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, zoals een endotracheale tube en beademingsapparatuur, direct voorhanden zijn.

Individuele rechtvaardiging van baten/risico
Voor elke patiënt dient de blootstelling aan straling gerechtvaardigd te kunnen worden door het waarschijnlijke voordeel. De activiteit die wordt toegediend moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs haalbaar is om de benodigde diagnostische informatie te verkrijgen.

Nier- of leverfunctiestoornissen
Zorgvuldige afweging van de baten/risico verhouding bij deze patiënten is vereist omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk 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, omdat de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Voorbereiding van de patiënt
De patiënt dient goed gehydrateerd te zijn alvorens de aanvang van het onderzoek en de patiënt moet worden aangespoord om zo vaak als mogelijk te plassen in de eerste uren na het onderzoek om de straling te reduceren.

Beeldvorming van het hart
Indien mogelijk dient de patiënt ten minste 4 uur voor het onderzoek niet te eten en te drinken. Het wordt aanbevolen dat patiënten na elke injectie, voorafgaand aan de scan een licht vette maaltijd eten of een tweetal glazen melk drinken. Hierdoor wordt een snelle hepatobiliaire klaring van technetium (^{99m}Tc) sestamibi bevorderd, wat resulteert in een verminderde leveractiviteit in de scan.

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 onderzoeksresultaat sluit daarom borstkanker niet uit, zeker niet bij hele kleine laesies.

Na de procedure
Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen dient in de eerste 24 uur na de injectie te worden vermeden.

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 bloedsomloop beïnvloeden kunnen leiden tot vals-negatieve resultaten bij de diagnose van kransslagaderaandoeningen. Met name bètablokkers en calciumantagonisten verminderen het zuurstofverbruik en beïnvloeden daarmee dus ook de perfusie. Bètablokkers remmen de verhoging van de hartfrequentie en bloeddruk bij inspanning. Om deze reden dient eventuele gelijktijdige medicatie te worden meegewogen bij de interpretatie van het scintigrafieonderzoek. De aanbevelingen van de toepasselijke richtlijnen over ergonomische of farmacologische inspanningstesten dienen te worden opgevolgd.

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

Jodiumhoudende producten
Bij gebruik van de subtractietechniek voor beeldvorming van hyperfunctionerend parathyreoïd weefsel, 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 een interactie aangaan, 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 beoogd wordt om radioactieve middelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, is het belangrijk om te bepalen of zij zwanger is of niet. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. Bij twijfel (als de vrouw over tijd is, als de cyclus zeer onregelmatig is enz.) dienen alternatieve technieken zonder het gebruik van ioniserende straling aan de patiënt te worden aangeboden.

Zwangerschap
Wanneer onderzoeken met radionucliden worden toegepast bij zwangere vrouwen, wordt de foetus ook blootgesteld aan doses straling. Ttijdens de zwangerschap mogen daarom uitsluitend zeer dringende onderzoeken worden uitgevoerd, waarbij het mogelijke voordeel veruit opweegt tegen het risico dat optreedt voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding
Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, moet worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder gestopt is met het geven van borstvoeding en of wel het juiste radiofarmacon is gekozen, gezien de in de moedermelk uitgescheiden radioactiviteit. Indien de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding 24 uur worden onderbroken en de afgekolfde melk worden vernietigd.

Nauw contact met zuigelingen dient in de eerste 24 uur na de injectie te worden vermeden.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen onderzoeken naar vruchtbaarheid verricht.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel laat zien hoe de frequenties in deze rubriek worden weergegeven:

Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100 tot <1/10)
Soms (≥1/1.000 tot <1/100)
Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Onbekend (kan niet worden geschat op grond van de beschikbare gegevens)

Immuunsysteemaandoeningen:
Zelden: Ernstige overgevoeligheidsreacties zoals dyspneu, hypotensie, bradycardie, asthenie en braken (meestal binnen twee uur na toediening), angio-oedeem. Andere overgevoeligheidsreacties (allergische huid- en slijmvliesreacties met exantheem (pruritus, urticaria, oedeem), vasodilatatie).
Zeer zelden: andere overgevoeligheidsreacties zijn beschreven bij hiervoor gevoelige patiënten.

Zenuwstelselaandoeningen:
Soms: Hoofdpijn.
Zelden: Insulten (kort na toediening), syncope.

Hartaandoeningen
Soms: Pijn op de borst/angina pectoris, afwijkend ECG.
Zelden: Aritmie.

Maagdarmstelselaandoeningen:
Soms: Misselijkheid.
Zelden: Abdominale pijn.

Huid- en onderhuidaandoeningen:
Zelden: Lokale reacties op de injectieplaats, hypo-esthesie en paresthesie, blozen.
Onbekend: Erythema multiforme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:
Vaak: Direct na injectie, kan een metaalachtige of bittere smaak, deels in combinatie met een droge mond en een veranderde reukzin.
Zelden: Koorts, vermoeidheid, duizeligheid, voorbijgaande artritisachtige pijn.

Andere aandoeningen
Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met de kans op het ontstaan van kanker en met de mogelijkheid op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis ongeveer 13,0 mSv is wanneer de maximaal aanbevolen activiteit van 1600 MBq (400 in rust en 1200 MBq bij stress) voor een 1-daags protocol wordt toegediend, zullen deze bijwerkingen naar verwachting met een lage waarschijnlijkheid optreden.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een stralingsoverdosis met technetium (^{99m}Tc) sestamibi moet de door de patiënt geabsorbeerde dosis waar mogelijk verminderd worden door het verhogen van de uitscheiding van het radionuclide uit het lichaam door 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 diagnostisch onderzoek worden gebruikt, lijkt technetium (^{99m}Tc) sestamibi-oplossing geen farmacodynamische activiteit te hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na reconstitutie met natriumpertechnetaat (^{99m} Tc), wordt het volgende technetium (^{99m}Tc) sestamibi complex gevormd:

$[^{99m}Tc\ (MIBI)_6]^+$ waarbij: MIBI = 2-methoxyisobutylisonitril

Biodistributie
Technetium (^{99m}Tc) sestamibi wordt vanuit het bloed snel verspreid in het weefsel: vijf minuten na injectie is nog slechts 8% van de geïnjecteerde dosis in het bloed aanwezig. 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 (99mTc) sestamibi is een kationisch complex dat via diffusie passief door capillaire en celmembranen wordt opgenomen. 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 gedistribueerd in overeenstemming met de perfusie en levensvatbaarheid van het myocard. De opname in het myocard is afhankelijk is van de coronaire doorbloeding en bedraagt bij inspanning 1,5% en in rust 1,2% van de geïnjecteerde dosis. Onherstelbaar 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 weefselopname van technetium (^{99m}Tc) sestamibi is voornamelijk afhankelijk van de vascularisatie die in het algemeen vaak verhoogd is in tumorweefsel. Technetium (^{99m}Tc) sestamibi hoopt zich op in verschillende neoplasmen en het duidelijkst in de mitochondriën. De opname is gerelateerd aan een toename van het energieafhankelijke metabolisme en de celproliferatie. De ophoping in de cellen neemt af wanneer er sprake is van een overmatige expressie van eiwitten die resistent zijn tegen meerdere geneesmiddelen.

Parathyreoïd beeldvorming van hyperfunctionerend weefsel
Technetium (^{99m}Tc) sestamibi lokaliseert zich zowel in bijschildklierweefsel als in functionerend schildklierweefsel, maar de wash-out uit normaal schildklierweefsel verloopt sneller dan uit abnormaal bijschildklierweefsel.

Eliminatie
De eliminatie van technetium (^{99m}Tc) sestamibi vindt voornamelijk plaats via de nieren en het hepatobiliaire systeem. De activiteit van technetium (^{99m}Tc) sestamibi uit de galblaas wordt binnen één uur na injectie in de darmen teruggevonden. Ongeveer 27% van de toegediende dosis is na 24 uur door de nieren geëlimineerd en ongeveer 33% van de toegediende dosis is na 48 uur door de feces uitgescheiden. De farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen is nog niet beschreven.

Halfwaardetijd
De biologische halfwaardetijd van technetium (^{99m}Tc) sestamibi 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 toxicologische onderzoeken bij muizen, ratten en honden bedroeg de laagste letale dosis 7 mg/kg op (uitgedrukt als Cu (MIBI)$_4$ BF_4-gehalte) bij vrouwtjesratten. Dit stemt overeen met 500 maal de maximale humane dosis (MHD) van 0,014 mg/kg voor volwassenen (70 kg).

Noch ratten noch honden vertoonden effecten na 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) gedurende 28 dagen. Bij herhaalde dosistoediening traden de eerste toxiciteitsymptomen op bij toediening van 150 maal de dagelijkse dosis gedurende 28 dagen.

Extravasale toediening bij dieren leidde tot acute ontsteking met oedeem en bloedingen op de injectieplaats.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

Cu $(MIBI)_4$ BF_4 vertoonde geen genotoxische activiteit in de Ames-test, CHO/HPRT-test en de test op uitwisseling van zusterchromatiden.
Bij cytotoxische concentraties is een stijging van chromosoomafwijkingen waargenomen in de *in vitro* humane-lymfocyttest. Er werd geen genotoxische activiteit vastgesteld in de *in vivo* micronucleustest bij muizen bij 9 mg/kg.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tin(II)chloride dihydraat
Cysteïne hydrochloride monohydraat
Natriumcitraat
Mannitol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.
Het gereconstitueerde en radiogelabelde middel beneden 25ºC bewaren en binnen 10 uur gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3

Opslag moet plaatsvinden overeenkomstig de nationale regelgeving voor radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

15 ml glazen injectieflacons voor meervoudig gebruik, type I borosilicaatglas, afgesloten met een bromobutyl rubberen stop en aluminium dop.

Verpakkingsgrootte: 5 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen
Radiofarmaceutica mogen alleen worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen. Hun ontvangst, bewaring, gebruik, overdracht en verwijdering zijn onderworpen aan de voorschriften en/of toepasselijke vergunningen van de plaatselijke bevoegde autoriteit.

Radiofarmaca moeten op zodanige wijze 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 getroffen.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij de bereiding van technetium (^{99m}Tc) sestamibi en mag niet rechtstreeks 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 de injectieflacon op enig moment tijdens de bereiding van dit middel beschadigd blijkt of raakt, mag dit middel niet worden gebruikt.

De toedieningsprocedures dienen op zodanige wijze te worden uitgevoerd dat het risico op vervuiling van het geneesmiddel en bestraling van de laboranten tot een minimum wordt beperkt. Afdoende afscherming is verplicht.

De inhoud van de kit is vóór preparatie niet radioactief. Na toevoeging van natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) dient het uiteindelijke preparaat voortdurend afdoende te worden afgeschermd.

De toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens uitwendige straling of contaminatie door morsen van urine, braaksel of andere biologische vloeistoffen. Derhalve moeten er maatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale wettelijke voorschriften.

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

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

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

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

RVG 102661

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 september 2009
Datum van laatste verlenging: 21 april 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 12: 20 oktober 2026

11 DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd door middel van een (^{99}Mo/^{99m}Tc) generator en vervalt, via emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halfwaardetijd van 6,02 uur, tot technetium (^{99}Tc) dat vanwege zijn lange halfwaardetijd van 2,13 x 10^5 jaar als vrijwel stabiel kan worden beschouwd.

De gegevens hieronder zijn afkomstig uit de ICRP-publicatie 128 en zijn berekend met de volgende aannames: Na intraveneuze injectie wordt de stof snel geklaard uit het bloed en voornamelijk opgenomen in spierweefsel (inclusief het hart), lever, nieren, met een kleinere hoeveelheid in speekselklieren en schildklier. Wanneer de stof wordt geïnjecteerd in combinatie met een inspanningstest is de opname in het hart en de spieren aanzienlijk groter, en de opname in alle andere organen en weefsels lager. De stof wordt voor 75% door de lever en voor 25% door de nieren uitgescheiden.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit [mGy/MBq] (proefpersoon in rust)				
	Volwassenen	**15 jaar**	**10 jaar**	**5 jaar**	**1 jaar**
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
Spijsverterings-stelsel:					
Maagwand	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Dunne darmwand	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Dikke darmwand	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	0,015
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
Slokdarm	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**

	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit [mGy/MBq] (inspanning)				
Orgaan	**Volwassenen**	**15 jaar**	**10 jaar**	**5 jaar**	**1 jaar**
Bijnieren	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
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
Spijsverterings-stelsel:					
Maagwand	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Dunne darmwand	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Dikke darmwand	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
Slokdarm	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovaria	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pancreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rood beenmerg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Speekselklieren	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Huid	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Milt	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testes	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Schildklier	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
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 [mSv/MBq]	**0,0079**	**0,010**	**0,016**	**0,023**	**0,045**

De effectieve dosis per eenheid van toegediende activiteit is berekend op basis van een urinelozingsfrequentie van 3,5 uur bij volwassenen.

Beeldvorming van het hart
De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 1600 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene die 70 kg weegt bedraagt ongeveer 13,0 mSv indien het eendagsprotocol wordt geïmplementeerd met toediening van 400 MBq in rust en 1200 MBq bij inspanning.
Voor deze toegediende activiteit van 1600 MBq bedraagt de typische stralingsdosis voor het hart 11,2 mGy en bedragen de typische stralingsdoses voor de kritieke organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm resp. 55,2 ; 45,6 en 37,2 mGy.
De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 1200 MBq (600 MBq in rust en 600 MBq bij inspanning) technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een tweedaags protocol voor een volwassene van 70 kg is ongeveer 10,1mSv.
Voor deze toegediende activiteit van 1200 MBq bedraagt de typische stralingsdosis voor het hart 8,1 mGy en bedragen de typische stralingsdoses voor de kritieke organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm resp. 43,2 ; 37,2en 29,4 mGy.

Scintimammografie:
De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 1000 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg is ongeveer 9 mSv.
Voor deze toegediende activiteit van 1.000 MBq bedraagt de typische stralingsdosis voor de borst als doelorgaan 3,8 mGy en bedragen de typische stralingsdoses voor de kritieke organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm resp. 39, 36 en 27 mGy.

Beeldvorming van de bijschildklieren
De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 900 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg is ongeveer 8,1 mSv.
Voor deze toegediende activiteit van 900 MBq bedraagt de typische stralingsdosis voor de schildklier als doelorgaan 4,8 mGy en bedragen de typische stralingsdoses voor de kritieke organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm resp. 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 pas worden geopend na ontsmetting van de stop, de oplossing moet opgetrokken worden via de stop met een injectiespuit voor eenmalig gebruik die is voorzien vaneen geschikte afscherming en een steriele wegwerpnaald of met een goedgekeurd geautomatiseerd toedieningssysteem. Er kunnen niet meer dan 10 afnames per flacons worden uitgevoerd.

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 kit dient de volgende aseptische procedure te worden gevolgd, in overeenstemming is met de regels op het gebied van stralingsbescherming:

Methode van bereiding

A. Kookprocedure

1 Draag tijdens de bereiding waterdichte handschoenen. Verwijder het plastic plaatje van de injectieflacon en desinfecteer het oppervlak van de injectieflacon.

2 Plaats de injectieflacon in een geschikte loodpot die beschermd is tegen straling en naar behoren is voorzien van een etiket met datum, tijdstip van de bereiding, volume en activiteit.

3 Zuig met gebruikmaking van aseptische techniek met een steriele, afgeschermde spuit 1 tot 3 ml steriel, pyrogeenvrij natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) oplossing (200 MBq tot 11,1 GBq) op.

4 Voeg met gebruikmaking van aseptische techniek de natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) oplossing toe aan de injectieflacon in de loodpot. Zuig zonder de naald terug te trekken een equivalente hoeveelheid gas op om de atmosferische druk in de injectieflacon te behouden.

5 Krachtig schudden met ongeveer 5 tot 10 snelle, op-en-neer bewegingen.

6 Verwijder de flacon uit de loodpot en plaats de flacon **rechtop** in een kokend waterbad. Zorg ervoor dat de injectieflacon niet direct in contact komt met de bodem van het waterbad. Gedurende 10 minuten laten koken. Het waterbad moet afgeschermd worden. De tijd voor de kooktijd van 10 minuten gaat in zodra het water opnieuw **begint te koken**.

Opmerking: De injectieflacon **moet** tijdens het koken rechtop blijven staan. Gebruik een waterbad waarin de stop van de injectieflacon boven het waterniveau blijft.

7 Verwijder de injectieflacon uit het waterbad en laat 15 minuten afkoelen in een geschikte loden afscherming.

8 Controleer vóór de toediening of de inhoud van de injectieflacon vrij is van verkleuring en zichtbare deeltjes.

9 Indien nodig kan de oplossing worden verdund met een 9mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing.

10 Zuig het technetium (^{99m}Tc) sestamibi met gebruikmaking van aseptische techniek op met een steriele afgeschermde spuit. Gebruik de oplossing binnen 10 uur na bereiding.

11 De radiochemische zuiverheid moet voor de toediening onderzocht worden volgens onderstaande dunnelaagchromatografie (TLC).

B. Procedure met verwarmingsblok

1 Draag tijdens de bereiding waterdichte handschoenen. Verwijder het plastic plaatje van de injectieflacon uit de kit en desinfecteer het oppervlak van de injectieflacon.

2 Plaats de injectieflacon in een geschikte loodpot die is beschermd is tegen stralen en naar behoren is voorzien van een etiket met datum, tijdstip van de bereiding, volume en activiteit.

3 Zuig met gebruikmaking van aseptische techniek met een steriele, afgeschermde spuit 1 tot 3 ml steriel, pyrogeenvrij natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) oplossing (200 MBq tot 11,1 GBq) op).

4 Voeg met gebruikmaking van aseptische techniek de natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) oplossing toe aan de injectieflacon in de loodpot. Onttrek zonder de naald terug te trekken een equivalente hoeveelheid gas om de atmosferische druk in de flacon te behouden.

5 Krachtig schudden met ongeveer 5 tot 10 snelle, op-en-neer bewegingen.

6 Plaats de injectieflacon in het verwarmingsblok dat voorverwarmd is tot 120°C. 10 minuten laten incuberen. Het verwarmingsblok moet worden aangepast aan de grootte van de injectieflacon zodat de warmte van het blok op de juiste wijze wordt overgebracht naar de inhoud van de injectieflacon.

7 Verwijder de injectieflacon uit het verwarmingsblok. 15 minuten laten afkoelen in een geschikte loden afscherming.

8 Controleer vóór de toediening of de inhoud van de injectieflacon vrij is van verkleuring en zichtbare deeltjes.

9 Indien nodig kan de oplossing worden verdund met een 9mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing.

10 Zuig het technetium (^{99m}Tc) sestamibi met gebruikmaking van aseptische techniek op met een steriele afgeschermde spuit. Gebruik de oplossing binnen 10 uur na bereiding.

11 De radiochemische zuiverheid moet voor de toediening onderzocht worden volgens onderstaande dunnelaagchromatografie (TLC).

Kwaliteitscontrole

Methode

Dunnelaagchromatografie

Materialen

1 J. T. Baker “Baker-flex” IB-FTLC aluminiumoxide plaatje, voorgesneden op 2,5 x 7,5 cm
2 Ethanol 768 g/l
3 Activimeter om de radioactiviteit in het 0,7 – 12 GBq-bereik te meten.
4 1 ml spuit met een 22-26 gauge naald.
5 Kleine ontwikkeltank met afdekking (een beker van 100 ml afgedekt met plastic folie is voldoende).

Procedure

1 Giet voldoende ethanol in de ontwikkeltank (beker) om een laag solvens van 3-4 mm te verkrijgen. Bedek de tank (beker) met plastic folie en laat ongeveer 10 minuten staan zodat de inhoud kan equilibreren.

2 Breng met de 1 ml spuit met 22-26 gauge naald een druppel ethanol aan op het aluminiumoxide TLC plaatje, op 1,5 cm van de onderkant. Zorg dat deze druppel niet opdroogt.

3 Breng een druppel van de oplossing uit de kit aan op de druppel ethanol. Laat de druppel opdrogen. **Niet verwarmen.**

4 Ontwikkel het plaatje totdat het solvens een afstand van 5,0 cm van de druppel heeft bereikt.

5 Knip het plaatje door op 4 cm vanaf de onderkant en meet de activiteit van elk deel in de activimeter.
6 Bereken het percentage radiochemische zuiverheid als volgt:

$$\%\ \text{technetium } (^{99m}\text{Tc})\ \text{sestamibi} = \frac{(\text{Activiteit bovenste deel})}{(\text{Totale activiteit})} \times 100$$

De radiochemische zuiverheid moet groter zijn dan 94%; zo niet, dan moet het middel worden weggeworpen.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.