PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

STAMICIS 1 mg preparasjonssett til radioaktive legemidler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1 mg [tetrakis-(2-metoksyisobutylisonitril) kobber(I)] tetrafluoroborat.

Radioisotopen inngår ikke i settet.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
En ml løsning inneholder 4,5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett for radioaktive legemidler.

Hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til diagnostiske formål. Det er indisert til voksne. For pediatrisk populasjon, se pkt. 4.2.

Etter radiomerking med natriumperteknetat(^{99m}Tc)-oppløsning, oppnås en oppløsning av technetium(^{99m}Tc)-sestamibi som er indisert for:

Myokardperfusjonsscintigrafi for påvisning og lokalisering av sykdom i kransarteriene (angina pectoris og myokardinfarkt).

Evaluering av den globale ventrikkelfunksjonen
Første passering-metode for å bestemme ejeksjonsfraksjonen og/eller EKG-synkronisert SPECT for å evaluere den venstre ventrikkelens ejeksjonsfraksjon, volum og regionale ventrikkelveggbevegelser.

Scinti-mammografi for å påvise mistenkt brystkreft når er tvetydig, inadekvat eller ubestemmelig.

Lokalisering av overaktivt biskjoldbruskkjertelvev hos pasienter med tilbakevendende eller vedvarende sykdom ved både primær og sekundær hyperparatyreoidisme, og hos pasienter med primær hyperparatyreoidisme som skal ha operativt inngrep i biskjoldbruskkjertlene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre pasienter
Doseringen kan variere, avhengig av egenskapene til gammakameraet og rekonstruksjonsmodalitetene. Injeksjon av radioaktiviteter større enn de lokale DRL-er (Diagnostic Reference Levels) bør begrunnes.

Anbefalt aktivitetsintervall til intravenøst bruk for en pasient med gjennomsnittlig vekt (70 kg) er:

Diagnose av redusert koronar perfusjon og myokardieinfarkt
Det anbefalte aktivitetsområdet for diagnostisering av iskemisk hjertesykdom i henhold til European Nuclear Medicine Guide til EANM 2019 (European Association of Nuclear Medicine) er:

– 2-dagers protokoll: 300-600 MBq/studie hvis et konvensjonelt Anger-gammakamera brukes, eller 180-500 MBq hvis et hjertesentrert gammakamera brukes til innhenting
– 1-dags protokoll: 250–400 MBq for den første injeksjonen, tre ganger mer for den andre injeksjonen hvis et konvensjonelt Anger-gammakamera brukes, eller 150–300 MBq hvis et hjertesentrert gammakamera brukes til innhenting.

Det skal ikke administreres mer enn totalt 1600 MBq til en endagsprotokoll og 1200 MBq til en todagersprotokoll. For en endagsprotokoll skal de to injeksjonene (stress og hvile) utføres med en tidsavstand på minst to timer, men de kan utføres i en vilkårlig rekkefølge. Etter stressinjeksjonen skal det oppmuntres til fysisk anstrengelse i ytterligere ett minutt (dersom dette er mulig).

Til diagnose av myokardinfarkt er det vanligvis tilstrekkelig med en injeksjon i hviletilstand.

Til diagnose av iskemisk hjertesykdom kreves det to injeksjoner (stress og hvile) for å differensiere mellom forbigående og vedvarende redusert myokardialt opptak.

Vurdering av global ventrikulær funksjon 600 – 800 MBq injisert som bolus.

Scinti-mammografi: 700 – 1000 MBq injisert som bolus vanligvis i armen på motsatt side av lesjonen.

Lokalisering av hyperfunksjonelt biskjoldbruskkjertelvev:
For dobbelfaseteknikken, 400-900 MBq injisert som en bolus.
Vanlig radioaktivitet er på mellom 500 – 700 MBq.

For subtraksjonsteknikken med natriumperteknetat (^{99m}Tc): 75-110 MBq natriumperteknetat (^{99m}Tc) ved intravenøs administrering etterfulgt av 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi ved intravenøs administrering, eller 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi ved intravenøs administrering etterfulgt av 150 MBq natriumperteknetat (^{99m}Tc) ved intravenøs administrering.
For subtraksjonsteknikken med natriumjodid (^{123}I): 7,5-15 MBq natriumjodid (^{123}I) administrert oralt eller intravenøst etterfulgt 2 timer senere av 400-900 MBq (^{99m}Tc) sestamibi ved intravenøs administrering.

Nedsatt nyrefunksjon
Grundig vurdering av radioaktiviteten som skal administreres er nødvendig ettersom en økt eksponering for radioaktiv stråling er mulig hos disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon
For pasienter med nedsatt leverfunksjon bør radioaktivitet generelt velges varsomt og bør vanligvis begynne i den lavere enden av doseringsområdet.

Pediatrisk populasjon
Bruk hos barn og ungdom må vurderes nøye, basert på kliniske behov og under vurdering av forholdet mellom risiko og fordeler hos denne pasientgruppen. Radioaktivitet som skal administreres til barn og ungdom kan beregnes i henhold til anbefalingene på det pediatriske doseringskortet til "European Association of Nuclear Medicine" (EANM). Radioaktiviteten som administreres til barn og ungdom kan beregnes ved å multiplisere en baseline radioaktivitet (av beregningsformål) med de vektavhengige multiplene oppgitt i tabellen nedenfor.

A[MBq]administrert = baseline radioaktivitet x multippel:

Baseline radioaktivitet er 63 MBq som et kreftsøkende middel. For hjerteavbildning er minimale og maksimale baseline radioaktiviteter henholdsvis 42 og 63 MBq, for todagers hjerteskanningsprotokoll både ved hviletilstand og stress. For endags hjerteavbildningsprotokollen er baseline radioaktivitet 28 MBq ved hviletilstand og 84 MBq ved stress. Minimal radioaktivitet for enhver avbildningsundersøkelse er 80 MBq.

Vekt [kg]	Multippel	**Vekt [kg]**	Multippel	**Vekt [kg]**	Multippel
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

Administrasjonsmåte
Til intravenøs bruk.
På grunn av muligheten for vevsskade må ekstravasal injisering av dette radioaktive produktet absolutt unngås.
Til flerdosebruk.

Forsiktighetsregler som skal følges før håndtering eller administrering av legemidlet
Dette legemidlet skal rekonstitueres før det administreres til pasienten. For instruksjoner vedrørende rekonstituering og kontroll av den radiokjemiske renheten av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

For pasientklargjøring, se pkt. 4.4.

Avbildning
Hjerteavbildning
Avbildningen skal starte ca. 30 – 60 minutter etter injeksjonen for å gi anledning til hepatobiliær clearance. Lengre forsinkelse kan være nødvendig for bilder i hviletilstand og for stress med bare vasodilatatorer, på grunn av risikoen for høyrere subdiafragmatisk technetium-(^{99m}Tc)-radioaktivitet. Det finnes ikke bevis på signifikante endringer i konsentrasjonen eller redistribusjonen av myokardialt sporstoff, og derfor er det mulig med avbildning i inntil 6 timer etter injeksjonen. Testen kan utføres i en endags- eller todagersprotokoll.

Det skal fortrinnsvis utføres tomografisk avbildning (SPECT) med eller uten EKG-gating.

Scinti-mammografi
Avbildningen av bryst startes optimalt 5 til 10 minutter etter injeksjonen med pasienten i mageleie med brystet hengende fritt.

Produktet administreres i en armvene kontralateralt til brystet med den mistenkte abnormiteten. I tilfelle bilateral sykdom, administreres injeksjonen helst i en dorsalvene i foten.

Standard gammakamera
Pasienten skal deretter plasseres i ny stilling, slik at brystet på motsatt side henger fritt, og det skal tas et lateralt bilde av dette. Deretter kan det tas et frontalt bilde mens pasienten ligger på ryggen og holder armene bak hodet.

Kamera dedikert til brystavbildning
I tilfelle det brukes et kamera dedikert til brystavbildning, må en relevant maskinspesifikk protokoll følges for å oppnå best mulige bilder.

Avbildning av biskjoldbruskkjertel

Avbildning av biskjoldbruskkjertelen avhenger av den valgte protokollen. De mest brukte undersøkelsene er enten subtraksjon og/eller dobbeltfaseteknikker, som kan brukes sammen.

For subtraksjonsteknikken kan enten natriumjod-(^{123}I) eller natriumperteknetat-(^{99m}Tc) brukes til avbildning av skjoldbruskkjertelen ettersom disse radiofarmaka fanges i funksjonelt skjoldbruskkjertelvev. Dette bildet subtraheres fra technetium-(^{99m}Tc)-sestamibibildet, og patologisk hyperfunksjonelt biskjoldbruskkjertelvev forblir synlig etter subtrahering. Når natriumjodid (^{123}I) brukes, innhentes bilder samtidig, med start 5 minutter etter injeksjon av (^{99m}Tc) sestamibi. Bildene inspiseres visuelt, normaliseres til skjoldbruskkjertelen, og natriumjodid (^{123}I)-bilder subtraheres fra (^{99m}Tc) sestamibi-bildene.
Når natriumperteknetat (^{99m}Tc) brukes, startes bildeinnhenting med natriumperteknetat (^{99m}Tc) 20-30 minutter etter injeksjon. Bildeinnhenting av (^{99m}Tc) sestamibi startes 10-15 minutter etter injeksjon. Bilder med natriumperteknetat (^{99m}Tc) subtraheres enten digitalt eller kognitivt fra (^{99m}Tc) sestamibi-bildene.

Når dobbelfaseteknikken brukes, oppnås det første nakke- og mediastinumbildet 10 minutter senere. Etter en utvaskingsperiode på 1 til 2 timer utføres avbildning av nakke og mediastinum igjen.

De planare bildene kan komplementeres med tidlig og forsinket SPECT eller SPECT/CT.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1 eller noen av komponentene i det merkede radioaktive legemidlet.

Ved myokardiale scintigrafiske undersøkelser i stresstilstander skal de generelle kontraindikasjonene og forsiktighetsreglene som er assosiert med induksjonen av ergometrisk eller farmakologisk stress vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mulighet for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner
Dersom det oppstår overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administreringen av legemidlet omgående seponeres og intravenøs behandling om nødvendig startes. For å muliggjøre øyeblikkelige tiltak i nødstilfeller, må nødvendige legemidler og utstyr, som for eksempel endotrakealtube og ventilator, være tilgjengelige øyeblikkelig.

Individuell rettferdiggjørelse av fordel/risiko
For hver pasient må eksponering overfor stråling være rettferdiggjort på grunnlag av sannsynlige fordeler. Radioaktiviteten som administreres må i hvert tilfelle være lavest mulig for å oppnå den nødvendige diagnostiske informasjonen.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon
Grundig vurdering av forholdet mellom fordeler og risiko hos disse pasientene er nødvendig ettersom en økt eksponering til radioaktiv stråling er mulig (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon
For informasjon om bruk i den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2.
Grundig vurdering av indikasjonen er nødvendig ettersom den effektive dosen per MBq er høyere enn hos voksne (se pkt. 11).

Pasientklargjøring
Pasienten bør være godt hydrert før undersøkelsen og oppfordres til å tømme seg så ofte som mulig i løpet av de første timene etter undersøkelsen for å redusere radioaktiv stråling

Hjerteavbildning
Om mulig skal pasientene faste i minst fire timer før studien. Det anbefales at pasientene spiser et lett fettholdig måltid eller drikker et glass eller to med melk etter hver injeksjon, før avbildningen. Dette vil fremme en rask hepatobiliær clearance av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi, hvilket gir lavere leveraktivitet på bildet.

Tolkning av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibibilder
Tolkning av scinti-mammografi
Brystlesjoner på under 1 cm i diameter vil kanskje ikke bli oppdaget i det hele tatt med scinti-mammografi, ettersom følsomheten til technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi for oppdagelse av slike lesjoner er lav. En negativ undersøkelse utelukker ikke brystkreft, særlig ved slike små lesjoner.

Etter prosedyren
Nærkontakt med spedbarn og gravide kvinner bør begrenses i løpet av de første 24 timene etter injeksjonen.

Spesielle advarsler
Ved myokardiale scintigrafiske undersøkelser i stresstilstander skal de generelle kontraindikasjonene og forsiktighetsreglene som er assosiert med induksjonen av ergometrisk eller farmakologisk stress vurderes.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. hetteglass, dvs. er tilnærmet 'natriumfritt'.

For forsiktighetsregler vedrørende miljøfare, se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hjertemedisiner
Legemidler som påvirker den myokardiale funksjonen og/eller blodsirkulasjonen kan forårsake negative resultater i diagnosen av koronar arteriesykdom. Spesielt betablokkere og kalsiumantagonister reduserer oksygenforbruket og påvirker derfor perfusjon, og betablokkere hemmer økningen av hjertefrekvensen og blodtrykket ved stress. Av denne grunn bør samtidig administrering av andre legemidler tas med i betraktningen under tolkningen av den scintigrafiske undersøkelsen. Anbefalingene i gjeldende retningslinjer om ergometriske og farmakologiske stresstester bør følges.

Protonpumpehemmere
Bruk av protonpumpehemmere har vist seg å være signifikant assosiert med opptak i magesekkveggen. Nærheten til den nedre hjerteveggen kan føre til falsk negative eller falsk positive funn, og derfor til en unøyaktig diagnose. Det anbefales en tilbaketrekningsperiode på minst 3 dager.

Jodholdige produkter
Når subtraheringsteknikken brukes til avbildning av hyperfuksjonelt biskjoldbrukskkjertelvev, er det sannsynlig at nylig bruk av jodholdige røntgenkontrastmedia, legemidler brukt til å behandle hyper- eller hypotyroidisme eller flere andre legemidler reduserer kvaliteten på bilder av skjoldbruskkjertelen og til og med gjøre subtrahering umulig. For en fullstendig liste over mulige interagerende legemidler, se preparatomtalene for natriumjod-(^{123}I) eller natriumperteknetat-(^{99m}Tc).

Pediatrisk populasjon
Interaksjonsstudier er bare utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder
Når administrering av radiofarmaka til en fertil kvinne er indisert, er det viktig å konstatere om hun er gravid eller ikke. Enhver kvinne med uteblitt menstruasjon skal antas å være gravid til det motsatte er bevist. Dersom det finnes tvil om en mulig graviditet (uteblitt eller uregelmessig menstruasjon osv.) bør pasienten tilbys alternative teknikker som ikke bruker ioniserende stråling (om tilgjengelig).

Graviditet
Radionuklid-prosedyrer som utføres hos gravide kvinner innebærer også en stråledose for fosteret. Derfor skal bare nødvendige undersøkelser utføres under graviditet når den sannsynlige fordelen i stor grad overveier den risikoen dette innebærer for moren og fosteret.

Amming
Før det administreres radiofarmaka til en mor som ammer, skal det gjøres vurderinger av om muligheten for å utsette administrering av radionuklidet til moren har sluttet å amme og hva som er det best egnede valget av radiofarmaka, med tanke på at utskillingen av radioaktivitet i morsmelken. Dersom administrering vurderes å være nødvendig, skal ammingen avbrytes i 24 timer, og melken fra de utgåtte ammingene skal kasseres.

Nærkontakt med spedbarn bør begrenses i løpet av de første 24 timene etter injeksjonen.

Fertilitet
Ingen fertilitetsstudier er blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

STAMICIS har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabellen nedenfor beskriver hvordan hyppigheten av bivirkningene omtales i dette avsnittet:

Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Forstyrrelser i immunsystemet:
Sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner som dyspné, hypotensjon, bradykardi, asteni og oppkast (vanligvis innen to timer etter administrasjon), angioødem. Andre overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner på hud og slimhinner med eksantem (pruritus, urtikaria, ødem), vasodilatasjon).
Svært sjeldne: Andre overfølsomhetsreaksjoner har vært beskrevet hos predisponerte pasienter.

Nevrologiske sykdommer:
Mindre vanlige: Hodepine.
Sjeldne: Krampeanfall (kort etter injeksjonen), synkope.

Hjertesykdommer
Mindre vanlige: Brystsmerter/angina pectoris, unormalt EKG.
Sjeldne: Arytmi

Gastrointestinale sykdommer:
Mindre vanlige: Kvalme.
Sjeldne: Magesmerter

Hud- og underhudssykdommer
Sjeldne: Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, hypoestesi og parestesi, rødming.
Ikke kjent: Erythema multiforme

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:
Vanlige: Straks etter injeksjonen kan det merkes en metallisk eller bitter smak, delvis i kombinasjon med tørr munn og endring i luktesansen.
Sjeldne: Feber, fatigue, svimmelhet, forbigående artrittliknende smerter.

Andre forstyrrelser
Eksponering overfor ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og potensial for utvikling av arvelige defekter. Siden den effektive dosen er ca. 13,0 mSv når den maksimale anbefalte aktiviteten på 1600 MBq (400 ved hvile og 1200 MBq ved stress) for en 1-dags protokoll administreres, forventes disse bivirkningene å oppstå med lav sannsynlighet.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Dersom det administreres en stråleoverdose med technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi, skal den absorberte dosen til pasienten reduseres når dette er mulig, ved å øke elimineringen av radionuklidet fra kroppen ved hjelp av hyppig urinering og defekasjon. Det kan være nyttig å estimere den effektive dosen som ble brukt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: diagnostiske radiofarmaka, technetium-(^{99m}Tc)-sammensetninger, ATC-kode: V09GA01

Farmakodynamiske effekter
Ved de kjemiske konsentrasjonene brukt til diagnostiske undersøkelser, ser det ikke ut som at oppløsning med technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi har noen farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter rekonstituering med natriumperteknetat(^{99m}Tc), dannes følgende technetium(^{99m}Tc)-sestamibi-kompleks:

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

Biodistribusjon
Technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi fra blodet distribueres raskt i vevet: 5 minutter etter injeksjonen er bare ca. 8 % av den injiserte dosen fortsatt i blodomløpet. Ved fysiologisk distribusjon kan en tydelig konsentrasjon av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi ses in vivo i flere organer. Spesielt er normalt sporopptak tydelig i spyttkjertler, skjoldbruskkjertel, myokard, lever, galleblære, tynn- og tykktarm, nyrer, blære, choroid plexus og skjelettmuskler, og enkelte ganger i brystvorter. Svakt homogent opptak i bryst eller armhule er normalt.

Myokardial perfusjons-scintigrafi
Technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi er et kationt kompleks som diffunderer passivt gjennom kapillærer og cellemembraner. Inne i cellen befinner det seg i mitokondriet, hvor det er fanget, og retensjon er baser på et intakt mitokondrium, noe som reflekterer levedyktige myocytter. Etter intravenøs injeksjon distribueres det inne i myokardet i henhold til myokardial perfusjon og levedyktighet. Myokardialt opptak, som avhenger av koronar strøm, er 1,5 % av den injiserte dosen ved stress og 1,2 % av den injiserte dosen i hviletilstand. Irreversibelt skadete celler tar imidlertid ikke opp technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi. Det myokardiale ekstraksjonsnivået reduseres ved hypoksi. Det har svært liten redistribusjon så separate injeksjoner er nødvendig for stress- og hvilestudier.

Scinti-mammografi
Vevsopptaket av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi avhenger hovedsakelig av vaskulariseringen som vanligvis er økt i tumorvev. Technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi akkumuleres i forskjellige neoplasmer og mest markant i mitokondriene. Opptaket er relatert til økt energiavhengig metabolisme og celleproliferasjon. Cellulær akkumulering er redusert når multi-legemiddelresistens-proteiner er overrepresentert.

Avbildning av hyperfunksjonelt vev i biskjoldbruskkjertel
Technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi lokaliseres i både biskjoldbruskkjertelvev og funksjonelt skjoldbruskkjertelvev, men vaskes raskere ut av normalt skjoldbruskkjertelvev enn av unormalt biskjoldbruskkjertelvev.

Eliminasjon
Eliminasjon av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi skjer for det meste gjennom nyrene og det hepatobiliære systemet. Aktivitet av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi fra galleblæren vises i tarmen innen en time etter injeksjonen. Ca. 27 % av den injiserte dosen fjernes gjennom eliminasjon i nyrene etter 24 timer, og ca. 33 % av den injiserte dosen fjernes gjennom avføringen i løpet av 48 timer. Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er ikke betegnet.

Halveringstid
Biologisk myokardial halveringstid av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi er ca. 7 timer i hviletilstand og ved stress. Effektiv halveringstid (som omfatter biologisk og fysisk halveringstid) er ca. 3 timer for hjertet og ca. 30 minutter for leveren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I akutte intravenøse toksisitetsstudier på mus, rotter og hunder var laveste dosering av det rekonstituerte Sestamibi-settet som resulterte i dødstilfeller, 7 mg/kg (uttrykt som Cu $(MIBI)_4$ BF_4-innhold) hos hunnrotter. Dette svarer til 500 ganger maksimal human dosering (MHD) på 0,014 mg/kg for voksne (70 kg).

Verken rotter eller hunder viste behandlingsrelaterte effekter ved doseringer av det rekonstituerte Sestamibi-settet på henholdsvis 0,42 mg/kg (30 ganger MHD) og 0,07 mg/kg (5 ganger MHD) i 28 dager. Ved gjentatt doseadministrering viste de første toksisitetssymptomene seg under administrering av 150 ganger daglig dose i løpet av 28 dager.
Ekstravasal administrering til dyr viste akutt inflammasjon med ødem og blødninger på injeksjonsstedet.

Det er ikke utført studier av reproduksjonstoksisitet.

Cu $(MIBI)_4$ BF_4 viste ingen gentoksisk aktivitet i Ames-, CHO/HPRT- og søster kromatidutvekslingstester.
Ved cytotoksiske konsentrasjoner ble det observert en økning i kromosomavviket i in vitro-analysen av humane lymfocytter. Det ble ikke observert gentoksisk aktivitet i in vivo-mikronukleustest hos mus ved 9 mg/kg.

Det er ikke utført studier for å vurdere det karsinogene potensialet til settet med radiofarmaka.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tinnkloriddihydrat
Cysteinhydrokloridmonohydrat
Natriumsitrat
Mannitol

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt.12.

6.3 Holdbarhet

2 år
Det rekonstituerte og radioaktivt merkede legemidlet lagres ved høyst 25 ºC. Rekonstituert preparat brukes innen 10 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar hetteglassene i ytterpakningen for å beskytte mot lys.

For lagringsforhold for det rekonstituerte legemidlet, se pkt. 6.3.

Oppbevaring av radiofarmaka skal være i samsvar med nasjonale forskrifter om radioaktive materialer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml flerdosehetteglass, borosilikatglass type I, lukket med propp av bromobutylgummi og aluminiumshette.

Pakningsstørrelse: 5 hetteglass

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Generelle advarsler
Radiofarmasøytiske legemidler skal kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i utpekte kliniske omgivelser. Mottak, lagring, bruk, overføring og avfallshåndtering av disse er underlagt forskriftene og/eller passende lisenser fra lokal kompetent myndighet.

Radiofarmaka skal tilberedes på en måte som tilfredsstiller både strålesikkerheten og de kravene som stilles til farmasøytisk kvalitet. Det skal iverksettes egnede aseptiske forholdsregler.

Innholdet i hetteglasset er kun ment for bruk ved tilberedning av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi og skal ikke administreres direkte til pasienten uten først å ha gjennomgått den klargjørende prosedyren.

For instruksjoner om improvisert tilberedning av legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Dersom hetteglassets integritet skades på noe tidspunkt av tilberedningen, så skal produktet ikke brukes.

Administreringsprosedyrer bør utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemidlet og stråling av brukeren. Tilfredsstillende skjerming er obligatorisk.

Innholdet i settet er ikke radioaktivt før tilberedning. Men etter at det er tilsatt natriumperteknetat-(^{99m}TC) må det sørges for relevant avskjerming av den endelige tilberedningen.

Administrering av radiofarmaka skaper risikoer for andre personer for ekstern stråling eller kontaminasjon fra spilt urin, oppkast eller andre biologiske væsker. Det må derfor iverksettes stråleverntiltak i samsvar med nasjonale forskrifter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

MT nr 08-5992

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. mars 2009
Dato for siste fornyelse: 21. april 2013

10. OPPDATERINGSDATO

20.10.2026

11. DOSIMETRI

Technetium-(^{99m}Tc) produseres ved hjelp av en (^{99}Mo/^{99m}Tc)-generator og nedbrytes med emisjon av gammastråler med en gjennomsnittsenergi på 140 keV og en halveringstid på 6,02 timer til technetium-(^{99m}Tc), som, tatt i betraktning dets lange halveringstid på 2,13 x 10^5 år, kan anses for å være kvasistabil.

Opplysningene nedenfor er hentet fra ICRP 128 og er beregnet i samsvar med følgende forutsetninger: Etter en intravenøs injeksjon fjernes substansen raskt fra blodet og tas hovedsakelig opp i muskelvev (inkludert hjertet), lever og nyrer, med en mindre andel i spyttkjertler og skjoldbruskkjertelen. Når substansen injiseres i forbindelse med en stresstest, vil det være en betydelig økning av opptaket i hjerte- og skjelettmuskulatur, med et tilsvarende lavere opptak i alle andre organer og vev. Substansen skilles ut av lever og nyrer i et forhold på henholdsvis 75 % og 25 %.

	Absorbert dose per enhet administrert radioaktivitet (mGy/MBq) (pasient i hviletilstand)				
Organ	**Voksne:**	**15 år**	**10 år**	**5 år**	**1 år**
Binyrer	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Benoverflater	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Hjerne	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Bryst	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Galleblærevegg	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Fordøyelsessystemet:					
Magesekksveggen	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tynntarmsveggen	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Tykktarmsveggen	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Øvreykktarmsvegg	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Nedre tykktarmsvegg	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Hjerte	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Nyrer	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
Lever	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Lunger	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muskler	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Øsofagus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Eggstokker	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pankreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Rød marg	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Spyttkjertler	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Hud	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Milt	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testikler	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Tymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Skjoldbruskkjertel	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Urinblærevegg	0.011	0.014	0.019	0.023	0.041
Livmor	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Resterende organer	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effektiv dose [mSv/MBq]	**0,0090**	**0,012**	**0,018**	**0,028**	**0,053**

	Absorbert dose per enhet administrert radioaktivitet (mGy/MBq) (mosjon)				
Organ	**Voksne**	**15 år**	**10 år**	**5 år**	**1 år**
Binyrer	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Benoverflater	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Hjerne	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Bryst	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Galleblærevegg	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Fordøyelsessystemet:					
Magesekksveggen	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tynntarmsveggen	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Tykktarmsveggen	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Øvre ykktarmsvegg	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Nedre tykktarmsvegg	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Hjerte	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Nyrer	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Lever	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Lunger	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muskler	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Øsofagus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Eggstokker	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pankreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rød marg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Spyttkjertler	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Hud	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Milt	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testikler	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Tymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Skjoldbruskkjertel	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Urinblærevegg	0.0098	0.013	0.017	0.021	0.038
Livmor	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Resterende organer	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Effektiv dose [mSv/MBq]	**0,0079**	**0,010**	**0,016**	**0,023**	**0,045**

Effektiv dose ble beregnet i henhold til en tømmefrekvens på 3,5 timer hos voksne.

Hjerteavbildning
Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en maksimal anbefalt radioaktivitet på 1600 MBq technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi til en voksen som veier 70 kg er ca. 13,0 mSv ved implementering av en endags protokoll med administrering av 400 MBq ved hvile og 1200 MBq ved mosjon.
For denne administrerte radioaktiviteten på 1600 MBq er den typiske strålingsdosen til hjertet som målorgan på 11,2 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen på henholdsvis 55,2 ; 45,6 og 37,2mGy.

Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en maksimal anbefalt radioaktivitet på 1200 MBq (600 MBq ved hvile og 600 MBq ved mosjon) med technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi for en todagers protokoll til en voksen som veier 70 kg er ca. 10,1 mSv.
For denne administrerte radioaktiviteten på 1200 MBq er den typiske strålingsdosen til hjertet som målorgan på 8,1 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen på henholdsvis 43,2 ; 37,2 og 29,4 mGy.

Scinti-mammografi
Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en maksimal anbefalt radioaktivitet på 1 000 MBq med technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi for en voksen som veier 70 kg er ca. 9 mSv.
For en administrert radioaktivitet på 1 000 MBq er den typiske strålingsdosen til brystet som målorgan på 3,8 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen på henholdsvis 39, 36 og 27 mGy.

Avbildning av biskjoldbruskkjertel
Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en maksimal anbefalt radioaktivitet på 900 MBq med technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi for en voksen som veier 70 kg er ca. 8,1 mSv.
For en administrert radioaktivitet på 900 MBq er den typiske strålingsdosen til skjoldbruskkjertelen som målorgan på 4,8 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene galleblære, nyrer og øvre del av tykktarmen på henholdsvis 35,1 ; 32,4 og 24,3 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Opptrekk skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene må ikke åpnes før proppen er desinfisert. Oppløsningen skal trekkes opp gjennom proppen ved bruk av endosesprøyte utstyrt med egnet beskyttende skjerming og en steril engangsnål eller ved bruk av et godkjent automatisk applikasjonssystem. Det kan ikke foretas mer enn 10 opptrekk fra hvert hetteglass.

Dersom hetteglassets integritet skades så skal ikke produktet brukes.

Instruksjoner for tilberedning av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi

Tilberedning av technetium-(^{99m}Tc)-sestamibi fra settet skal gjøres på følgende måte, i samsvar med regler for aseptikk og strålevern:

Tilberedningsmåte

A. Kokeprosedyre

1 Bruk vanntette hansker under tillagingen. Ta plastlokket av hetteglasset og desinfiser overflaten av proppen.

2 Sett hetteglasset et sted med en egnet stråleskjerming, korrekt merket med dato, tillagingstidspunkt, volum og aktivitet.

3 Ta ut omtrent 1 til 3 ml av den sterile, pyrogenfrie natriumperteknetat (^{99m}Tc)-løsningen (200 MBq til 11,1 GBq) på aseptisk vis med en steril, skjermet sprøyte.

4 Overfør natriumperteknetat (^{99m}Tc)-løsningen aseptisk til hetteglasset i blyskjermingen. Ta ut et tilsvarende volum luft før du trekker ut nåla for å opprettholde atmosfæretrykk i hetteglasset.

5 Rist kraftig med omtrent 5 til 10 raske vendinger.

6 Ta hetteglasset ut fra blyskjermingen og sett det **opprett** i et egnet kokende vannbad, slik at hetteglasset ikke er direkte i kontakt med bunnen av badet, og hold det i kok i 10 minutter. Badet må være skjermet. Ikke start klokka for de 10 minuttene før vannet **begynner å koke** igjen.

Merk: Hetteglasset **må** holdes opprett under kokingen. Tilpass vannmengden slik at proppen befinner seg over vannflaten.

7 Ta hetteglasset ut av vannbadet og la det kjøle seg i 15 minutter inn i en egnet blyskjerming.

8 Foreta en visuell inspeksjon av innholdet i hetteglasset før det administreres til pasienten for å sikre at det ikke er misfarget eller inneholder partikler.

9 Det er mulig å fortynne med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning ved behov.

10 Ta ut technetium (^{99m}Tc)-sestamibi på aseptisk vis med en steril, skjermet sprøyte. Bruk det innen 10 timer etter tillagingen.

11 Før preparatet gis til pasienten, må den radiokjemiske renheten sjekkes etter radio-TLC-metoden som beskrives i detalj nedenfor.

B. Blokkoppvarmingsprosedyre

1 Bruk vanntette hansker under tillagingen. Ta plastlokket av hetteglasset og desinfiser overflaten av proppen.

2 Sett hetteglasset et sted med en egnet stråleskjerming, korrekt merket med dato, tillagingstidspunkt, volum og aktivitet.

3 Ta ut omtrent 1 til 3 ml av den sterile, pyrogenfrie natriumperteknetat (^{99m}Tc)-løsningen (200 MBq til 11,1 GBq) på aseptisk vis med en steril, skjermet sprøyte.

4 Overfør natriumperteknetat (^{99m}Tc)-løsningen aseptisk til hetteglasset i blyskjermingen. Ta ut et tilsvarende volum luft før du trekker ut nåla for å opprettholde atmosfæretrykk i hetteglasset.

5 Rist kraftig med omtrent 5 til 10 raske vendinger.

6 Sett hetteglasset i varmeblokka som er oppvarmet til 120 °C og inkuber i 10 minutter. Varmeblokka bør være tilpasset størrelsen på hetteglasset for å sikre korrekt overføring av varme fra varmeenheten til innholdet i hetteglasset.

7 Ta hetteglasset ut av varmeblokka og la det kjøle seg i 15 minutter inn i en egnet blyskjerming.

8 Foreta en visuell inspeksjon av innholdet i hetteglasset før det administreres til pasienten for å sikre at det ikke er misfarget eller inneholder partikler.

9 Det er mulig å fortynne med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning ved behov.

10 Ta ut technetium (^{99m}Tc)-sestamibi på aseptisk vis med en steril, skjermet sprøyte. Bruk det innen 10 timer etter tillagingen.

11 Før preparatet gis til pasienten, må den radiokjemiske renheten sjekkes etter radio-TLC-metoden som beskrives i detalj nedenfor.

Kvalitetskontroll

Metode

Tynnsjiktkromatografi

Materiell

1 Aluminiumoksidplate, J.T. Baker «Baker-flex» IB-FTLC, beskåret til 2,5 cm x 7,5 cm.

2 Etanol 768 g/L

3 Aktivimeter for å måle radioaktivitet i intervallet 0,7 – 12 GBq.

4 1 ml sprøyte med 22-26 nål.

5 Lite framkallingsbad forsynt med lukning (100 ml begerglass med plastfilm er tilstrekkelig).

Framgangsmåte

1 Hell etanol i framkallingsbadet (begerglasset) opp til 3-4 mm høyde. Dekk badet (begerglasset) med plastfilm og la stå i rundt 10 minutter for å komme i likevekt.

2 Sett av 1 dråpe etanol på TLC-platen av aluminiumoksid med en 1 ml sprøyte forsynt med 22-26 nål, 1,5 cm fra bunnen. Ikke la flekken tørke.

3 Sett av 1 dråpe av løsningen fra settet oppå etanolflekken. La flekken tørke. **Må ikke varmes opp**

4 Framkall platen inntil løsningsmidlet kommer 5,0 cm fra flekken.

5 Kutt platen 4,0 cm fra bunnen og tell hver av bitene i aktivimeteret.

6 Beregn den radiokjemiske renheten i % som følger:

$$\%\ \text{technetium}(^{99m}\text{Tc})\text{-sestamibi} = \frac{\text{(Aktivitet øverste del)}}{\text{(Total aktivitet)}} \times 100$$

Den radiokjemiske renheten bør være mer enn eller lik 94 %. Hvis ikke, må preparatet kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.