

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Medimibi 0,5 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 0,5 mg [tetrakis (1 isocyanide-2-methoxy-2-methylpropyl-)koper(I)] tetrafluoroboraat.

De radionuclide is geen onderdeel van de kit.

Hulpstof met bekend effect:

Natriumchloride 13,5 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

Gelyofiliseerd, wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

Posologie kan variëren op grond van de kenmerken en reconstructiemethoden van de gammacamera. De injectie van grotere hoeveelheden activiteit dan lokale DRL's (Diagnostic Reference Levels) moet worden gerechtvaardigd.

Het aanbevolen activiteitsbereik voor intraveneuze toediening aan een volwassen patiënt met een gemiddeld gewicht (70 kg) bedraagt voor:

Diagnose van verminderde coronaire perfusie en myocardinfarct

400 – 900 MBq

Het aanbevolen activiteitsbereik voor de diagnose van ischemische hartziekte is volgens de Europese procedurerichtlijn

- Tweedaags protocol: 600–900 MBq/onderzoek
- Eendagsprotocol: 400–500 MBq voor de eerste injectie, driemaal zo veel voor de tweede injectie.

Voor een eendagsprotocol mag in totaal niet meer dan 2.000 MBq worden toegediend en voor een tweedaags protocol niet meer dan 1.800 MBq. Voor een eendagsprotocol moet er ten minste twee uur tijd liggen tussen de twee injecties (inspanning en rust), maar de injecties mogen in willekeurige volgorde worden gegeven. Indien mogelijk moet na het toedienen van de inspanningsinjectie de inspanning nog één minuut worden volgehouden.

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

Voor de diagnose van ischemische hartziekte zijn twee injecties nodig (inspanning en rust) om onderscheid te kunnen maken tussen transiënt en persistent verminderde myocardopname.

Bepaling van de globale ventrikelfunctie

600-800 MBq als bolusinjectie.

Scintimammografie

700-1000 MBq als bolusinjectie meestal in de arm aan tegenovergestelde zijde van de laesie.

Lokalisatie van hyperfunctionerend bijschildklierweefsel

200 - 700 MBq als bolusinjectie. De hoeveelheid activiteit ligt doorgaans tussen de 500-700 MBq. Posologie kan variëren op grond van de kenmerken en reconstructiemethoden van de gammacamera. De injectie van grotere hoeveelheden activiteit dan lokale DRL's (Diagnostic Reference Levels) moet worden gerechtvaardigd.

Nierfunctiestoornis

Er moet zorgvuldig worden overwogen hoeveel activiteit moet worden toegediend, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Leverfunctiestoornis

In het algemeen dient de activiteit voor patiënten met verminderde leverfunctie met voorzichtigheid te worden gekozen, waarbij doorgaans moet worden begonnen met de laagste dosering.

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten dient zorgvuldig te worden overwogen en moet gebaseerd zijn op klinische behoeften en de afweging van risico's en voordelen bij deze patiëntengroep. De aan kinderen en adolescenten toe te dienen hoeveelheden activiteit kan worden berekend volgens de aanbevelingen van de doseringskaart voor pediatrische patiënten van de European Association of Nuclear Medicine (EANM); de hoeveelheid activiteit die aan kinderen en aan adolescenten wordt toegediend, kan worden berekend door

een basishoeveelheid activiteit (voor berekeningsdoeleinden) te vermenigvuldigen met de gewichtsafhankelijke vermenigvuldigingsfactoren die in de tabel hieronder worden gegeven.

$$A[\text{MBq}]_{\text{toegediend}} = \text{basishoeveelheid activiteit} \times \text{vermenigvuldigingsfactor}$$

De basishoeveelheid activiteit is 63 MBq als middel om kanker op te sporen. Voor hartscans zijn de minimale en maximale basishoeveelheden activiteit respectievelijk 42 en 63 MBq voor de hartscan van het tweedaagse protocol zowel in rust als bij inspanning. Voor de hartscan van het eendagsprotocol is de basishoeveelheid activiteit 28 MBq in rust en 84 MBq bij inspanning. De minimumhoeveelheid activiteit voor elk beeldvormingsonderzoek is 80 MBq.

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

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

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

Voor multidosering.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

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

Voor het voorbereiden van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldverwerving

Hartscan

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

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

Scintimammografie

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

Het middel wordt toegediend in een ader in de contralaterale arm ten opzichte van de borst waarin een afwijking wordt vermoed. Indien de aandoening bilateraal is, wordt de injectie idealiter in een dorsale ader van de voet toegediend.

Conventionele gammacamera

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

Detector speciaal gericht op borstscans

Indien een detector speciaal gericht op borstscans wordt gebruikt, moet een relevant machinespecifiek protocol worden gevolgd om de best mogelijke scanprestaties te verkrijgen.

Bijschildklierscan

Het verwerven van een bijschildklierscan is afhankelijk van het gekozen protocol. Bij de meeste onderzoeken wordt de subtractietechniek en/of de dubbelefasetechniek gebruikt, die samen kunnen worden uitgevoerd.

Voor de subtractietechniek kan natriumjodide (^{123}I) of natriumpertechneetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) worden gebruikt voor beeldvorming van de schildklier, aangezien deze radiofarmaca worden ingesloten door functionerend schildklierweefsel. Dit beeld wordt afgetrokken van het beeld dat wordt verkregen met technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi, en het pathologisch hyperfunctionerende bijschildklierweefsel blijft na subtractie zichtbaar. Wanneer natriumjodide (^{123}I) wordt gebruikt, wordt 10 tot 20 MBq oraal toegediend. Vier uur na de toediening kunnen beelden van het hals- en thoraxgebied worden verkregen. Na verwerving van het met natriumjodide (^{123}I) verkregen beeld wordt 200 tot 700 MBq technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi geïnjecteerd en worden 10 minuten na de injectie dubbele beelden verkregen, met 2 pieken gamma-energie (140 keV voor technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) en 159 keV voor jodium (^{123}I)). Wanneer natriumpertechneetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) wordt gebruikt, wordt 40-150 MBq geïnjecteerd en worden 30 minuten later beelden van het hals- en thoraxgebied verkregen. Vervolgens wordt 200 tot 700 MBq technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi geïnjecteerd en wordt 10 minuten later een tweede serie beelden verkregen.

Bij gebruik van de dubbelefasetechniek wordt 400 tot 700 MBq technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi geïnjecteerd en 10 minuten later het eerste beeld van hals en mediastinum opgenomen. Na een wash-outperiode van 1 tot 2 uur worden opnieuw beelden van hals en mediastinum opgenomen.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op overgevoeligheds- of anafylactische reacties

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

Individuele rechtvaardiging van voordeel/risico

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

Nier- of leverfunctiestoornis

De voordelen en risico's bij deze patiënten moeten zorgvuldig worden afgewogen, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Zie voor informatie over het gebruik bij pediatrische patiënten rubriek 4.2.

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

Voorbereiden van de patiënt

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

Hartscan

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

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

Interpretatie van scintimammografie

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

Na de procedure

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

Specifieke waarschuwingen

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Afhankelijk van het tijdstip waarop u de injectie toedient, kan het natriumgehalte dat aan de patiënt wordt gegeven in sommige gevallen groter zijn dan 1 mmol (23,8 mg in het geval van een volume van 5 ml voor labeling). Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de myocardfunctie en/of de bloedsomloop beïnvloeden, kunnen vals-negatieve resultaten veroorzaken bij de diagnose van coronaire vaataandoeningen. In het bijzonder bètablokkers en calciumantagonisten verminderen het zuurstofverbruik en beïnvloeden daarom ook de perfusie; en bètablokkers remmen de verhoging van de hartfrequentie en bloeddruk bij inspanning. Daarom moet er bij de interpretatie van de resultaten van het scintigrafisch onderzoek rekening worden gehouden met gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen. De aanbevelingen van de toepasselijke richtlijnen voor ergometrische of farmacologische inspanningstesten moeten worden gevolgd.

Wanneer de subtractietechniek wordt gebruikt voor beeldvorming van hyperfunctionerend bijschildklierweefsel, zal recent gebruik van jodiumhoudende radiologische contrastmiddelen, geneesmiddelen voor de behandeling van hyper- of hypothyroïdie of diverse andere geneesmiddelen de kwaliteit van de beeldvorming van de schildklier waarschijnlijk verminderen en subtractie zelfs onmogelijk maken. Raadpleeg voor een volledige lijst van mogelijk op elkaar inwerkende geneesmiddelen de samenvatting van de productkenmerken van natriumjodide (^{123}I) of natriumpertechnetaat ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken met betrekking tot de vruchtbaarheid uitgevoerd.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Zeer vaak ($\geq 1/10$)
Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Zeer zelden ($< 1/10.000$)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zeer zelden: andere overgevoeligheidsreacties bij hiervoor gevoelige patiënten zijn beschreven.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: hoofdpijn

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

Hartaandoeningen

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

Zelden: aritmie.

Maag-darmstelselaandoeningen

Soms: misselijkheid

Zelden: abdominale pijn.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: lokale reacties op de plaats van de injectie, hypo-esthesie en paresthesie, blozen

Niet bekend: erythema multiforme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: direct na de injectie, een metaalachtige of bittere smaak, deels in combinatie met een droge mond en een veranderde reukzin.

Zelden: koorts, vermoeidheid, duizeligheid, voorbijgaande artritis-achtige pijn, dyspepsie.

Overige aandoeningen

Blootstelling aan ioniserende straling is gekoppeld aan de inductie van kanker en aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van erfelijke defecten. Aangezien de effectieve dosis 16,4 mSv bedraagt wanneer de maximale aanbevolen hoeveelheid activiteit van 2.000 MBq (500 MBq bij rust en 1.500 MBq bij inspanning) voor een eendagsprotocol wordt toegediend, is de waarschijnlijkheid dat deze bijwerkingen optreden naar verwachting laag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Farmacodynamische effecten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Biodistributie

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

Myocardperfusiescintigrafie

Technetium (^{99m}Tc) sestamibi is een kationisch complex dat passief door het capillaire membraan en celmembraan diffundeert. In de cel bevindt het zich in de mitochondriën, waar het wordt ingesloten, en de retentie is gebaseerd op intacte mitochondriën, die levensvatbare myocyten weerspiegelen. Na intraveneuze

injectie wordt het in het myocard verdeeld in overeenstemming met de perfusie en levensvatbaarheid van het myocard. De opname in het myocard is afhankelijk van de coronaire doorbloeding en bedraagt bij inspanning 1,5% en in rust 1,2% van de geïnjecteerde dosis. Irreversibel beschadigde cellen nemen echter geen technetium (^{99m}Tc) sestamibi op. Het extractieniveau van het myocard wordt verlaagd door hypoxie. Het heeft een zeer geringe herverdeling en daarom zijn er afzonderlijke injecties nodig voor onderzoeken na inspanning en bij rust.

Scintimammografie

De opname van technetium (^{99m}Tc) sestamibi in weefsel is voornamelijk afhankelijk van de vascularisatie van het weefsel, en die is in het algemeen verhoogd in tumorweefsel. Technetium (^{99m}Tc) sestamibi hoopt zich op in diverse neoplasmen en het duidelijkst in mitochondriën. De opname is gerelateerd aan een toename van het energieafhankelijke metabolisme en de celproliferatie. De ophoping in de cellen wordt verlaagd wanneer multidrugresistentie-eiwitten in overmaat tot expressie komen.

Bijschildklierscan van hyperfunctionerend weefsel

Technetium (^{99m}Tc) sestamibi lokaliseert zich in zowel bijschildklierweefsel als in functionerend schildklierweefsel, maar verdwijnt meestal sneller uit normaal schildklierweefsel dan uit abnormaal bijschildklierweefsel.

Eliminatie

De eliminatie van technetium (^{99m}Tc) sestamibi vindt voor het grootste deel plaats via de nieren en het hepatobiliaire systeem. Activiteit van technetium (^{99m}Tc) sestamibi uit de galblaas verschijnt binnen één uur na injectie in de darm. Ongeveer 27% van de geïnjecteerde dosis is na 24 uur via de nieren geëlimineerd en ongeveer 33% van de geïnjecteerde dosis is na 48 uur via de feces geëlimineerd. De farmacokinetiek bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis is nog niet vastgesteld.

Halfwaardetijd

De biologische halfwaardetijd van technetium (^{99m}Tc) sestamibi in het myocard bedraagt zowel in rust als bij inspanning ongeveer 7 uur. De effectieve halfwaardetijd (die biologische en fysische halfwaardetijden omvat) is ongeveer 3 uur voor het hart en ongeveer 30 minuten voor de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij acute intraveneuze toxiciteitsonderzoeken bij muizen, ratten en honden bedroeg de laagste dosis van de gereconstitueerde kit die leidde tot overlijden 7 mg/kg (uitgedrukt als $\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ -gehalte) bij vrouwtjesratten. Dit komt overeen met 500 maal de maximale dosis bij de mens (MHD) van 0,014 mg/kg voor volwassenen (70 kg). Noch ratten noch honden vertoonden gedurende 28 dagen effecten die verband hielden met de behandeling bij doses van de gereconstitueerde kit van respectievelijk 0,42 mg/kg (30 maal MHD) en 0,07 mg/kg (5 maal MHD). Bij herhaalde toediening van doses verschenen de eerste symptomen van toxiciteit bij toediening van 150 maal de dagelijkse dosis gedurende 28 dagen.

Extravasale toediening bij dieren leidde tot acute inflammatie met oedeem en hemorragie op de plaats van de injectie.

Er zijn geen onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd.

$\text{Cu}(\text{MIBI})_4\text{BF}_4$ vertoonde geen genotoxische activiteit in de Ames-test, CHO/HPRT-test en de test op uitwisseling van zusterchromatiden. Bij cytotoxische concentraties is een stijging van chromosoomafwijkingen waargenomen in de *in vitro* humane lymfocyt assay. Er is geen genotoxische activiteit waargenomen in de *in vivo* muizen micronucleus test bij 9 mg/kg.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het carcinogene vermogen van de radiopharmaceutische kit te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tin(II)chloridedihydraat
Tetranatriumpyrofosfaatdecahydraat
L-cysteïnehydrochloridemonohydraat
Glycine
Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

Na radiolabeling: 8 uur. Na radiolabeling bewaren beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

8 ml, kleurloze, Type I, borosilicaatglazen injectieflacons, afgesloten met chloorbutylrubber stop en plastic-aluminium doppen (polypropyleen-aluminium doppen) met opstaande rand.

Verpakkingsgroottes
1 verpakking bevat 6 injectieflacons.

Ziekenhuisverpakkingen: bundelverpakking van 2 verpakkingen met 6 injectieflacons.
Bundelverpakking van 4 verpakkingen met 6 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

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

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

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

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

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

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

De inhoud van de kit is voorafgaand aan de bereiding niet radioactief. Nadat echter natriumpertechneaat (^{99m}Tc) is toegevoegd, dient het uiteindelijke preparaat voortdurend afdoende te worden afgeschermd.

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

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

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

RADIOPHARMACY Laboratory Ltd.
2040 Budaörs, Gyár u. 2
Hongarije
Tel: +36-23-886-950
Fax: +36-23-886-955
info@radiopharmacylab.hu

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 131842

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

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

De gegevens in onderstaande tabel komen uit de ICRP 80 en zijn berekend met de volgende aannames. Na intraveneuze injectie, wordt de stof snel uit het bloed geklaard en wordt hij voornamelijk opgenomen in spierweefsels (waaronder het hart), lever en nieren, met een kleiner gedeelte in de speekselklieren en de schildklier. Wanneer de stof wordt geïnjecteerd in verband met een inspanningstest, is er een aanzienlijke toename van de opname in hart- en skeletspieren, met een daarmee corresponderende lagere opname in alle andere organen en weefsels. De stof wordt uitgescheiden door de lever en de nieren in een verhouding van respectievelijk 75% en 25%.

Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq) (proefpersoon in rust)

Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Blaas	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Botoppervlakken	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Hersenen	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Borst	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Galblaas	0,039	0,045	0,058	0,1	0,32
Maag-darmkanaal					
Maag	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Dunne darm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Dikke darm	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
(Bovenste deel dikke darm)	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
(Onderste deel dikke darm)	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Hart	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Nieren	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Lever	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Longen	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Spieren	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Slokdarm	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Eierstokken	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Alvleesklier	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Rood merg	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Speekselklieren	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Huid	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Milt	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testikels	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Schildklier	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Baarmoeder	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038

Overige organen	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq) (inspanning)

Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Blaas	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Botoppervlakken	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Hersenen	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Borst	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Galblaas	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Maag-darmkanaal					
Maag	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Dunne darm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Dikke darm	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
(Bovenste deel dikke darm)	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13)
(Onderste deel dikke darm)	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099)
Hart	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Nieren	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Lever	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Longen	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Spieren	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Slokdarm	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Eierstokken	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Alvleesklier	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Rood merg	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Speekselklieren	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Huid	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Milt	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testikels	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Schildklier	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Baarmoeder	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Overige organen	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

De effectieve dosis is berekend op basis van een urineloosingsfrequentie van 3,5 uur bij volwassenen.

Hartscan

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 2.000 MBq van technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 16,4 mSv wanneer het eendagsprotocol wordt geïmplementeerd met toediening van 500 MBq bij rust en 1.500 MBq bij inspanning.

Voor deze toegediende activiteit van 2.000 MBq bedraagt de stralingsdosis voor het hart als doelorgaan doorgaans 14 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 69, 57 en 46,5 mGy.

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 1.800 MBq (900 MBq bij rust en 900 MBq bij inspanning) technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een tweedaags protocol voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 15,2 mSv.

Voor deze toegediende activiteit van 1.800 MBq bedraagt de stralingsdosis voor het hart als doelorgaan doorgaans 12,2 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 64,8, 55,8 en 44,1 mGy.

Scintimammografie

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 1.000 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 9 mSv.

Voor deze toegediende activiteit van 1.000 MBq bedraagt de stralingsdosis voor het hart als doelorgaan doorgaans 3,8 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 39, 36 en 27 mGy.

Bijschildklierscan

De effectieve dosis na toediening van een maximale aanbevolen activiteit van 700 MBq technetium (^{99m}Tc) sestamibi voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 6,3 mSv.

Voor deze toegediende activiteit van 700 MBq bedraagt de stralingsdosis voor het hart als doelorgaan doorgaans 3,7 mGy en bedragen de stralingsdoses voor de kritische organen galblaas, nieren en bovenste deel van de dikke darm doorgaans respectievelijk 27,3, 25,2 en 18,9 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Het in de spuit optrekken van materiaal moet onder aseptische omstandigheden plaatsvinden. De injectieflacons mogen niet worden geopend voordat de stop is gedesinfecteerd; de oplossing moet via de stop worden opgetrokken met een spuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van een geschikte afscherming en een steriele wegwerpnaald of met een toegestaan geautomatiseerd toedieningssysteem. Wanneer de injectieflacon is beschadigd, mag het middel niet worden gebruikt.

Instructies voor de bereiding van technetium (^{99m}Tc) sestamibi

Technetium Tc-99m Sestamibi moet binnen acht (8) uur na reconstitutie worden gebruikt. De injectieflacon wordt gereconstitueerd met maximaal 15 GBq oxidantvrij steriel Tc-99m-natriumpertechnetaat. Zoals geldt voor elk farmaceutisch product, mag dit product niet worden gebruikt wanneer op enig moment tijdens de bereiding ervan de integriteit van de injectieflacon is aangetast.

De labeling van de kit moet plaatsvinden volgens methode A of methode B.

Bereidingsmethode

Instructies voor de bereiding van technetium Tc-99m sestamibi

Methode A - Kookprocedure:

De bereiding van technetium Tc-99m sestamibi uit de Medimibi 0,5 mg kit moet worden uitgevoerd volgens de volgende aseptische procedure:

1. Tijdens de bereidingsprocedure moeten waterdichte handschoenen worden gedragen. Verwijder het plastic kapje van de injectieflacon uit de Medimibi 0,5 mg kit en veeg de bovenkant van de dop van de injectieflacon af met alcohol om het oppervlak te ontsmetten.
2. Plaats de injectieflacon binnen een geschikte stralingsafscherming waarop datum, tijdstip van bereiding, volume en activiteit staan vermeld.
3. Neem aseptisch, met een steriele, afgeschermd spuit, additiefvrije, steriele, niet-pyrogene natriumpertechnetaat Tc-99m-oplossing (max. 15 GBq) in ongeveer 1 tot 5 ml.
4. Voeg de natriumpertechnetaat Tc-99m-oplossing aseptisch toe aan de injectieflacon in de loodpot. Verwijder zonder de naald terug te trekken een gelijk volume gas uit de dode ruimte bovenin, om een atmosferische druk in de injectieflacon te behouden.
5. Schud krachtig, met ongeveer 5 tot 10 snelle bewegingen op-en-neer.
6. Neem de injectieflacon uit de loodpot en plaats hem **rechttop** in een goed afgeschermd en gesloten kookwaterbad, zodanig dat de injectieflacon boven de bodem van het bad hangt, en laat hem 10 minuten in het kokende water hangen. Het bad moet zijn afgeschermd. De kooktijd van 10 minuten start zodra het water weer **begint te koken**.
7. **Opmerking:** de injectieflacon **moet** tijdens de kookstap rechttop blijven. Gebruik een waterbad waarbij de stop van de injectieflacon boven het waterniveau blijft.
8. Neem de afgeschermd injectieflacon uit het waterbad en laat hem 15 minuten afkoelen.
9. Controleer vóór toediening visueel of er geen deeltjes in de oplossing aanwezig zijn en of de oplossing niet verkleurd is.
10. Trek aseptisch materiaal op in een steriele, afgeschermd spuit. Gebruik binnen acht (8) uur na bereiding.
11. De radiochemische zuiverheid moet vóór toediening aan de patiënt worden gecontroleerd volgens de Radio TLC-methode of de organische oplosmiddelextractiemethode zoals hieronder beschreven.
OPMERKING: Wanneer flacons met radioactief materiaal worden verhit, bestaat de kans op barsten en aanzienlijke besmetting.

Methode B - Droge verwarmingsprocedure

De bereiding van technetium Tc-99m sestamibi uit de Medimibi 0,5 mg kit moet worden uitgevoerd volgens de volgende aseptische procedure:

1. Tijdens de bereidingsprocedure moeten waterdichte handschoenen worden gedragen. Verwijder het flip-off kapje van de injectieflacon uit de Medimibi 0,5 mg kit en veeg de bovenkant van de dop van de injectieflacon af met alcohol om het oppervlak te ontsmetten.
2. Plaats de injectieflacon binnen een geschikte stralingsafscherming waarop datum, tijdstip van bereiding, volume en activiteit staan vermeld.
3. Neem aseptisch, met een steriele, afgeschermd spuit, additiefvrije, steriele, niet-pyrogene natriumpertechneetaat Tc-99m-oplossing op (maximaal 15 GBq) in een volume van 1 tot 5 ml.
4. Voeg de natriumpertechneetaat Tc-99m-oplossing aseptisch toe aan de injectieflacon in de loodpot. Verwijder zonder de naald terug te trekken een gelijk volume gas uit de dode ruimte bovenin, om een atmosferische druk in de injectieflacon te behouden.
5. Schud krachtig, met ongeveer 5 tot 10 snelle bewegingen op-en-neer.
6. Plaats de injectieflacon in de verwarmingsblokken. Druk de injectieflacon lichtjes naar beneden en zorg ervoor dat deze goed aansluit op het monsterblok.
7. Druk op de knop om het verwarmingsprogramma te starten. Plaats de injectieflacons na 10 minuten koken in de afscherming en laat afkoelen tot kamertemperatuur.
8. Controleer vóór toediening visueel met gebruikmaking van een loden bril op de afwezigheid van deeltjes en verkleuring.
9. Trek aseptisch alle doses op in een steriele, afgeschermd spuit. Gebruik binnen 8 uur na bereiding.
10. De radiochemische zuiverheid moet vóór toediening aan de patiënt worden gecontroleerd volgens de Radio TLC-methode en de organische oplosmiddelextractiemethode zoals hieronder beschreven.
11. Na reconstitutie bewaart u de gelabelde Medimibi 0,5 mg beneden 25°C en beschermd tegen licht.

Opmerking: Gebruik geen materiaal waarvan de radiochemische zuiverheid minder bedraagt dan 94%.

Na reconstitutie dienen de verpakking en de ongebruikte inhoud te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor radioactieve materialen.

Kwaliteitscontrole

Radio-TLC-methode voor de kwantificering van technetium Tc-99m sestamibi

1. Materialen

- 1.1. Baker-Flex-Aluminiumoxideplaat, # 1 B-F, voorgesneden op 2,5 cm x 7,5 cm.
- 1.2. Ethanol >95%.
- 1.3. Capintec of gelijkwaardig instrument voor het meten van radioactiviteit in het bereik van 0,01 MBq – 15 GBq. De resolutiewaarde is 0,001 MBq.
- 1.4. 1 ml spuit met een naald van 22-26 gauge.
- 1.5. Klein ontwikkelreservoir met deksel, (100 ml bekeerglas bedekt met Parafilm® is voldoende).

2. Procedure

- 2.1. Giet voldoende ethanol in het ontwikkelreservoir (bekerglas) om een diepte van 3-4 mm oplosmiddel te verkrijgen. Dek het reservoir (bekerglas) af met Parafilm® en laat het gedurende ongeveer 10 minuten equilibreren.
- 2.2. Breng met een 1 ml spuit met een naald van 22-26 gauge 1 druppel ethanol aan op het aluminiumoxide TLC-plaatje, 1,5 cm van de onderkant. Laat de plek niet opdrogen.
- 2.3. Breng 1 druppel van de kitoplossing aan op de plek met ethanol. Laat de plek opdrogen. Niet verwarmen!
- 2.4. Ontwikkel het plaatje op een afstand van 5,0 cm van de plek.
- 2.5. Snijd de strook 4,0 cm van de onderkant af en meet elk stuk in uw doseerkalibrator.
- 2.6. Bereken de % radiochemische zuiverheid als:

$$\% \text{ Tc-99m sestamibi} = (\text{activiteit bovenste deel}) / (\text{activiteit beide delen}) \times 100.$$
- 2.7. % Tc-99m sestamibi moet > 94% zijn; zo niet dan moet het preparaat worden weggegooid.

II. Extractiemethode met organische oplosmiddelen

Materialen en instrumenten

1. Natriumchlorideoplossing
2. Chloroform
3. Vortexmixer
4. Capintec of gelijkwaardig instrument voor het meten van radioactiviteit in het bereik van 0,01 MBq – 15 GBq. De resolutiewaarde is 0,001 MBq.

Procedure

1. Voeg 0,1 ml van de gelabelde verbinding toe aan een injectieflacon met 3 ml chloroform en 2,9 ml zoutoplossing.
2. Sluit de injectieflacon, meng 1 minuut met een vortexmixer en wacht daarna tot de fasen gescheiden zijn (1-2 min).
3. Breng de bovenste laag (zoutoplossing) over in een andere injectieflacon en meet de activiteit van beide fasen (injectieflacon met zoutoplossing en injectieflacon met chloroform) afzonderlijk in een doseerkalibrator. De lipofiele Tc-99m-MIBI bevindt zich in de chloroformfractie en de verontreinigingen bevinden zich in de zoutoplossingslaag.
4. Berekening

Bereken het percentage ^{99m}Tc -Medi-MIBI:

$$\% \text{ lipofiele } ^{99m}\text{Tc-Medi-MIBI} = \frac{\text{Activiteit van de chloroformfractie}}{\text{Totale activiteit van beide fracties}} \times 100$$

Het percentage radiochemische zuiverheid mag niet minder zijn dan 94% binnen 8 uur