FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

STAMICIS 1 mg equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 mg de tetrafluoroborato de [Tetrakis (2-metoxi-2-metilpropil-1 isocianuro) cobre(I)].

El radionúclido no forma parte del equipo.

Excipientes con efecto conocido:
Un mililitro de solución contiene 4,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

Polvo blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Está indicado en adultos. Para la población pediátrica, ver sección 4.2. Después del marcaje radiactivo con la solución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, la solución de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi obtenida está indicada para:

- **Gammagrafía miocárdica de perfusión**
  para la detección y localización de enfermedad arterial coronaria (angor e infarto de miocardio).

- **Evaluación de la función ventricular global**
  técnica de primer paso para determinar la fracción de eyección y/o tomogammagrafia sincronizada (gated SPECT) con el ECG, para la evaluación de la fracción de eyección , volúmenes y motilidad regional de la pared del ventrículo izquierdo.

- **Mamogammagrafía isotópica para la detección de sospecha de neoplasia de mama**
  cuando la mamografía es no concluyente, inadecuada o indeterminada.

Localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante en pacientes con enfermedad recurrente o persistente, tanto en hiperparatiroidismo primario como secundario, y en pacientes con hiperparatiroidismo primario programados para la realización de cirugía inicial de las glándulas paratiroideas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada
La posología puede variar dependiendo de las características de la gammacámara y de los programas de reconstrucción de imágenes. Debe justificarse la administración de actividades superiores a los NRD (niveles de referencia diagnósticos) locales.

El rango de actividad recomendado para la administración intravenosa a un paciente adulto de peso promedio (70 kg) es:

Diagnóstico de la disminución de la perfusión coronaria y del infarto de miocardio
El rango de actividad recomendado para el diagnóstico de cardiopatía isquémica según la guía europea de medicina nuclear de la EANM 2019 (European Association of Nuclear Medicine) es:

- Protocolo de dos días: 300-600 MBq/estudio si se utiliza una gammacámara Anger convencional, o 180-500 MBq si se utiliza una gammacámara centrada en el corazón para la adquisición
- Protocolo de un día: 250-400 MBq para la primera inyección, tres veces más para la segunda inyección si se utiliza una gammacámara Anger convencional, o 150-300 MBq si se utiliza una gammacámara centrada en el corazón para la adquisición.

No debe administrarse más de un total de 1600 MBq para el protocolo de un día ni de 1200 MBq para el protocolo de dos días. Para el protocolo de un día, las dos inyecciones (en estrés y en reposo) deben administrarse separadas al menos durante dos horas, pero pueden aplicarse en cualquier orden. Después de la inyección en estrés, debe recomendarse continuar el ejercicio durante un minuto más (si es posible).

Para el diagnóstico de infarto de miocardio, generalmente es suficiente administrar una inyección en reposo.

Para el diagnóstico de cardiopatía isquémica se precisan dos inyecciones (en estrés y en reposo) para diferenciar entre la captación miocárdica disminuida de forma transitoria o de forma permanente.

Evaluación de la función ventricular global
600-800 MBq inyectados en forma de bolo.

Mamogammagrafía isotópica
700-1.000 MBq inyectados en forma de bolo generalmente en el brazo opuesto a la lesión.

Localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante
Para la técnica de fase doble, inyección de 400-900 MBq en forma de bolo.
La actividad típica es de 500-700 MBq.

Para la técnica de sustracción con pertecnetato de sodio (^{99m}Tc): 75-110 MBq de pertecnetato de sodio (^{99m}Tc) por vía intravenosa seguido de 400-900 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi por vía intravenosa, o 400-900 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi por vía intravenosa seguido de 150 MBq de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio por vía intravenosa.

Para la técnica de sustracción con ioduro (^{123}I) sódico: 7,5-15 MBq de ioduro (^{123}I) de sodio administrado por vía oral o intravenosa, seguido 2 horas después de 400-900 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi por vía intravenosa.

Debe justificarse la administración de actividades superiores a los NRD (niveles de referencia diagnósticos) locales.

Pacientes con insuficiencia renal
Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar ya que en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación.

Pacientes con insuficiencia hepática
En general, la actividad a administrar en estos pacientes debe considerarse cuidadosamente, comenzando habitualmente en el límite inferior del rango de actividad

Población pediátrica
El uso en niños y adolescentes debe considerarse cuidadosamente en base a la necesidad clínica y valorando la relación riesgo/beneficio en este grupo de pacientes. La actividad a administrar a niños y adolescentes puede calcularse conforme a las recomendaciones de dosis pediátricas de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM). La actividad administrada a niños y adolescentes puede calcularse multiplicando una actividad basal concreta (con fines de cálculo) por los factores determinados por el peso corporal que se indican en la siguiente tabla.

$$A[MBq]_{administrada} = \text{actividad basal} \times \text{factor}$$

La actividad basal es 63 MBq para indicaciones oncológicas. La actividad basal mínima y máxima para el protocolo de dos días de imagen cardiaca, tanto en estrés como reposo, es de 42 y 63 MBq, respectivamente. Para el protocolo de imagen cardiaca de un día, la actividad basal es 28 MBq en reposo y 84 MBq en estrés. La actividad mínima para cualquier tipo de estudio es 80 MBq.

Peso (en kg)	Factor	**Peso (en kg)**	Factor	**Peso (en kg)**	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

Forma de administración

Vía intravenosa.
Debido al posible daño tisular, debe evitarse estrictamente la extravasación de la inyección de este radiofármaco.
Vial multidosis

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Este medicamento debe reconstituirse antes de ser administrado al paciente. Para consultar las instrucciones de reconstitución y de control de la pureza radioquímica del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Adquisición de imágenes

Imágenes cardíacas
La adquisición de imágenes debe comenzar aproximadamente 30 a 60 minutos después de la inyección, para permitir el aclaramiento hepatobiliar. Puede ser necesario un intervalo más prolongado únicamente para las imágenes en reposo y para las imágenes de estrés con vasodilatadores, debido al riesgo de que exista mayor actividad de tecnecio (^{99m}Tc) en la zona subdiafragmática. No hay evidencia de cambios significativos en la concentración o redistribución del trazador a nivel miocárdico, por lo tanto, es posible la adquisición de imágenes hasta seis horas después de la inyección. El estudio puede realizarse con un protocolo de uno o dos días.

Deben obtenerse preferiblemente imágenes tomográficas (SPECT) con o sin sincronización electrocardiográfica (ECG).

Mamogammagrafía isotópica
La adquisición de imágenes de la mama se inicia óptimamente 5 a 10 minutos después de la inyección, con la paciente en posición prona, con la mama colgando libremente.

El producto se administra en una vena del brazo contralateral a la mama con la supuesta anomalía. Si la enfermedad es bilateral, la inyección se administra preferentemente en una vena dorsal del pie.

Gammacámara convencional
Seguidamente debe modificarse la posición del paciente de forma que la otra mama quede colgando, y debe adquirirse una imagen lateral de la misma. Después puede adquirirse una imagen en posición supina anterior, con los brazos de la paciente detrás de la cabeza.

Cámara dedicada a la adquisición de imágenes mamarias
En caso de que se utilice una cámara dedicada a los estudios de imagen de la mama, deberá seguirse un protocolo específico de la máquina pertinente para obtener el mejor rendimiento posible de los estudios de imagen.

Imágenes de las glándulas paratiroides
La adquisición de imágenes de las glándulas paratiroideas depende del protocolo seleccionado. Los estudios más utilizados son las técnicas de sustracción y/o de doble fase, que se puede realizar conjuntamente.

Para la técnica de sustracción en la adquisición de imágenes de la glándula tiroides puede emplearse ioduro (^{123}I) de sodio o pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, dado que el tejido tiroideo funcionante capta estos radiofármacos. Dicha imagen se sustrae de la imagen obtenida con tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi y el tejido paratiroideo hiperfuncionante patológico permanece visible tras la sustracción.
Cuando se utiliza ioduro (^{123}I) sódico, las imágenes se adquieren simultáneamente, comenzando 5 minutos después de la inyección de de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi. Las imágenes se inspeccionan visualmente, se normalizan respecto a los recuentos tiroideos y las imágenes del ioduro (^{123}I) sódico se restan de las imágenes de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi.
Cuando se utiliza pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, la adquisición de imágenes del pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio comienza 20-30 minutos después de la inyección. La adquisición de imágenes de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi comienza 10-15 minutos después de la inyección. Las imágenes de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio se sustraen digital o cognitivamente de las imágenes de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi.

Cuando se utiliza la técnica de doble fase, la primera imagen cervical y mediastínica se obtiene 10 minutos después. Tras un período de lavado de 1 a 2 horas, se obtienen de nuevo imágenes del cuello y el mediastino.

Las imágenes planares pueden complementarse mediante imágenes precoces y tardías de SPECT o SPECT/TAC.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a alguno de los componentes del radiofármaco marcado.

En el caso del estudio mediante gammagrafía miocárdica de esfuerzo, se deberán tener en cuenta las contraindicaciones generales asociadas a la inducción del estrés ergométrico o farmacológico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

<u>Posibilidad de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas</u>
Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, debe suspenderse la administración del medicamento inmediatamente e iniciarse un tratamiento intravenoso, en caso necesario. Para poder actuar inmediatamente en los casos de urgencia, se deberá disponer en todo momento de los medicamentos y los equipos necesarios, como un tubo endotraqueal y un respirador.

<u>Justificación individual de la relación beneficio/riesgo</u>
Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada por el posible beneficio. La actividad administrada deberá ser en todos los casos lo más baja posible para poder obtener la información diagnóstica requerida.

Insuficiencia renal o hepática
Se deberá analizar cuidadosamente la relación entre riesgos y beneficios, ya que en esta población de pacientes puede darse un aumento de la exposición a la radiación (ver sección 4.2).

Población pediátrica
Para obtener información sobre el uso en la población pediátrica, ver sección 4.2.
Se deberá prestar una atención especial a la indicación, ya que la dosis efectiva por MBq es más elevada que en los adultos (ver sección 11).

Preparación del paciente
El paciente debe estar bien hidratado antes de comenzar la exploración y orinar con frecuencia durante las primeras horas tras la exploración para reducir la exposición a la radiación.

Imágenes cardíacas
Siempre que sea posible, los pacientes deben guardar ayuno durante un mínimo de cuatro horas antes de la exploración. Después de cada inyección y antes de la obtención de imágenes se recomienda que los pacientes ingieran algún alimento con un contenido graso ligero o beban uno o dos vasos de leche. Esto favorece la eliminación hepatobiliar del tecnecio (^{99m}Tc)-sestamibi, con lo que se obtiene una menor actividad hepática en las imágenes.

Interpretación de las imágenes obtenidas con tecnecio (^{99m}Tc)-sestamibi

Interpretación de la gammagrafía mamaria
Puede que no se detecten todas las lesiones mamarias de menos de 1 cm de diámetro en la gammagrafía mamaria, ya que la sensibilidad del tecnecio (^{99m}Tc)-sestamibi para la detección de estas lesiones es baja. Un resultado negativo de la exploración no descarta el cáncer de mama, en especial en estas lesiones tan pequeñas.

Después del procedimiento
Durante las primeras 24 horas posteriores a la inyección se deberá evitar el contacto cercano con los lactantes y las mujeres embarazadas.

Advertencias específicas
En el caso del estudio mediante gammagrafía miocárdica de esfuerzo, se deberán tener en cuenta las contraindicaciones y las precauciones generales asociadas a la inducción del estrés ergométrico o farmacológico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, esto es, esencialmente «exento de sodio».

Consulte las precauciones relativas a los riesgos ambientales que se encuentran en la sección 6.6.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos para el corazón
Los medicamentos que afectan a la función miocárdica o al flujo sanguíneo pueden dar falsos resultados resultados negativos en el diagnóstico de arteriopatia coronaria. En concreto, los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β y los antagonistas del calcio disminuyen el consumo de oxígeno y, por tanto, también afectan a la perfusión, y los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β inhiben el aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial en situaciones de estrés. Por ello, cuando se interpreten los resultados de la gammagrafía, se debe tener en cuenta el uso de medicamentos simultáneos. Deben seguirse las recomendaciones de las guías correspondientes sobre pruebas ergométricas o farmacológicas en estrés.

Inhibidores de la bomba de protones
Se ha demostrado que el uso de inhibidores de la bomba de protones se asocia significativamente con la captación de la pared gástrica. Su proximidad a la pared inferior del miocardio puede dar lugar a resultados falsos negativos o falsos positivos y, por tanto, a un diagnóstico incorrecto. Se recomienda un período de espera de al menos 3 días.

Productos con iodo
Cuando se emplee la técnica de sustracción en la obtención de imágenes del tejido paratiroideo hiperfuncionante, el uso reciente de medios de contraste radiológico con yodo, medicamentos empleados en el tratamiento del hipertiroidismo y del hipotiroidismo u otros medicamentos puede disminuir la calidad de las imágenes del tiroides e incluso imposibilitar la sustracción. Véanse las fichas técnicas del medicamento del yoduro (^{123}I) de sodio o del pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio para consultar la lista completa de los medicamentos con los que pueden interaccionar.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar la existencia de un posible embarazo. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse que está embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre su posible embarazo (si la mujer ha tenido una falta en la menstruación, si la menstruación es muy irregular, etc.), debe considerarse la posibilidad de utilizar técnicas alternativas (de haberlas) que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes.

Embarazo
Los procedimientos con radionúclidos que se realicen en mujeres embarazadas también suponen una dosis de radiación para el feto, por lo que únicamente se deberán llevar a cabo las exploraciones que sean estrictamente necesarias, cuando el posible beneficio para la madre supere el riesgo para la madre y el feto.

Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una mujer que esté en período de lactancia se debe considerar la posibilidad de posponer la administración de radiofármacos hasta que finalice la lactancia materna y decidir cuál es el radiofármaco más adecuado, teniendo en cuenta la secreción de actividad en la leche materna. Si se considera que la administración durante la lactancia es inevitable, debe suspenderse la lactancia durante 24 horas y desecharse la leche extraída durante ese periodo.

Durante las primeras 24 horas posteriores a la inyección se deberá evitar el contacto directo con los lactantes.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de STAMICIS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

La siguiente tabla presenta cómo se reflejan las frecuencias en esta sección:

Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 hasta <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1.000 hasta <1/100)
Raras (≥1/10.000 hasta <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000)
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico:

Raros: Reacciones graves de hipersensibilidad como disnea, hipotensión, bradicardia, astenia y vómitos (por lo general en las dos horas tras la administración), angioedema. Otras reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas en la piel y las mucosas, acompañadas de exantema (prurito, urticaria, edema), vasodilatación).

Muy raros: se han descrito otras reacciones de hipersensibilidad en pacientes con predisposición.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Cefalea

Raros: Convulsiones (poco después de la administración), síncope.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Dolor torácico/angina de pecho, electrocardiograma anormal.

Raros: Arritmia.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: Náuseas.
Raros: Dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Raros: reacciones locales en la zona de inyección, hipoestesia y parestesia, rubefacción.
Frecuencia no conocida: Eritema multiforme.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:
Frecuentes: Inmediatamente después de la inyección puede observarse sabor metálico o amargo, a veces conjuntamente con sequedad de boca y alteración del sentido del olfato.
Raros: Fiebre, fatiga, mareos, dolor transitorio similar de tipo artrítico.

Otros trastornos
La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción del cáncer y a la posibilidad de aparición defectos hereditarios.

Dado que la dosis eficaz es de unos 13,0 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 1600 MBq (400 en reposo y 1200 MBq en condiciones de estrés) para un protocolo de 1 día, cabe esperar que estas reacciones adversas se produzcan con una probabilidad baja.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En caso de se administre de una sobredosis de radiación de tecnecio (^{99m}Tc)-sestamibi, la dosis absorbida por el paciente se debe reducir siempre que sea posible mediante el aumento de la eliminación del radionúclido del organismo mediante micción y defecación frecuentes. Puede ser de utilidad calcular la dosis efectiva que se ha administrado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: radiofármacos para diagnóstico, compuestos marcados con tecnecio (^{99m}Tc),
código ATC :V09GA01

Efectos farmacodinámicos
A las concentraciones químicas utilizadas para las exploraciones diagnósticas no parece que la solución de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi tenga actividad farmacodinámica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la reconstitución con pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, se obtiene el siguiente complejo de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi:

$[^{99m}Tc\ (MIBI)_6]^+$ donde: MIBI = 2-metoxi-isobutilisonitrilo

Biodistribución

El tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi se distribuye rápidamente desde la sangre a los tejidos: 5 minutos después de la inyección, sólo aproximadamente el 8% de la dosis inyectada permanece en el compartimento sanguíneo. En la distribución fisiológica, pueden observarse concentraciones evidentes de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi *in vivo* en varios órganos. En particular, se observa una captación normal del trazador en glándulas salivales, tiroides, miocardio, hígado, vesícula biliar, intestinos delgado y grueso, riñones, vejiga, plexos coroideos y músculos esqueléticos, ocasionalmente en pezones. Es normal una captación homogénea tenue en la mama o la axila.

Gammagrafía miocárdica de perfusión

El tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi es un complejo catiónico que difunde pasivamente a través de la membrana capilar y celular. En el interior de la célula se localiza en las mitocondrias, donde es atrapado, y su retención depende de la integridad de las mitocondrias, reflejando los miocitos viables. Tras la inyección intravenosa, se distribuye en el miocardio en función de la perfusión y la viabilidad miocárdicas. La captación miocárdica, que depende del flujo coronario, es el 1,5% de la dosis inyectada en estrés y el 1,2% de la dosis inyectada en reposo. Sin embargo, las células con daños irreversibles no captan el tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi. El nivel de extracción miocárdica está reducido por la hipoxia. Su redistribución es muy escasa, por lo que para los estudios en estrés y en reposo se necesitan inyecciones separadas.

Mamogammagrafía isotópica

La captación tisular del tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi depende fundamentalmente de la vascularización, que suele estar aumentada en el tejido tumoral. El tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi se acumula en diversas neoplasias y de forma más notoria en las mitocondrias. Su captación guarda relación con un aumento del metabolismo dependiente de energía y con la proliferación celular. Su acumulación celular disminuye en caso de sobreexpresión de proteínas de resistencia a múltiples fármacos.

Imagen paratiroidea de tejido hiperfuncionante

El tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi se localiza tanto en el tejido paratiroideo como en el tejido tiroideo funcionante, pero suele eliminarse con mayor rapidez del tejido tiroideo normal que del tejido paratiroideo anómalo.

Eliminación

La eliminación del tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi se produce mayoritariamente por los riñones y el sistema hepatobiliar. La actividad de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi de la vesícula biliar aparece en intestino una hora después de la inyección. Aproximadamente el 27% de la dosis inyectada es aclarada mediante eliminación renal después de 24 horas, y aproximadamente el 33% de la dosis inyectada es aclarada por las heces en 48 horas. No se ha definido la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Semivida
La semivida biológica del tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi en miocardio es de aproximadamente 7 horas en reposo y en estrés. La semivida efectiva (que incluye la semivida biológica y el período de semidesintegración) es de aproximadamente 3 horas para el corazón y de alrededor de 30 minutos para el hígado.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos de toxicidad aguda con ratones, ratas y perros, la dosis mínima del equipo de reactivos reconstituido que provocó alguna muerte fue de 7 mg/kg (expresado como contenido de Cu $(MIBI)_4$ BF_4) en ratas hembras. Esto corresponde a 500 veces la dosis máxima en humanos (DMH) de 0,014 mg/kg para adultos (70 kg). Ni las ratas ni los perros presentaron efectos relacionados con el tratamiento a dosis del equipo de reactivos reconstituido de 0,42 mg/kg (30 veces la DMH) y de 0,07 mg/kg (5 veces la DMH), respectivamente durante 28 días. Con la administración de dosis repetidas, los primeros síntomas de toxicidad aparecieron durante la administración de 150 veces la dosis diaria durante 28 días.

La administración con extravasación en animales mostró inflamación aguda con edema y hemorragias en el lugar de la inyección.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva.

El Cu $(MIBI)_4$ BF_4 no mostró ninguna actividad genotóxica en las pruebas de Ames, CHO/HPRT y de intercambio de cromátidas entre hermanas. A concentraciones citotóxicas, se observó un aumento de las aberraciones cromosómicas en el ensayo de linfocitos humanos *in vitro*. No se observó ninguna actividad genotóxica en la prueba de micronúcleos de ratón *in vivo* a 9 mg/kg.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con el equipo de reactivos para preparación radiofarmaceútica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de estaño (II) dihidrato
Clorhidrato de cisteína monohidrato
Citrato de sodio
Manitol

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 12.

6.3 Periodo de validez

2 años.
Después del marcaje radiactivo no almacenar a temperatura superior a 25ºC y usar en las 10 horas siguientes

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a temperatura superior a 25 ºC. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras el marcaje radiactivo del medicamento , ver sección 6.3.

El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radioactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales multidosis de 15 ml de vidrio de borosilicato tipo I cerrados con un tapón de goma de bromobutilo y una cápsula de aluminio.

Contenido del envase: 5 viales

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado en centros asistenciales designados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias apropiadas de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de modo que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como los de calidad farmacéutica. Deberán tomarse precauciones asépticas apropiadas.

El contenido del vial está destinado únicamente a la preparación de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi y no está destinado para administración directa al paciente sin la preparación previa.
Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este producto se ve comprometida la integridad de este vial, el radiofármaco no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación por el medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

El contenido del equipo antes de la preparación extemporánea no es radiactivo. Sin embargo, después de añadir disolución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio
debe mantenerse el radiofármaco preparado debidamente blindado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos u otros líquidos corporales, por lo que deberán adoptarse las medidas adecuadas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizarán de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.081

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/06/2009
Fecha de la última renovación: 25/01/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2026

11. DOSIMETRÍA

El tecnecio (^{99m}Tc) se produce mediante un generador de ^{99}Mo/^{99m}Tc y decae con la emisión de radiación gamma, con una energía media de 140 keV y un período de semidesintegración de 6,02 horas, a tecnecio (^{99}Tc) que, dado su prolongado período de semidesintegración de $2{,}13 \times 10^5$ años, puede ser considerado como casi estable.

Los datos presentados a continuación proceden de ICRP 128 y se calculan con arreglo a los siguientes supuestos: Después de la inyección intravenosa, el medicamento es aclarado rápidamente de la sangre y captado predominantemente en los tejidos musculares (incluido el corazón), hígado y riñones y, en menor cantidad, en glándulas salivales y la tiroideas. Cuando el medicamento es administrado conjuntamente con una prueba de esfuerzo, existe un aumento considerable de la captación en corazón y los músculos esqueléticos, con una captación correspondientemente más baja en todos los demás órganos y tejidos. El medicamento se excreta por el hígado en una proporción del 75%, y por los riñones, en una proporción del 25%.

Órgano	**Dosis absorbida por unidad de actividad administrada [mGy/MBq] (en reposo)**				
	Adultos	15 años	10 años	5 años	1 año
Glándulas adrenales	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Superficies óseas	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cerebro	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Mamas	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Pared de la vesícula biliar	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Tracto gastrointestinal					
Pared del estómago	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Pared del intestino delgado	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Pared del colon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Pared del intestino grueso ascendente	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Pared del intestino grueso descendente	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Pared cardíaca	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Riñones	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
Hígado	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Pulmones	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Músculos	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Esófago	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovarios	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Páncreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Médula ósearoja	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Glándulas salivales	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Piel	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Bazo	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testículos	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Timo	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Tiroides	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Pared de la vejiga urinaria	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Útero	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Resto del organismo	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dosis efectiva (mSv/MBq)	**0,0090**	**0,012**	**0,018**	**0,028**	**0,053**

Órgano	**Dosis absorbida por unidad de actividad administrada [mGy/MBq] (en estrés)**				
	Adulto	15 años	10 años	5 años	1 año
Glándulas adrenales	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Superficies óseas	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cerebro	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Mamas	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Pared de la vesícula biliar	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Tracto gastrointestinal:					
Pared del estómago	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Pared del intestino delgado	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Pared del colon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Pared del intestino grueso ascendente	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Pared del intestino grueso descendente	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Pared cardíaca	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Riñones	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Hígado	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Pulmones	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Músculos	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Esófago	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovarios	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Páncreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Médula ósearoja	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Glándulas salivales	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Piel	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Bazo	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testículos	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Timo	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Tiroides	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Pared de la vejiga urinaria	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Útero	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Resto del organismo	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dosis efectiva (mSv/MBq)	**0,0079**	**0,010**	**0,016**	**0,023**	**0,045**

La dosis efectiva se ha calculado en adultos en relación a una frecuencia de micción de 3,5 horas.

Imágenes cardíacas
La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad recomendada máxima de 1600 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi a un adulto de 70 kg es de aproximadamente 13,0 mSv si se sigue el protocolo de un día con la administración de 400 MBq en reposo y de 1200 MBq en esfuezo.

Para una actividad administrada de 1600 MBq la dosis de radiación típica del órgano diana, corazón, es de 11,2 mGy y las dosis de radiación típicas de los órganos críticos, es decir, vesícula biliar, riñones e intestino grueso ascendente son de 55,2; 45,6 y 37,2 mGy, respectivamente.

La dosis efectiva resultante de la administración de la actividad máxima recomendada de 1200 MBq (600 MBq en reposo y 600 MBq en estrés)
de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi en un protocolo de dos días para un adulto que pesa 70 kg es de aproximadamente 10,1 mSv.

Para esta actividad administrada de 1200 MBq, la dosis de radiación típica del órgano diana, corazón, es de 8,1 mGy y las dosis de radiación típicas a los órganos críticos, vesícula biliar, riñones e intestino grueso ascendente son de 43,2 ; 37,2 y 29,4 mGy respectivamente.

Mamogammagrafía isotópica
La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad máxima recomendada de 1.000 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi para un adulto que pesa 70 kg es de unos 9 mSv.
Para una actividad administrada de 1.000 MBq, la dosis de radiación típica al órgano diana, mama, es de 3,8 mGy y las dosis de radiación típicas a los órganos críticos, vesícula biliar, riñones e intestino grueso ascendente son de 39, 36 y 27 mGy respectivamente.

Imágenes de las glándulas paratiroides
La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad máxima recomendada de 900 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi para un adulto que pesa 70 kg es de aproximadamente 8,1 mSv.Para una actividad administrada de 900 MBq, la dosis de radiación típica al órgano diana, tiroides, es de 4,8 mGy y las dosis de radiación típica de los órganos críticos, vesícula biliar, riñones e intestino grueso ascendente son de 35,1 ; 32,4 y 24,3 mGy respectivamente.

12. INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas. Los viales no deben abrirse antes de desinfectar el tapón, la solución debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa de un solo uso equipada con un blindaje adecuado y una aguja estéril desechable o utilizando un sistema de aplicación automatizado autorizado.

Si la integridad del vial se ve comprometida, el producto no se debe usar.

Instrucciones para la preparación de tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi

La preparación de tecnecio (^{99m}Tc)-sestamibi con el equipo de reactivos se debe realizar siguiendo el procedimiento siguiente y en conformidad con las normas de asepsia y protección radiológica:

Método de preparación

A. Procedimiento de ebullición

1 Utilizar guantes impermeables para la preparación. Retirar el disco de plástico del vial y desinfectar la superficie del cierre del vial.

2 Colocar el vial en un blindaje adecuado, debidamente identificado con la fecha, hora de la preparación, volumen y actividad.

3 Con una jeringa estéril blindada, extraer en condiciones asépticas aproximadamente de 1 a 3 ml de disolución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio estéril y apirógena (200 MBq hasta 11,1 GBq).

4 Añadir asépticamente la disolución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio al vial con el blindaje plomado. Sin retirar la aguja, extraer un volumen igual del espacio superior del vial para mantener la presión atmosférica dentro del vial.

5 Agitar vigorosamente con movimientos rápidos de arriba hacia abajo entre 5 y 10 veces**.**

6 Sacar el vial del blindaje plomado y colocarlo **en posición vertical** en un baño de agua hirviendo adecuado, de manera que el vial no esté en contacto directo con la base del baño, y mantener la ebullición durante 10 minutos. El baño debe estar blindado. El tiempo de 10 minutos comienza a contar cuando el agua **empiece a hervir** de nuevo.
Nota: Durante la ebullición el vial **debe** permanecer en posición vertical. Utilizar un baño de agua en el que el tapón esté por encima del nivel del agua.

7 Retirar el vial del baño de agua y dejarlo enfriar durante 15 minutos en un blindaje de plomo adecuado.

8 Inspeccionar visualmente el contenido del vial para comprobar la ausencia de partículas y decoloración antes de la administración al paciente.

9 Si es necesario, se puede diluir con solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

10 Extraer asépticamente el tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi usando una jeringa estéril blindada. Utilizar durante las 10 horas siguientes a la preparación.

11 Antes de la administración al paciente debe controlarse la pureza radioquímica según el método radio TLC que se detalla a continuación.

B. Procedimiento de bloque calefactor

1 Utilizar guantes impermeables para la preparación. Retirar el disco de plástico del vial y desinfectar la superficie del cierre del vial.

2 Colocar el vial en un blindaje de radiación adecuado, debidamente identificado con la fecha, hora de la preparación, volumen y actividad.

3 Con una jeringa estéril blindada, extraer en condiciones asépticas aproximadamente 1 a 3 ml de disolución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio estéril y apirógena (200 MBq hasta 11,1 GBq).

4 Añadir asépticamente la disolución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio al vial con el blindaje plomado. Sin retirar la aguja, extraer un volumen igual del espacio superior del vial para mantener la presión atmosférica dentro del vial.

5 Agitar vigorosamente con movimientos rápidos de arriba hacia abajo entre 5 y 10 veces**.**

6 Colocar el vial en el bloque calefactor previamente calentado a 120°C e incubar durante 10 minutos. El bloque calefactor deberá ajustarse al tamaño del vial para asegurar una correcta transferencia del calor del dispositivo térmico al contenido del vial.

7. Retirar el vial de la placa térmica y dejarlo enfriar durante 15 minutos en un blindaje de plomo adecuado.

8 Inspeccionar visualmente el contenido del vial para comprobar la ausencia de partículas y decoloración antes de la administración al paciente.

9 Si es necesario, se puede diluir con solución de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%).

10 Extraer asépticamente el tecnecio (^{99m}Tc) sestamibi usando una jeringa estéril blindada. Utilizar dentro de las 10 horas siguientes a la preparación.

11 Antes de la administración al paciente debe controlarse la pureza radioquímica según el método radio TLC que se detalla a continuación.

Control de calidad

Método

Cromatografía en capa fina (TLC)

Materiales

1 Placa de óxido de aluminio, J.T. Baker « Baker-flex » IB-FTLC , precortada a 2,5 cm x 7,5 cm.

2 Etanol 768 g/l

3 Activímetro para medir la radioactividad en el intervalo de 0,7–12 GBq.

4 Jeringa de 1 ml con una aguja de calibre 22-26.

5 Cuba cromatográfica pequeña con cubierta (es suficiente un vaso de precipitados de 100 ml cubierto con film plástico).

Procedimiento

1 Verter suficiente etanol en la cuba cromatográfica (vaso de precipitados) para tener un fondo de 3-4 mm de solvente. Tapar la cuba (vaso de precipitados) con film elástico y dejarlo equilibrar durante aproximadamente 10 minutos.

2 Aplicar 1 gota de etanol, utilizando la jeringa de 1 ml con la aguja de calibre 22-26, sobre la placa de TLC de óxido de aluminio a 1,5 cm del borde inferior. No dejar que se seque la mancha.

3 Aplicar 1 gota de la disolución del producto sobre la mancha de etanol. Dejar secar la mancha. **No calentar.**

4 Desarrollar la placa hasta que el disolvente llegue a una distancia de 5,0 cm desde la mancha.

5 Cortar la tira a 4,0 cm desde el borde inferior, y medir la radioactividad de cada pieza en el activímetro.

6 Calcular el % de pureza radioquímica como:

$$\% \ (^{99m}\text{Tc}) \text{ sestamibi} = \frac{\text{(Actividad en la porción superior)}}{\text{(Actividad total)}} \times 100$$

La pureza radioquímica debe ser mayor o igual a 94 %, en caso contrario debe desecharse la preparación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizarán de acuerdo con la normativa local.