

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Medimibi 0.5 mg – valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 0,5 mg [tetrakis (1-isosyanidi-2-metoksi-2-metyylipropyli-) kupari(I)]-tetrafluoroboraattia.

Radionuklidi ei sisälly valmisteyhdistelmään.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Natriumkloridi 13,5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Valkoinen kuiva-aine, kylmäkuivattu.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Teknetium(^{99m}Tc)sestambiliuos käytetään natriumperteknetaattiliuoksella (^{99m}Tc) radioleimauksen jälkeen seuraaviin käyttötarkoituksiin:

- sydänlihaksen perfuusion skintigrafia sepelvaltimotaudin havaitsemiseksi ja paikantamiseksi (angina pectoris ja sydäninfarkti)
- yleisen kammio toiminnan arviointi ensikiertotekniikka ejektiofraktion määrittämisessä ja/tai EKG-liipaistu ohjattu SPECT-kuvauksen vasemman kammion ejektiofraktion, tilavuuden ja alueellisen seinämäliikkeen arvioinnissa
- skintimammografia epäillyn rintasyövän havaitsemiseen, kun mammografia tuottaa ristiriitaisia, riittämättömiä tai epäselviä tuloksia
- liikatoimivan lisäkilpirauhaskudoksen paikantaminen potilailla, joilla on uusiutuva tai krooninen primaarinen tai sekundaarinen hyperparatyreoosi, sekä potilailla, joilla on primaarinen hyperparatyreoosi, ja joille aiotaan tehdä ensimmäinen lisäkilpirauhasten leikkaus.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Annostus voi vaihdella gammakameran ominaisuuksien ja rekonstruktio-ominaisuuksien mukaan. Paikallisten diagnostisten viitetasojen (DRL) ylitys on perusteltava.

Suosittelava aktiivisuus keskimäärin 70 kg:n painoiselle aikuispotilaalle laskimoon:

Heikentyneen koronaariperfuusion ja sydäninfarktin diagnoosi

400–900 MBq

Euroopan toimenpideohjeiden mukaiset suositellut radioaktiivisuusmäärät iskeemisen sydänsairauden diagnosoinnissa ovat seuraavat:

- kaksipäiväinen protokolla: 600–900 MBq
- yksipäiväinen protokolla: 400–500 MBq ensimmäisessä injektiossa, kolminkertainen määrä toisessa injektiossa.

Yksipäiväisessä protokollassa potilaalle annettavan aktiivisuuden enimmäisarvo on 2 000 MBq; kaksipäiväisessä protokollassa 1 800 MBq. Yhden päivän koe voidaan suorittaa kummassa järjestyksessä tahansa (rasitus/lepo tai lepo/rasitus), mutta injektiot tulee antaa vähintään kahden tunnin välein. Rasitusinjektion jälkeen rasitusta kehoitetaan jatkettavaksi vielä yhden minuutin ajan (jos mahdollista).

Sydäninfarktin diagnosoimiseksi yksi injektio levossa saattaa olla riittävä.

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

Yleisen kammiotoiminnan arviointi

600–800 MBq, annetaan bolusinjektiona.

Skintimammografia

700–1 000 MBq, annetaan bolusinjektiona yleensä leesio vastakkaisella puolella olevaan käsivarteeseen.

Liikatoimivan lisäkilpirauhaskudoksen paikantaminen

200–700 MBq, annetaan bolusinjektiona. Tyypillinen aktiivisuus on 500–700 MBq. Annostus voi vaihdella gammakameran ominaisuuksien ja rekonstruktio-ominaisuuksien mukaan. Paikallisten diagnostisten viitetasojen (DRL) ylitys on perusteltava.

Munuaisten vajaatoiminta

Annettavan aktiivisuuden määrä on harkittava tarkkaan, koska tällaisilla potilailla on suurentunut säteilyaltistuksen riski.

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt, aktiivisuuden määrän valinnassa on oltava varovainen, ja annostus on yleensä aloitettava asteikon alapäästä.

Pediatriiset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille pitää harkita tarkoin klinisen tarpeen sekä kyseisen potilasryhmän riski-hyötysuhteen arvioinnin perusteella. Lapsille ja nuorille annettavat aktiivisuusmäärät voidaan laskea Euroopan isotooppilääketiedeyhdistyksen (EANM) pediatriksen annostuskortin suositusten perusteella; lapsille ja nuorille annettu aktiivisuus voidaan laskea kertomalla perustason aktiivisuus (laskentaa varten) potilaan kehonpainosta riippuvilla kertoimilla, jotka on lueteltu oheisessa taulukossa.

$A[\text{MBq}]_{\text{annettu}} = \text{perustason aktiivisuus} \times \text{kerroin}$

Perustason aktiivisuus on 63 MBq, kun valmistetta käytetään syöpäkasvaimen hakeutuvana aineena. Sydämen kuvantamisessa perustason vähimmäisaktiivisuus on 42 MBq ja enimmäisaktiivisuus on 63 MBq, kun kyseessä on kaksipäiväinen protokolla, jossa sydän kuvataan sekä levossa että rasituksessa. Yksipäiväisessä sydämen kuvantamisprotokollassa perustason aktiivisuus on 28 MBq levossa ja 84 MBq rasituksessa. Kaikkien kuvaustutkimusten aktiivisuuden vähimmäistaso on 80 MBq.

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

Antotapa

Laskimoon.

Tämän radioaktiivisen valmisteen ekstrasvastaalista injektiota on ehdottomasti vältettävä, koska se voi aiheuttaa kudosaivurion.

Moniannoskäyttöön.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuuntoon ennen sen antamista potilaalle. Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja radiokemiallisen puhtauden tarkistamisesta ennen lääkkeen antoa.

Potilaan valmistelu, ks. kohta 4.4.

Kuvantaminen

Sydänkuvaus

Kuvaus on aloitettava noin 30–60 minuuttia injektion jälkeen, jotta hepatobiliaarista poistumaa ehtisi tapahtua. Lepokuviiin ja pelkillä vasodilaattoreilla tehtyyn rasituskokeeseen saatetaan tarvita pitempi viive, koska riski teknetiumin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) palleanalaisesta aktiivisuudesta on suurempi. Sydänlihaskerkeäaineen pitoisuuden tai jakautumisen merkittävästä muuttumisesta ei ole näyttöä, joten kuvaus voi tapahtua jopa 6 tuntia injektion jälkeen. Koe voidaan tehdä yksipäiväistä tai kaksipäiväistä protokollaa käyttäen.

On suositeltavaa tehdä tomografiakuvaus (SPECT) EKG-tahdistuksen kanssa tai ilman sitä.

Skintimammografia

Rintojen kuvaus on parasta aloittaa 5–10 minuuttia injektion jälkeen, potilaan maatesa vatsallaan ja rintojen riippuessa vapaasti.

Valmiste annetaan sen käsivarren laskimoon, joka on vastakkainen epäiltyyn rintakasvaimen nähden. Jos sairaus on molemminpuolinen, injektio annetaan jalan dorsaaliseen laskimoon.

Tavallinen gammakamera

Sen jälkeen potilas on aseoitava siten, että vastakkainen rinta riippuu ja siitä voidaan ottaa lateraalinen kuva. Sen jälkeen potilaasta voidaan ottaa anteriorinen kuva selinmakuulla, potilaan kädet pään takana.

Rintojen kuvaukseen tarkoitettu anturi

Käytettäessä rintojen kuvaukseen tarkoitettua anturia on noudatettava konekohtaista protokollaa, jotta kuvanlaatu olisi mahdollisimman hyvä.

Lisäkilpirauhasen kuvaaminen

Lisäkilpirauhasen kuvaus on riippuvainen valitusta protokollasta. Useimmin käytetyt tutkimukset ovat joko vähennys- ja/tai kaksivaihetekniikoita, jotka voidaan tehdä yhdessä.

Käytettäessä vähennystekniikkaa voidaan kilpirauhasen kuvaamiseen käyttää joko natriumjodidia (^{123}I) tai natriumperteknetaattia ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), koska nämä radiofarmaseuttiset valmisteet sitoutuvat toimivaan kilpirauhaskudokseen. Tämä kuva vähennetään teknetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)sestambikuvasta, jolloin patologistesti liikatoimiva lisäkilpirauhaskudos jää näkyviin vähennyksen jälkeen. Käytettäessä natriumjodidia (^{123}I) annetaan suun kautta 10–20 MBq. Kaula- ja thoraxkuvat voidaan ottaa neljä tuntia valmisteiden antamisen jälkeen. Kun natriumjodidi (^{123}I)-kuva on otettu, injisoidaan 200–700 MBq teknetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)sestambia ja kuvat otetaan 10 minuuttia injektion jälkeen kahdesta gammaenergiapiikistä (140 keV, teknetium [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] ja 159 keV, jodi [^{123}I]). Käytettäessä natriumperteknetaattia ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) injisoidaan 40–150 MBq, ja kaula- ja thoraxkuvat otetaan 30 minuutin kuluttua. Sen jälkeen injisoidaan 200–700 MBq teknetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)sestambia ja toinen kuvaus tehdään 10 minuutin kuluttua.

Käytettäessä kaksivaihetekniikkaa injisoidaan 400–700 MBq teknetium($^{99\text{m}}\text{Tc}$)sestambia ja ensimmäinen kaula- ja välikarsinakuva otetaan 10 minuutin kuluttua. 1–2 tunnin puhdistumisvaiheen jälkeen kaula- ja välikarsinakuvat otetaan uudelleen.

Tasokuvia voidaan täydentää aikaisella ja viivästetyllä SPECT-kuvauksella tai SPECT/CT-kuvauksella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tehtäessä sydänlihaksen skintigrafiatutkimusta rasiuksessa on noudatettava yleisiä ergometriseen tai farmakologiseen rasiukseen liittyviä vasta-aiheita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdolliset yliherkkyys- tai anafylaktiset reaktiot

Jos yliherkkyysreaktioita tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, lääkevalmisteen anto on heti keskeytettävä ja tarvittaessa on aloitettava reaktion hoito suoneen annettavien lääkkeiden avulla. Jotta hätätilassa voidaan ryhtyä välittömiin toimiin, on tarvittavien lääkkeiden, intubaatiovälineiden ja ventilaattorin oltava heti saatavilla.

Yksilöllisten riskien ja hyötyjen perustelu

Säteilyaltistuksen määrä on aina pystyttävä perustelemaan potilaskohtaisesti todennäköisen hyödyn perusteella. Annettavan aktiivisuuden tulee aina olla alhaisin pitoisuus, jolla on mahdollista saada tarvittavat diagnostiset tiedot.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Säteilyaltistus voi olla suurentunut potilailla, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt. Tutkimuksen hyötyjen ja riskien suhde on arvioitava tarkkaan (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Lisätietoja valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille, ks. kohta 4.2.

Käyttöä on harkittava tarkkaan, koska efektiivinen annos MBq:ä kohti on suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 11).

Potilaan valmistelu

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

Sydänkuvaus

Potilaan on mahdollisuuksien mukaan oltava ravinnotta vähintään neljä tuntia ennen tutkimusta. Potilaan on suositeltavaa syödä kevyt mutta rasvainen ateria tai juoda 1–2 lasia maitoa jokaisen injektion jälkeen ennen kuvausta. Tämä edistää teknetium(^{99m}Tc)sestamibin hepatobiliaarista poistumista, mikä vähentää maksasta peräisin olevaa aktiivisuutta kuvassa.

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibikuvien tulkinta

Skintimammografian tulkinta

Halkaisijaltaan alle 1 cm:n rintaleesioita ei välttämättä havaita skintimammografiassa, sillä teknetium(^{99m}Tc)sestamibin herkkyys näiden leesioden havaitsemisessa on alhainen. Negatiivinen tutkimustulos ei sulje pois rintasyöpää erityisesti leesioden ollessa näin pieniä.

Toimenpiteen jälkeen

Imeväisikäisten ja raskaana olevien läheisyydessä olemista on vältettävä 24 tunnin ajan injektion jälkeen.

Erityisvaroitukset

Tehtäessä sydänlihaksen skintigrafiatutkimusta rasiuksessa on noudatettava yleisiä ergometriseen tai farmakologiseen rasiukseen liittyviä vasta-aiheita ja varotoimia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Natriumpitoisuus voi joissakin tapauksissa ylittää 1 mmol injektion antoajankohdan mukaan (23,8 mg, kun leimaustilavuus on 5 ml). Tämä tulee huomioida potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Ympäristöriskejä koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sydänlihaksen toimintaan ja/tai verenvirtaukseen vaikuttavat lääkkeet voivat aiheuttaa vääriä negatiivisia tuloksia sepelvaltimotaudin diagnoosissa. Varsinkin beetasalpaajat ja kalsiuminestäjät vähentävät hapenkulutusta ja vaikuttavat siksi myös perfuusioon. Beetasalpaajat estävät sykkeen ja verenpaineen nousua rasiuksen aikana. Tästä syystä samanaikainen lääkitys on otettava huomioon tulkittaessa skintigrafiatutkimuksen tuloksia. Ergometrisessä tai farmakologisessa rasiuskokeessa on noudatettava soveltuvia ohjeita ja niiden suosituksia.

Kun liikatoimivaa lisäkilpirauhaskudosta kuvataan vähennystekniikalla, äskettäinen jodipitoisen radiologisen kontrastiaineen käyttö, kilpirauhasen liikatoiminnan tai vajaatoiminnan hoitoon käytettyjen lääkkeiden käyttö tai monien muiden lääkeaineiden käyttö todennäköisesti heikentää kilpirauhaskuvan laatua ja saattaa jopa estää vähennyksen tekemisen. Täydellinen luettelo tämän valmisteen kanssa mahdollisesti yhteisvaikuttavista lääkeaineista on natriumjodidin (^{123}I) tai natriumperteknetaatin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) valmisteyhteenvedossa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos radioaktiivista lääkettä aiotaan antaa naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskauden mahdollisuus on aina ensin suljettava pois. Jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, on oletettava, että raskaus on alkanut, kunnes toisin todistetaan. Mikäli raskaus on epävarmaa (esim. väliin jääneet tai hyvin epäsäännölliset kuukautiset), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia tekniikoita, joissa ionisoivaa säteilyä ei käytetä (mikäli mahdollista).

Raskaus

Raskaana olevalle naiselle tehtävässä radionukliditoimenpiteessä myös sikiöön kohdistuu säteilyannos. Siksi raskauden aikana tulisi tehdä vain ehdottoman välttämättömiä tutkimuksia, kun mahdolliset hyödyt ovat selvästi äidille ja sikiölle aiheutuvia riskejä suuremmat.

Imetys

Ennen radiofarmaseuttisen valmisteen antamista imettävälle äidille on harkittava mahdollisuutta lykätä radionuklidin antoa, kunnes äiti ei enää imetä. Lisäksi on pohdittava, mikä on sopivin radiofarmaseuttisen valmisteen vaihtoehto ottaen huomioon radioaktiivisuuden erittyminen äidinmaitoon. Jos anto katsotaan välttämättömäksi, imetys on keskeytettävä 24 tunnin ajaksi ja sinä aikana erittynyt maito on hävitettävä.

Imeväisikäisten läheisyydessä olemista on vältettävä 24 tunnin ajan injektion jälkeen.

Hedelmällisyys

Vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Medimibi-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraava taulukko kertoo lääkevalmisteeseen liittyvien haittavaikutusten esiintyvyyden:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, > 1/100$)
Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Vaikeat yliherkkyysoireet, kuten hengenahdistus, alhainen verenpaine, bradykardia, heikkous ja oksentelu (yleensä kahden tunnin kuluessa antamisesta), angioödeema. Muut yliherkkyysoireet (allergiset iho- ja limakalvoreaktiot, joihin liittyy eksanteema [kutina, nokkosihottuma, ödeema], verisuonien laajeneminen).

Hyvin harvinainen: Muita yliherkkyysoireita on kuvattu potilailla, joilla on ollut niihin aiemmin taipumusta.

Hermosto

Melko harvinainen: Päänsärky

Harvinainen: Kouristuskohtaukset (pian antamisen jälkeen), pyörtäminen.

Sydän

Melko harvinainen: Rintakipu/angina pectoris, poikkeava EKG.

Harvinainen: Rytmihäiriö.

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: Pahoinvointi.

Harvinainen: Vatsakipu.

Iho ja ihonalainen kudokset

Harvinainen: paikalliset reaktiot injektio kohdassa, tuntoaistin heikentyneisyys ja tuntoaistimushäiriöt (parestesia), punoitus.

Tuntematon: Erythema multiforme.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Metallinen tai kitkerä maku heti injektion jälkeen, varsinkin suun kuivumisen yhteydessä, hajuainin muutokset.

Harvinainen: Kuume, väsymys, heitehuimaus, ohimenevä niveltulehduksen kaltainen kipu, ylävatsavaivat.

Muut häiriöt

Altistuminen ionisoivalle säteilylle on liitetty syövän induktioon sekä perinnöllisten vaurioiden kehittymiseen. Kun potilaalle annetaan suurin suositeltu yksipäiväisen protokollan aktiivisuus, 2 000 MBq (500 MBq levossa ja 1 500 MBq rasiuksessa), efektiivinen annos on 16,4 mSv, joten edellä mainittujen haittavaikutusten todennäköisyys on alhainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 5500034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mikäli potilas saa liian suuren annoksen teknetium(^{99m}Tc)sestamibia, absorboitunutta annosta tulisi vähentää lisäämällä radionuklidin poistumista elimistöstä tiheällä virtsaamisella ja ulostuksella. On ehkä hyödyllistä arvioida potilaalle annettu efektiivinen annos.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, teknetium(^{99m}Tc)yhdisteet, ATC-koodi: V09GA01.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Diagnostisissa tutkimuksissa käytettyinä pitoisuuksina teknetium(^{99m}Tc)sestamibiliuoksella ei vaikuta olevan mitään farmakodynaamista vaikutusta.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun valmiste saatetaan käyttövalmiiksi natriumperteknetaatilla (^{99m}Tc), muodostuu seuraava teknetium(^{99m}Tc)sestamibikompleksi:

[^{99m}Tc (MIBI)₆]⁺ jossa: MIBI = 2-metoksi-isobutyli-isonitriili

Jakautuminen

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi siirtyy verestä nopeasti kudoksiin: 5 minuuttia injektion jälkeen vain noin 8 % injisoidusta annoksesta on enää veressä. Fysiologisessa jakautumisessa teknetium(^{99m}Tc)sestamibin voidaan havaita selvästi kertyvän useisiin elimiin *in vivo*. Normaalaa merkkiaineen kertymää havaitaan erityisesti sylkirauhasissa, kilpirauhasessa, sydänlihaksessa, sappirakossa, ohut- ja paksusuoleissa, munuaisissa, virtsarakossa, aivokammion suonipunoksessa ja luurankolihasissa, joskus närneissä. Heikko homogeeninen kertymä rinnassa tai kainalossa on normaalia.

Sydänlihaksen perfuusion skintigrafia

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi on kationinen kompleksi, joka diffundoituu passiivisesti hiussuonten seinämien ja solukalvojen läpi. Solussa yhdiste kiinnittyy mitokondrioon. Siksi yhdisteen kertymä perustuu ehjiin mitokondrioihin, joiden läsnäolo ilmaisee, että lihassolu on elinkelpoinen. Laskimonsisäisen injektion jälkeen yhdiste kertyy sydänlihaksen sydänlihasperfuusion ja lihassolujen elinkelpoisuuden mukaan. Kertymä sydänlihaksen on riippuvainen sepelvaltimon virtauksesta ja on 1,5 % injisoidusta annoksesta rasisuksessa ja 1,2 % injisoidusta annoksesta levossa. Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi ei kuitenkaan kerry palautumattomasti vaurioituneisiin soluihin. Hypoksia heikentää sydänlihaksen ekstraktiokyvyn voimakkuutta. Valmisteen jakautuminen ei juurikaan muutu, joten rasisus- ja lepotutkimuksessa tarvitaan erillinen injektio.

Skintimammografia

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibin kertyminen kudoksiin on ensisijaisesti riippuvaista vaskularisaatiosta; kasvainkudoksissa vaskularisaatio on yleensä lisääntynyt. Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi kertyy eri kasvaimiin ja erityisesti mitokondrioihin. Yhdisteen kertymä liittyy lisääntyneeseen energiariippuvaiseen aineenvaihduntaan ja solujen jakautumiseen. Yhdisteen kertyminen soluihin vähenee, jos soluissa yllmentyy monilääkeresistenttejä proteiineja.

Liikatoimivan lisäkilpirauhaskudoksen kuvaaminen

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi kertyy sekä lisäkilpirauhaskudokseen että toimivaan kilpirauhaskudokseen mutta poistuu normaalista kilpirauhaskudoksesta nopeammin kuin poikkeavasta lisäkilpirauhaskudoksesta.

Eliminaatio

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibi eliminoituu pääasiassa munuaisten sekä maksan ja sapen kautta. Teknetium(^{99m}Tc)sestamibin aktiivisuus sappirakosta näkyy suolistossa tunnin kuluttua injektiosta. Noin 27 % injisoidusta annoksesta poistuu munuaisten kautta 24 tunnin kuluttua ja noin 33 % injisoidusta annoksesta poistuu ulosteiden mukana 48 tunnin kuluttua. Valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Puoliintumisaika

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibin biologinen puoliintumisaika on noin 7 tuntia levossa ja rasituksessa. Efektiiivinen puoliintumisaika (sisältää biologisen ja fysikaalisen puoliintumisaajan) on noin kolme (3) tuntia sydämessä ja noin 30 minuuttia maksassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutin laskimonsisäisen toksisuuden tutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla alhaisin kuolemaan johtanut annos käyttökuntoon saatettua valmisteyhdistelmää oli 7 mg/kg (ilmaistuna Cu [MIBI]4 BF4 -sisältönä) naarasrotilla. Tämä on 500 kertaa suurempi kuin ihmisen maksimiannos (MHD); 0,014 mg/kg aikuisille (70 kg). Kun annettiin käyttökuntoon saatettua valmisteyhdistelmää 0,42 mg/kg (30 kertaa ihmisen maksimiannos) rotille ja 0,07 mg/kg (5 kertaa ihmisen maksimiannos) koirille 28 päivän ajan, hoitoon liittyviä vaikutuksia ei havaittu. Toistuvasti annettaessa ensimmäiset oireet toksisuudesta tulivat näkyviin 150-kertaisen päiväannoksen kohdalla 28 päivän kuluessa.

Ekstravasaaalinen antaminen eläimillä aiheutti injektiokohtaan akuutin tulehduksen, johon liittyi ödeemaa ja verenvuotoja.

Tutkimuksia valmisteen lisääntymistoksisuudesta ei ole tehty.

Cu (MIBI)4 BF4 ei osoittautunut genotoksiseksi Ames-, CHO/HPRT- ja sisarkromatidin vaihdostestissä. Sytotoksilla pitoisuuksilla havaittiin kromosomipoikkeamien lisääntymistä humaanilymfosyyttikokeessa *in vitro*. Hiiren mikronukleuksen *in vivo* -testissä, jossa annos oli 9 mg/kg, ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Radiofarmaseuttisen valmisteyhdistelmän karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tinaklorididihydraatti

Tetranatriumpyrofosfaatti-dekahydraatti

L-kysteinihydrokloridimonohydraatti

Glysiini

Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

Radioleimauksen jälkeen: 8 tuntia. Säilytä alle 25 °C radioleimauksen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytysolosuhteet radioleimauksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden säilytyksessä on noudatettava niitä koskevia kansallisia määräyksiä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

8 ml:n väritön, borosilikaattilasinen (tyyppi I) injektio pullo, jossa on klorobutyylikumitulp pa ja muovista ja alumiinista valmistettu suojakorkki (polypropeeni-alumiinikorkki), jonka reuna on ylöspäin käännetty.

Pakkaus koot:

Yksi pakkaus sisältää kuusi injektio pulloa.

Sairaalapakkaukset: Monipakkaus: 2 pakkausta, jotka kumpikin sisältävät 6 injektio pulloa.

Monipakkaus: 4 pakkausta, jotka kumpikin sisältävät 6 injektio pulloa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittely ohjeet

Yleiset varoitukset

Radiofarmaseuttisia valmisteita saavat ottaa vastaan, käyttää ja antaa vain siihen valtuutetut henkilöt tarkoitukseen varatuissa hoitotiloissa. Radiofarmaseuttisten valmisteiden vastaanottamisessa, säilytyksessä, käytössä, kuljetuksessa ja hävittä misessä on noudatettava paikallisten viranomaisten määräyksiä ja/tai lupia.

Radiofarmaseuttisen valmiste en käyttökuntoon saattamisen yhteydessä tulee huolehtia sekä säteilyturvallisuudesta että farmaseuttisen laadun säilymisestä. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Injektio pullo n sisältö on tarkoitettu vain teknetium(^{99m}Tc)sestamibin valmistamiseen, eikä sitä saa antaa suoraan potilaalle, vaan sisältö on saatettava ensin käyttökuntoon.

Ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisesta ennen sen antamista potilaalle, ks. kohta 12.

Jos injektio pullo vaurioituu valmiste en käyttökuntoon saattamisen aikana, valmistetta ei saa käyttää.

Valmiste on annettava potilaalle tavalla, joka minimoi lääkevalmisteen kontaminaatoriskin ja henkilökunnan säteilyaltistuksen. Asianmukaisten suojien käyttö on pakollista.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivista ennen käyttökuntoon saattamista. Kun valmisteyhdistelmään lisätään natriumperteknetaattia (^{99m}Tc), käyttökuntoon saatetun valmisteen kanssa on käytettävä riittäviä suojia.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden annostelu aiheuttaa ulkoisen säteilyvaaran tai kontaminaatiovaaran ihmisille, jotka joutuvat tekemisiin potilaan eritteiden, esim. virtsan tai oksennuksen kanssa. Säteilystä on siksi suojauduttava paikallisten säännösten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

RADIOPHARMACY Laboratory Ltd.
2040 Budaörs, Gyár u. 2
Unkari
Puh: +36-23-886-950
Faksi: +36-23-886-955
info@radiopharmacylab.hu

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42696

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.08.2024.

11. DOSIMETRIA

Teknetium (^{99m}Tc) tuotetaan generaattorilla ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$). Se hajoaa teknetiumiksi (^{99}Tc) gammasäteilyn emission kautta keskimääräisellä energialla 140 keV, ja puoliintumisaika teknetiumiksi (^{99}Tc) on 6,02 tuntia. Koska teknetiumin (^{99}Tc) puoliintumisaika on pitkä ($2,13 \times 10^5$ vuotta), sitä voidaan pitää käytännöllisesti katsoen stabiilina.

Jäljempänä olevat tiedot ovat peräisin ICRP 80 -julkaisusta, ja ne on laskettu seuraavien oletusten perusteella: Laskimonsisäisen injektion jälkeen aine poistuu nopeasti verestä ja kertyy pääasiassa lihaskudokseen (myös sydämeen), maksaan, munuaisiin sekä vähäisessä määrin sylkirauhasiin ja kilpirauhaseen. Kun aine injisoidaan rasiustestin yhteydessä, se kertyy sydänlihakseen ja luurankolihaan selvästi enemmän, ja vastaavasti vähemmän kaikkiin muihin elimiin ja kudoksiin. Aine poistuu elimistöä maksan (75 %) ja munuaisten (25 %) kautta.

Absorboitunut annos annettua radioaktiivisuuden yksikköä kohden (mGy/MBq) (lepäävä potilas)

Elin	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Lisämunuaiset	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Virtsarakko	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Luiden pinnat	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Aivot	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Rinnat	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Sappirakko	0,039	0,045	0,058	0,1	0,32
Ruoansulatuskanava					
Mahalaukku	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Ohutsuoli	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Paksusuoli	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
(Paksusuolen yläosa)	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17)
(Paksusuolen alaosa)	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12)
Sydän	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Munuaiset	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Maksa	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Keuhkot	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Lihakset	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Ruokatorvi	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Munasarjat	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Haima	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Punainen luuydin	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Sylkirauhaset	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Iho	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Perna	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Kivekset	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Kateenkorva	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Kilpirauhanen	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Kohtu	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Muut elimet	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Eftektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Absorboitunut annos annettua radioaktiivisuuden yksikköä kohden (mGy/ MBq) (rasitus)

Elin	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Lisämunuaiset	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Virtsarakko	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Luun pinta	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Aivot	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Rinnat	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Sappirakko	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Ruoansulatuskanava					
Mahalaukku	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Ohutsuoli	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Paksusuoli	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
(Paksusuolen yläosa)	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13)
(Paksusuolen alaosa)	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Sydän	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Munuaiset	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Maksa	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Keuhkot	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Lihakset	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Ruokatorvi	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Munasarjat	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Haima	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Punainen luuydin	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Sylkirauhaset	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Iho	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Perna	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Kivekset	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Kateenkorva	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Kilpirauhanen	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Kohtu	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Muut elimet	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Eftektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

Efektiivinen annos on laskettu 3,5 tunnin virtsausvälin mukaan aikuisilla.

Sydänkuvaus

Kun 70 kg:n painoiselle aikuispotilaalle annetaan suurin suositeltu aktiivisuus (2 000 MBq) teknetium(^{99m}Tc)sestambia, tästä aiheutuva efektiivinen annos on noin 16,4 mSv noudatettaessa yksipäiväistä protokollaa, jossa annetaan 500 MBq levossa ja 1 500 MBq rasiuksessa.

Annetusta 2 000 MBq:n aktiivisuudesta tyypillinen säteilyannos kohde-elimeen eli sydämeen on 14 mGy, ja tyypilliset säteilyannokset kriittisiin elimiin ovat 69 mGy (sappirakko), 57 mGy (munuaiset) ja 46,5 mGy (paksusuolen yläosa).

Kun 70 kg:n painoiselle aikuispotilaalle annetaan suurin suositeltu aktiivisuus (1 800 MBq, josta 900 MBq levossa ja 900 MBq rasiuksessa) teknetium(^{99m}Tc)sestambia kaksipäiväisessä protokollassa, tästä aiheutuva efektiivinen annos on noin 15,2 mSv.

Annetusta 1 800 MBq:n aktiivisuudesta tyypillinen säteilyannos kohde-elimeen eli sydämeen on 12,2 mGy, ja tyypilliset säteilyannokset kriittisiin elimiin ovat 64,8 mGy (sappirakko), 55,8 mGy (munuaiset) ja 44,1 mGy (paksusuolen yläosa).

Skintimammografia

Kun 70 kg:n painoiselle aikuispotilaalle annetaan suurin suositeltu aktiivisuus (1 000 MBq) teknetium(^{99m}Tc)sestambia, tästä aiheutuva efektiivinen annos on noin 9 mSv.

Kun annettu aktiivisuus on 1 000 MBq, tyypillinen säteilyannos kohde-elimeen eli rintaan on 3,8 mGy, ja tyypilliset säteilyannokset kriittisiin elimiin ovat 39 mGy (sappirakko), 36 mGy (munuaiset) ja 27 mGy (paksusuolen yläosa).

Lisäkilpirauhasen kuvaaminen

Kun 70 kg:n painoiselle aikuispotilaalle annetaan suurin suositeltu aktiivisuus (700 MBq) teknetium(^{99m}Tc)sestambia, tästä aiheutuva efektiivinen annos on noin 6,3 mSv.

Kun annettu aktiivisuus on 700 MBq, tyypillinen säteilyannos kohde-elimeen eli kilpirauhaseen on 3,7 mGy, ja tyypilliset säteilyannokset kriittisiin elimiin ovat 27,3 mGy (sappirakko), 25,2 mGy (munuaiset) ja 18,9 mGy (paksusuolen yläosa).

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmiste on vedettävä ruiskuun aseptista menetelmää käyttäen. Injektiopulloja ei saa avata ennen kuin tulppa on desinfioitu. Liuos on vedettävä tulpan läpi kertakäyttöiseen ruiskuun, jossa on asianmukainen suojaus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai liuos on vedettävä pullosta käyttämällä valtuutettua automaattista järjestelmää. Jos injektio pullo on vaurioitunut, valmistetta ei saa käyttää.

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibin valmistusohjeet

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibiliuos on käytettävä kahdeksan (8) tunnin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta. Injektiopullo saatetaan käyttökuntoon enintään 15 GBq:llä steriiliä natriumperteknetaattia(^{99m}Tc), joka ei sisällä oksidanteja. Kuten minkä tahansa lääkevalmisteen kanssa, jos injektio pullo vaurioituu käyttökuntoon saattamisen aikana, valmistetta ei saa käyttää.

Valmisteyhdistelmä leimataan joko menetelmällä A tai B.

Valmistustapa

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibin valmistusohjeet

A. Keittomenetelmä:

Teknetium(Tc-99m)sestamibin aseptinen valmistus Medimibi 0.5 mg -pakkauksesta tapahtuu seuraavasti:

1. Käytä valmistuksen aikana vedenpitäviä käsineitä. Poista Medimibi 0.5 mg -pakkauksen injektiopullosta muovikiekko ja pyyhi tulppa pakkauksessa olevalla desinfiointipyyhkeellä.
2. Aseta injektiopullo sopivaan lyijysuojaan, jonka etikettiin kirjataan päivämäärä, valmistuksen kellonaika, tilavuus ja aktiivisuus.
3. Ota steriiliin, lyijysuojattuun ruiskuun aseptisesti 1–5 ml lisäaineetonta, steriiliä ja pyrogeenitonta natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -liuosta (enint. 15 GBq).
4. Lisää natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -liuos aseptisesti lyijysuojaan olevaan injektiopulloon. Neulaa pois vetämättä vedä ruiskuun yhtä suuri tilavuus ilmaa pitääksesi yllä ilmakehän paineen injektiopullon sisässä.
5. Ravista injektiopullon sisältöä voimakkaasti, noin 5–10 kertaa ylös ja alas.
6. Poista injektiopullo lyijysuojaan ja aseta injektiopullo **pystyasentoon** asianmukaisesti suojattuun kiehuvaan vesihauteeseen niin, ettei kuuma vesi pääse koskemaan alumiinikorkkia, ja keitä 10 minuuttia. Vesihauteen on oltava suojattu. Ajanotto aloitetaan siitä, kun vesi **alkaa uudelleen kiehua**.
7. **Huom:** Injektiopullon **täytyy** pysyä pystyasennossa keittämisen ajan. Käytä vesihautetta, jossa tulppa pysyy vedenpinnan yläpuolella.
8. Poista injektiopullo vesihauteesta, laita injektiopullo lyijysäiliöön ja anna jäähtyä 15 minuutin ajan.
9. Tarkasta valmiste silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen valmisteen antamista.
10. Vedä materiaali aseptisesti käyttämällä steriiliä suojattua ruiskua. Käytä kahdeksan (8) tunnin kuluessa valmistuksesta.
11. Radiokemiallinen puhtaus tulee tarkistaa ennen antamista potilaalle alla kuvatulla radio-TLC-menetelmällä tai orgaanisella liuottimella tehtävällä eluoinnilla.
HUOM: Rikkoutumisen ja merkittävän kontaminaation vaara on olemassa aina, kun radioaktiivista ainetta sisältäviä injektiopulloja kuumennetaan.

Menetelmä B. Kuivahaude

Teknetium(^{99m}Tc)sestamibin aseptinen valmistus Medimibi 0.5 mg -pakkauksesta tapahtuu seuraavasti:

1. Käytä valmistuksen aikana vedenpitäviä käsineitä. Poista Medimibi 0.5 mg -pakkauksen injektiopullosta muovikiekko ja pyyhi tulppa pakkauksessa olevalla desinfiointipyyhkeellä.
2. Aseta injektiopullo sopivaan lyijysuojaan, jonka etikettiin kirjataan päivämäärä, valmistuksen kellonaika, tilavuus ja aktiivisuus.
3. Ota steriiliin, lyijysuojattuun ruiskuun aseptisesti 1–5 ml lisäaineetonta, steriiliä ja pyrogeenitonta natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -liuosta (enintään 15 GBq).
4. Lisää natriumperteknetaatti (^{99m}Tc) -liuos aseptisesti lyijysuojaan olevaan injektiopulloon. Neulaa pois vetämättä vedä ruiskuun yhtä suuri tilavuus ilmaa pitääksesi yllä ilmakehän paineen injektiopullon sisässä.

5. Ravista injektiopullon sisältöä voimakkaasti, noin 5–10 kertaa ylös ja alas.
6. Aseta injektiopullo kuivahauteeseen. Paina hieman alaspäin ja varmista, että injektiopullo istuu tiiviisti näyteblokissa.
7. Käynnistä lämmitysohjelma käynnistuspainikkeesta. Aseta injektiopullot lyijysuojaan 10 minuutin keittämisen jälkeen ja anna jäähtyä huoneenlämpöön.
8. Tarkasta valmiste silmämääräisesti säteilysuojalaseja käyttäen mahdollisten hiukkasten ja värinmuutosten varalta ennen valmisteen antamista.
9. Vedä kaikki annokset aseptisesti käyttämällä steriiliä suojattua ruiskua. Käytä 8 tunnin kuluessa valmistuksesta.
10. Radiokemiallinen puhtaus tulee tarkistaa ennen antamista potilaalle alla kuvatulla radio-TLC-menetelmällä tai orgaanisella liuottimella tehtävällä eluoinnilla.
11. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen säilytä leimattua Medimibi 0.5 mg -valmistetta alle 25 °C:ssa ja valolta suojattuna.

Huom: Älä käytä valmistetta, jos sen radiokemiallinen puhtaus on alle 94 %.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen säiliö ja käyttämätön sisältö on hävitettävä radioaktiivisia aineita koskevien paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Laadunvarmistus

Radio-TLC (ohutkerroskromatografia) -menetelmä teknetium(^{99m}Tc)sestamibin määrän tutkimiseksi

1. Tarvikkeet

- 1.1. Baker-Flex-alumiinioksidia lusta, nro 1 B-F, leikattu kokoon 2,5 cm x 7,5 cm.
- 1.2. > 95 %:sta etanolia.
- 1.3. Capintec tai vastaava instrumentti radioaktiivisuuden mittaamiseen alueella 0,01 MBq – 15 GBq. Erotteluarvo on 0,001 MBq.
- 1.4. 1 ml:n ruisku, jossa on 22–26 G:n neula.
- 1.5. Pieni kehitysastia, jossa on kansi (Parafilm® -kalvolla peitetty 100 ml:n dekanterilasi on riittävä).

2. Menettely

- 2.1. Kaada kehitysastiaan (dekanterilasiin) niin paljon etanolia, että liuotinta on astiassa 3–4 mm syvyydeltä. Peitä astia (dekanterilasi) Parafilmillä® ja anna sen tasaantua noin 10 minuuttia.
- 2.2. Lisää 1 tippa etanolia 1 ml:n ruiskulla, jossa on 22–26 G:n neula, alumiinioksidi-TLC-levylle 1,5 cm:n päähän levyn alaosaan. Älä anna täplän kuivua.
- 2.3. Lisää 1 tippa valmisteyhdistelmäliuosta etanolitäplän päälle. Anna täplän kuivua. Älä kuumenna!
- 2.4. Anna levyn kehittyä 5,0 cm:n etäisyydelle täplästä.
- 2.5. Leikkaa kaistale 4,0 cm:n päästä alaosaan ja mittaa jokainen pala annoskalibraattoriin.
- 2.6. Laske radiokemiallinen puhtausprosentti seuraavasti:
sestamibin (^{99m}Tc) prosentiosuus = (aktiivisuuden ylempi osuus)/(aktiivisuuden molemmat palat) x 100.
- 2.7. Sestamibin (^{99m}Tc) prosentiosuuden on oltava > 94 %; muussa tapauksessa valmiste on hävitettävä.

II. Orgaanisella liuottimella eluointi

Tarvikkeet ja välineet

1. Natriumkloridiliuos
2. Kloroformi
3. Vortex-koeputkiravistelijä
4. Capintec tai vastaava instrumentti radioaktiivisuuden mittaamiseen alueella 0,01 MBq – 15 GBq. Erotteluarvo on 0,001 MBq.

Menettely

1. Lisää 0,1 ml leimattua yhdistettä injektiopulloon, joka sisältää 3 ml kloroformia ja 2,9 ml keittosuolaliuosta.
2. Sulje injektiopullo, sekoita Vortex-koeputkiravistelijalla 1 minuutin ajan ja odota sen jälkeen faasien erottumista (1–2 minuuttia).
3. Siirrä päällimmäinen kerros (keittosuolaliuos) toiseen injektiopulloon ja mittaa molempien faasien (keittosuolaliuospullo ja kloroformipullo) aktiivisuus erikseen annoskalibraattorissa. Lipofiilinen MIBI (^{99m}Tc) on kloroformifraktiossa ja epäpuhtaudet ovat keittosuolaliuoskerroksessa.
4. Laskenta

Laske Medi-MIBI (^{99m}Tc):n prosenttiosuus:

$$\text{Lipofiilisen Medi-MIBI } (^{99m}\text{Tc}):n \% = \frac{\text{Kloroformifraktion aktiivisuus}}{\text{Molempien fraktioiden kokonaisaktiivisuus}} \times 100$$

Radiokemiallisen puhtauden prosenttiosuuden on oltava vähintään 94 % kahdeksan (8) tunnin kuluessa.

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Medimibi 0.5 mg, beredningssats för radioaktivt läkemedel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 0,5 mg [tetrakis (1 isocyanid-2-metoxi-2-metylpropyl)koppar(I) tetrafluorborat.

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natriumklorid 13,5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel.
Frystorkat vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Medimibi 0.5 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel är avsett för vuxna. För den pediatrika populationen, se avsnitt 4.2.

Efter radioaktiv märkning med natriumperteknetat(^{99m}Tc)-lösning är den erhållna lösningen av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi avsedd för:

- perfusionsscintigrafi av myokardiet för detektion och lokalisering av kranskärslsjukdom (kärilkramp och hjärtinfarkt)
- bedömning av global ventrikelfunktion. Förstapassage-teknik för undersökning av ejektionsfraktion och/eller EKG-styrd, gated SPECT för utvärdering av vänsterkammarens ejektionsfraktion, volymer och regional väggrörlighet
- scintimammografi för detektion av misstänkt bröstcancer när mammografi är tvetydig, otillräcklig eller inkonklusiv
- lokalisering av överaktiv bisköldkörtelvävnad hos patienter med recidiverande eller persisterande sjukdom med såväl primär som sekundär hyperparatyreos, samt hos patienter med primär hyperparatyreos för vilka en initial bisköldkörteloperation är planerad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

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

Rekommenderat aktivitetsintervall för intravenös administrering till en vuxen med genomsnittlig kroppsvikt (70 kg) är såsom anges nedan.

Diagnos av nedsatt kranskärlsperfusion och hjärtinfarkt

400-900 MBq

Rekommenderat aktivitetsintervall för diagnostik av ischemisk hjärtsjukdom i enlighet med europeiska riktlinjer är för

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

Högst 2 000 MBq ska ges vid ett endagsprotokoll och högst 1 800 MBq vid ett tvådagarsprotokoll. För ett endagsprotokoll ska de två injektionerna (vid belastning och i vila) ges med minst två timmars mellanrum, men kan ges i valfri ordning. Efter belastningsinjektionen ska patienten uppmuntras till fortsatt ansträngning under ytterligare en minut (om möjligt).

För diagnos av hjärtinfarkt är en injektion i vila vanligtvis tillräckligt.

För diagnos av ischemisk hjärtsjukdom behövs två injektioner (vid belastning och i vila) för att skilja mellan övergående och permanent nedsättning av upptaget i myokardiet.

Bedömning av global ventrikelfunktion

600-800 Mbq som bolusinjektion.

Skintimammografi

700-1 000 MBq som bolusinjektion, vanligen i armen kontralateralt till lesionen.

Lokalisering av överaktiv bisköldkörtelvävnad

200-700 Mbq som bolusinjektion. Den typiska aktiviteten är 500-700 MBq.

Doseringen kan variera beroende på gammakamerans egenskaper och rekonstruktionsmetoder.

Injektion av aktiviteter som är högre än lokalt fastställda diagnostiska referensnivåer (DRN) ska motiveras.

Nedsatt njurfunktion

Aktiviteten som ska administreras måste noga övervägas eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Användning till barn och ungdomar måste noga övervägas utifrån kliniskt behov och bedömning av nytta–riskförhållandet i denna patientgrupp. Den aktivitet som ges till barn och ungdomar kan beräknas enligt rekommendationerna i EANM:s (European Association of Nuclear Medicine) doseringskort för barn. Aktiviteten som administreras till barn och ungdomar kan beräknas genom att multiplicera en

referensaktivitet (baslinje) (för beräkningssyften) med de kroppsviktsbaserade faktorer som anges i tabellen nedan.

$$A[\text{MBq}]_{\text{administrerad}} = \text{referensaktivitet} \times \text{faktor}$$

Referensaktiviteten är 63 MBq vid användning som ett cancersökande medel. För hjärtscintigrafi är lägsta och högsta referensaktivitet 42 respektive 63 MBq med tvådagarsprotokollet både i vila och vid belastning. För hjärtscintigrafi utförd med endagsprotokollet är referensaktiviteten 28 MBq i vila och 84 MBq vid belastning. Den minsta administrerade aktiviteten för en scintigrafundersökning är 80 MBq.

Vikt [kg]	Faktor	Vikt [kg]	Faktor	Vikt [kg]	Faktor
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

Administreringssätt

För intravenös användning.

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

För flerdosanvändning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

Se avsnitt 4.4 för information om patientförberedelser.

Scintigrafi

Hjärtscintigrafi

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

Företrädevis görs singelfotonemissionstomografi (SPECT), med eller utan EKG-synkronisering.

Skintimammografi

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

Läkemedlet administreras i en armven kontralateralt om bröstet med den misstänkta avvikelsen. Vid bilaterala lesioner ges injektionen helst i en dorsalven i foten.

Konventionell gammakamera

Därefter repositioneras patienten så att det kontralaterala bröstet hänger fritt och en lateral bild kan tas även av detta bröst. Sedan tas en anterior bild med patienten liggande på rygg med armarna bakom huvudet.

Detektor avsedd för bröstundersökning

Om en detektor avsedd för bröstbilder används, måste relevant maskinspecifikt protokoll följas för att erhålla bästa möjliga bild.

Paratyreoideascintigrafi

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

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

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

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

4.3. Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner uppstår ska administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling sättas in vid behov. För att kunna vidta omedelbara åtgärder i akuta situationer ska nödvändiga läkemedel och erforderlig utrustning såsom endotrakealtub och respirator finnas lätt tillgängliga.

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen vägas mot den förväntade nyttan. Den tillförda aktiviteten ska vara sådan att stråldosen blir så låg som möjligt med hänsyn till vad som behövs för att uppnå avsett diagnostiskt resultat.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Nytta-riskförhållandet hos dessa patienter måste utvärderas noga eftersom en risk för ökad strålningsexponering föreligger (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

För information om användning i den pediatrika populationen, se avsnitt 4.2.

Indikationen måste noga övervägas eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Patientförberedelse

Patienten ska ha getts tillräckligt med vätska innan undersökningen påbörjas och ska uppmanas att urinera så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

Hjärtscintigrafi

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

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

Tolkning av scintimammografi

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

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska begränsas under första 24 timmarna efter injektionen.

Särskilda varningar

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt". Beroende på vid vilken tidpunkt som injektionen ges kan natriumhalten ibland överstiga 1 mmol (23,8 mg om märkningsvolymen är 5 ml). Detta ska beaktas hos patienter som ordinerats saltfattig kost.

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljörisker, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

När man planerar administrering av radioaktiva läkemedel till en fertil kvinna, är det viktigt att fastställa om hon är gravid eller inte. Varje kvinna med en utebliven menstruation ska anses vara gravid tills motsatsen är bevisad. Vid osäkerhet om eventuell graviditet (vid utebliven menstruation, mycket oregelbunden menstruation, osv.) ska patienten erbjudas alternativa metoder som inte använder joniserande strålning (om sådana finns).

Graviditet

Tillförsel av radionuklider till gravida kvinnor medför också stråldoser till fostret. Under graviditet ska därför bara undersökningar som är absolut nödvändiga utföras och endast om den sannolika nyttan vida överstiger den risk som moder och foster utsätts för.

Amning

Innan man administrerar ett radioaktivt läkemedel till kvinna som ammar ska man överväga möjligheten att skjuta upp administreringen av radionukliden tills amningen har avslutats samt överväga det lämpligaste valet av radioaktivt läkemedel med tanke på utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjolk. Om tillförsel anses nödvändig ska amningen upphöra under 24 timmar och den utpumpade mjölken kasseras.

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

Fertilitet

Inga studier avseende fertilitet har genomförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Medimibi 0.5 mg har inga eller försumbara effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I nedanstående tabell visas hur frekvenser återges i detta avsnitt:

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

Immunsystemet

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

Mycket sällsynta: andra överkänslighetsreaktioner har beskrivits hos predisponerade patienter.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: huvudvärk

Sällsynta: krampanfall (kort efter administrering), synkope

Hjärtat

Mindre vanliga: bröstsmärta, kärllkramp, onormalt EKG

Sällsynta: arytm

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: illamående

Sällsynta: buksmärta

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: lokala reaktioner vid injektionsstället, hypoestesi och parestesi, hudrodnad

Ingen känd frekvens: erythema multiforme

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Sällsynta: feber, trötthet, svindel, övergående artritliknande smärta, dyspepsi

Övriga tillstånd

Exponering för joniserande strålning är kopplad till cancerinduktion och en risk för skador på arvsmassan. Eftersom den effektiva dosen är 16,4 mSv vid administrering av den högsta rekommenderade aktiviteten på 2000 MBq (500 i vila och 1 500 MBq vid belastning) med ett 1-dagsprotokoll förväntas sannolikheten för att dessa biverkningar ska uppträda vara låg.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I händelse av administrering av en strålningsöverdos ska den absorberade dosen teknetium(^{99m}Tc)makrosalb till patienten minskas om möjligt genom att öka elimineringen av radionukliden från kroppen med forcerad diures och frekvent tömning av urinblåsan. Det kan underlätta att uppskatta den effektiva dosen som administrerades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Diagnostiska radiofarmaka, teknetium($\text{Tc-}^{99\text{m}}$)-föreningar, partiklar för injektion, ATC-kod: V09GA01.

Farmakodynamisk effekt

Vid de kliniska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar förefaller teknetium(^{99m}Tc)sestamibi-lösningen inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

$^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6^+$ där MIBI = 2-metoxymisobutylisonitril

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

Scintigrafi av myokardperfusion

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

Skintimammografi

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

Scintigrafi av överaktiv bisköldkörtelvävnad

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

Eliminering

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

Halveringstid

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I akuta intravenösa toxicitetsstudier på mus, råtta och hund var 7 mg/kg (uttryckt som $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ -innehåll) i honråtta den lägsta dos av den beredda satsen som resulterade i en dödlig dos. Detta motsvarar 500 gånger den maximala humana dosen (MHD) om 0,014 mg/kg för vuxna (70 kg). Varken råtta eller hund uppvisade behandlingsrelaterade effekter med beredda doser om 0,42 mg/kg (30 gånger MHD) respektive 0,07 mg/kg (5 gånger MHD) under 28 dagar. Vid administrering av upprepade doser uppträdde de första toxicitetssymtomen under administreringen av 150 gånger den dagliga dosen i 28 dagar.

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

Inga reproduktionstoxicitetsstudier har utförts.

$\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ visade ingen gentoxisk aktivitet i Ames test, CHO/HPRT och systerkromatidutbyte. Vid cytotoxiska koncentrationer observerades en ökning av kromosomavvikelser i *in vitro*-analyser av humana lymfocyter. Ingen gentoxisk aktivitet observerades i mikronukleustest *in vivo* på mus med 9 mg/kg.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tennkloriddihydrat

Tetranatriumpyrofosfatdekahydrat

Cysteinhydrokloridmonohydrat

Glycin
Natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

30 månader

Efter radioaktiv märkning: 8 timmar. Förvaras vid högst 25 °C efter radioaktiv märkning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radioaktiv märkning finns i avsnitt 6.3.

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

8 ml injektionsflaskor av färglöst, borosilikatglas av typ I, förslutna med klorbutylgummipropp och plast (polypropen)/aluminiumlock med uppvikt kant.

Förpackningsstorlekar

1 förpackning innehåller 6 injektionsflaskor.

Sjukhusförpackningar: samförpackning med 2 förpackningar à 6 injektionsflaskor.

Samförpackning med 4 förpackningar à 6 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna varningar

Radioaktiva läkemedel ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i avsedda lokaler. Mottagande, förvaring, användning, transport och kassering är föremål för föreskrifter och/eller lämpliga tillstånd från behörig myndighet.

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

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett att användas vid beredning av teknetium(^{99m}Tc)sestamibi och ska inte administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått den förberedande proceduren.

Anvisningar om extemporeberedning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Om det någon gång under beredningen av detta läkemedel kan ifrågasättas om injektionsflaskan är hel ska den inte användas.

Administreringsförfaranden ska genomföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av personal som administrerar läkemedlet. Adekvat skyddsutrustning är obligatorisk.

Innehållet i beredningssatsen före extemporeberedning är inte radioaktivt. När natriumperteknat(^{99m}Tc) har tillsats måste dock adekvat skärmning av den färdiga beredningen upprätthållas.

Administrering av radiofarmaka medför risk för att andra personer utsätts för extern strålning eller för kontaminering från spill av urin, uppkastningar eller andra biologiska vätskor. Strålskyddsåtgärder ska därför vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Radiopharmacy Laboratory Ltd.
2040 Budaörs, Gyár u. 2
Ungern
Tfn.: +36-23-886-950
Fax: +36-23-886-955
info@radiopharmacylab.hu

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42696

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.08.2024.

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

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

Nedanstående data har hämtats från ICRP 80 och har beräknats på basis av följande antaganden. Efter intravenös injektion elimineras substansen snabbt från blodet och tas huvudsakligen upp i muskelvävnad (inklusive hjärtat), lever och njurar samt i mindre utsträckning i spottkörtlar och sköldkörteln. När substansen injiceras i samband med ett belastningstest ökar upptaget i hjärt- och skelettmuskulatur, med ett

motsvarande lågt upptag i alla övriga organ och vävnader. Substansen utsöndras via levern och njurarna i proportionerna 75 % respektive 25 %.

Absorberad dos per enhet tillförd aktivitet (mGy/MBq) (vilande person)

Organ	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Urinblåsa	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Benytor	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Hjärna	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Bröstvävnad	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Gallblåsa	0,039	0,045	0,058	0,1	0,32
Magtarmkanalen:					
Magsäck	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Tunntarm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Kolon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
(övre tjocktarm)	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
(nedre tjocktarm)	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Hjärta	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Njurar	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Lever	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Lungor	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Muskler	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Matstrupe	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Äggstockar	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Bukspottkörtel	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Röd benmärg	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Salivkörtlar	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Hud	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Mjälte	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testiklar	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Tymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Sköldkörtel	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Livmoder	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Övriga organ	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Absorberad dos per enhet tillförd aktivitet (mGy/MBq) (vid belastning)

Organ	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Urinblåsa	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Benytor	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Hjärna	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Bröstvävnad	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Gallblåsa	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Magtarmkanalen:					
Magsäck	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Tunntarm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Kolon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12

(övre tjocktarm)	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13)
(nedre tjocktarm)	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Hjärta	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Njurar	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Lever	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Lungor	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Muskler	0,0032	0,0041	0,0060	0,009	0,017
Matstrupe	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Äggstockar	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Bukspottkörtel	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Röd benmärg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Salivkörtlar	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Hud	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Mjälte	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testiklar	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Tymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Sköldkörtel	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Livmoder	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Övriga organ	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

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

Hjärtscintigrafi

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

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

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

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

Skintimammografi

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

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

Paratyreoideascintigrafi

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

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

12 INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Uppdragningar ska göras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får inte öppnas innan proppen har desinficerats. Lösningen dras upp genom proppen med en endosspruta försedd med lämpligt strålskydd och en steril engångsnål eller med ett godkänt automatiserat tillförselsystem. Om det kan ifrågasättas om injektionsflaskan är hel ska den inte användas.

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

Teknetium(Tc-99m)sestamibi ska användas inom åtta (8) timmar efter beredning. Injektionsflaskan bereds med högst 15 Gbq sterilt natriumperteknat(Tc-99m) fritt från oxidanter. Om det någon gång under beredningen av detta läkemedel kan ifrågasättas om injektionsflaskan är hel ska den inte användas.

Märkning av beredningssatsen ska utföras enligt antingen metod A eller metod B.

Beredningsmetod

Anvisningar för beredning av teknetium(Tc-99m)sestamibi

Metod A. Kokningsprocedur:

Beredning av teknetium(Tc-99m)sestamibi från Medimibi 0.5 mg-beredningssatsen ska göras enligt följande aseptiska procedur:

1. Vattentäta handskar ska användas under beredningen. Ta av plastskivan från injektionsflaskan i Medimibi 0.5 mg-beredningssatsen och torka av ovandelen av injektionsflaskans förslutning med alkohol för att desinficera ytan.
2. Placera injektionsflaskan i lämpligt strålskydd märkt med datum, klockslag för beredning, volym och aktivitet.
3. Dra med steril spruta med skyddshylsa upp cirka 1-5 ml tillsatsfri, steril, pyrogenfri natriumperteknat(Tc-99m)-lösning (högst 15 Gbq).
4. Tillsätt, med aseptisk teknik, natriumperteknat(Tc-99)-lösning till den blyskyddade injektionsflaskan. Låt nålen sitta kvar och dra ut en lika stor volym luft för att behålla det atmosfäriska trycket i injektionsflaskan.
5. Skaka injektionsflaskan kraftigt uppåt och nedåt 5-10 gånger.
6. Ta ut injektionsflaskan från blyskyddet och ställ den **upprätt** i ett korrekt skyddat, inneslutet kokande vattenbad på sådant sätt att injektionsflaskan inte nuddar vattenbadets botten. Låt koka i 10 minuter. Badet måste vara skyddat. 10 minuters koktid beräknas fr.o.m. det att vattnet **börjar koka** igen.
7. **Obs!** Injektionsflaskan måste stå upprätt under hela kokningsfasen. Använd ett vattenbad där injektionsflaskan kan placeras så att proppen befinner sig ovanför vattenytan.
8. Ta upp den skyddade injektionsflaskan från vattenbadet och låt den svalna i femton minuter.
9. Kontrollera visuellt att lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad före administrering.
10. Dra med aseptisk teknik upp lösning med en steril, skyddad spruta. Används inom åtta (8) timmar efter beredning.
11. Innan lösningen administreras till patienten ska den radiokemiska renheten kontrolleras med hjälp av radio-tunnskikt-kromatografi eller extraktion med organiskt lösningsmedel enligt nedan.

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

Metod B. Värmeblockprocedur

Beredning av teknetium(Tc-99m)sestamibi från Medimibi 0.5 mg-beredningssatsen ska göras enligt följande aseptiska procedur:

12. Vattentäta handskar ska användas under beredningen. Ta av kapsylen från injektionsflaskan i Medimibi 0.5 mg-beredningssatsen och torka av ovan delen av injektionsflaskans förslutning för att desinficera ytan.
13. Placera injektionsflaskan i lämpligt strålskydd märkt med datum, klockslag för beredning, volym och aktivitet.
14. Dra med steril spruta med skyddshylsa upp cirka 1-5 ml tillsatsfri, steril, pyrogenfri, natriumperteknat(Tc-99m)-lösning (högst 15 Gbq).
15. Tillsätt, med aseptisk teknik, natriumperteknat(Tc-99m)-lösning till den blyskyddade injektionsflaskan. Låt nålen sitta kvar och dra ut en lika stor volym luft för att behålla det atmosfäriska trycket i injektionsflaskan.
16. Skaka injektionsflaskan kraftigt uppåt och nedåt 5-10 gånger.
17. Placera injektionsflaskan i värmeblocket. Medan du trycker lätt nedåt, kontrollera att blocket sluter tätt om injektionsflaskan.
18. Tryck på knappen för att starta uppvärmningsprogrammet. Efter 10 upphettning, placera injektionsflaskorna i strålskydd och låt svalna till rumstemperatur.
19. Kontrollera visuellt att lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad före administrering.
20. Dra upp alla doser med en steril, skyddad spruta. Används inom 8 timmar efter beredning.
21. Innan lösningen administreras till patienten ska den radiokemiska renheten kontrolleras med radio-tunnskikt-kromatografi och extraktion med organiskt lösningsmedel enligt beskrivning nedan.
22. Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Ljuskänsligt.

Obs! Använd inte lösningen om den radiokemiska renheten understiger 94 %

Efter beredning ska behållaren och ej använt innehåll kasseras enligt gällande anvisningar för radioaktiva material.

Kvalitetskontroll

Radio-TLC för kvantifiering av teknetium(Tc-99m)sestamibi

1. Material
 - 1.1. Baker-Flex-aluminiumoxidremsa, nr 1 B-F, färdigklippt till 2,5 cm × 7,5 cm.
 - 1.2. Etanol > 95 %.
 - 1.3. Capintec, eller likvärdigt instrument för mätning av radioaktivitet inom intervallet 0,01-15 GBq. Upplösningsvärdet är 0,001 MBq.
 - 1.4. 1 ml spruta med en 22-26 gauge nål.
 - 1.5. Liten kromatografitank med lock, (100 ml bägare täckt med Parafilm är tillräcklig).
2. Procedur
 - 2.1. Häll etanol i kromatografitanken (bägaren) till ett djup om 3-4 mm. Täck tanken (bägaren) med Parafilm och låt lösningen uppnå jämvikt i cirka 10 minuter.
 - 2.2. Applicera 1 droppe etanol med en 22-26 gauge nål till aluminiumoxidremsan, 1,5 cm från nederkanten. Låt inte fläcken torka.

- 2.3. Applicera 1 droppe av lösningen från beredningssatsen ovanpå etanolfläcken. Torka fläcken. Får ej värmas!
- 2.4. Framkalla remsan med 5,0 cm avstånd från fläcken.
- 2.5. Klipp av remsan 4,0 cm från nederkanten och mät varje del i doskalibratorn.
- 2.6. Beräkna den radiokemiska renheten i % med följande formel:

$$\% (\text{Tc-99m})\text{sestamibi} = (\text{aktivitet i övre delen})/(\text{aktivitet i båda delarna}) \times 100.$$
- 2.7. % (Tc-99)sestamibi ska vara ≥ 94 %. I annat fall ska beredningen kasseras.

II. Extraktion med hjälp av organiskt lösningsmedel

Material och utrustning

5. Natriumkloridlösning
6. Kloroform
7. Vortex-blandare
8. Capintec, eller likvärdigt instrument för mätning av radioaktivitet inom intervallet 0,01-15 GBq. Upplösningvärdet är 0,001 MBq.

Procedur

5. Tillsätt 0,1 ml av den märkta substansen till injektionsflaskan som innehåller 3 ml kloroform och 2,9 ml koksaltlösning.
6. Förslut injektionsflaskan, vortexblanda i 1 min och invänta sedan faseparation (1-2 min).
7. Överför det översta lagret (koksaltlösning) till en annan injektionsflaska och mät aktiviteterna i båda faserna separat (injektionsflaska med koksaltlösning och injektionsflaska med kloroform) i en doskalibratör. Det lipofila Tc-99-MIBI finns i kloroformfraktionen och kontaminationerna finns i lagret med koksaltlösning.
8. Beräkning

Beräkna procentandelen ^{99m}Tc -Medimibi:

$$\% \text{ lipofilt } ^{99m}\text{Tc-Medimibi} = \frac{\text{Aktivitet i kloroformfraktionen}}{\text{Total aktivitet i båda fraktioner}} \times 100$$

Den radiokemiska renheten ska inte understiga 94 % efter 8 timmar.