

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Medimibi 0,5 mg, beredningssats för radioaktivt läkemedel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 0,5 mg koppar tetramibi tetrafluorborat.

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, 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 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 (kärlkramp 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 administreringssätt

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.

Scintimammografi

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.

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

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 scintigrafiundersökning är 80 MBq.

Vikt [kg]	Multipel	Vikt [kg]	Multipel	Vikt [kg]	Multipel
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

Scintigrafien 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 teknetium(^{99m}Tc)-aktivitet. Det finns inga belägg 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.

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

Scintimammografi

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 avvikelser. 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 natriumperteknat($^{99\text{m}}\text{Tc}$) används injiceras 40-150 MBq och bilder tas av hals och nacke 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 urlakningstid på 1-2 timmars 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 scintigrafin 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 undvikas 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 natriuminnehållet 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 hämmar 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 ergometriska 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(^{123}I) eller natriumperteknat(^{99m}Tc).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts 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 undvikas under första 24 timmarna efter injektionen.

Fertilitet

Inga studier avseende fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Medimibi har ingen eller försumbar effekt 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: Bröstmärta, kärlkramp, onormalt EKG.

Sällsynta: Arytmi.

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, yrsel, 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 2 000 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

<http://www.lakemedelsverket.se>

4.9 Överdosering

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

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, teknetium(^{99m}Tc)föreningar.

ATC-kod: V09GA01.

Farmakodynamisk effekt

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

$[^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ Där MIBI = 2-metoksiisobutylisonitril

Biodistribution

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.

Perfusionsscintigrafi av myokardiet

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.

Scintimammografi

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 Cu (MIBI)4BF₄-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.

Cu (MIBI)₄ BF₄ 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 karcinogena potentialen hos beredningssatsen för radioaktiva läkemedel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Tenn(II)kloriddihydrat
Tetranatriumpyrofosfatdekahydrat
L-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 silikoniserad klorbutylgummiprop och plast (polypropen)/alumimumlock 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
info@radiopharmacylab.hu

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 25 september 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-27

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium(^{99m}Tc) framställs med hjälp av en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator och sönderfaller under emission av gammastrålning med en medelenergi på 140 keV och en halveringstid på 6,02 timmar till teknetium(^{99}Tc), 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 hjärta), 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
Benytter	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
Tunnarm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Kolon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
(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
Benytter	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.

Scintimammografi

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 strålningsdoser 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

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-beredningssatsen ska göras enligt följande aseptiska procedur:

1. Vattentäta handskar ska användas under beredningen. Ta av plastskivan från injektionsflaskan i Medimibi-beredningssatsen och torka av oandelen 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, natriumperteknetat(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-tunnskiktskromatografi 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-beredningssatsen ska göras enligt följande aseptiska procedur:

1. Vattentäta handskar ska användas under beredningen. Ta av kapsylen från injektionsflaskan i Medimibi-beredningssatsen och torka av ovandelen av injektionsflaskans förslutning 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-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.
5. Skaka injektionsflaskan kraftigt uppåt och nedåt 5-10 gånger.
6. Placera injektionsflaskan i värmeblocket. Medan du trycker lätt nedåt, kontrollera att blocket sluter tätt om injektionsflaskan.
7. Tryck på knappen för att starta uppvärmningsprogrammet. Efter 10 upphettning, placera injektionsflaskorna i strålskydd och låt svalna till rumstemperatur.
8. Kontrollera visuellt att lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad före administrering.
9. Dra upp alla doser med en steril, skyddad spruta. Används inom 8 timmar efter beredning.
10. Innan lösningen administreras till patienten ska den radiokemiska renheten kontrolleras med radio-tunnskiktskromatografi och extraktion med organiskt lösningsmedel enligt beskrivning nedan.
11. Förvaras vid högst 25 °C efter beredning. Ljuskänsligt.

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

Efter beredning av injektionsflaskan ska allt 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. Upplösningvärdet 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 doskalibratoren.
- 2.6. Beräkna den radiokemiska renheten i % med följande formel:

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

II. Extraktion med hjälp av organiskt lösningsmedel

Material och utrustning

1. Natriumkloridlösning
2. Kloroform
3. Vortex-blandare
4. Capintec, eller likvärdigt instrument för mätning av radioaktivitet inom intervallet 0,01-15 GBq. Upplösningssvärdet är 0,001 MBq.

Procedur

1. Tillsätt 0,1 ml av den märkta substansen till injektionsflaskan som innehåller 3 ml kloroform och 2,9 ml koksaltlösning.
2. Förslut injektionsflaskan, vortexblanda i 1 min och invänta sedan fassparation (1-2 min).
3. 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 doskalibrator. Det lipofila Tc-99-MIBI finns i kloroformfraktionen och kontaminationerna finns i lagret med koksaltlösning.
4. 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 % inom 8 timmar.