

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Medi-MIBI 500 Mikrogramm

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mg 1-Traktis (1-isocyan-2-methoxy-2-methylpropan)kupfer(1+)-tetrafluoroborat.

Das Radioisotop ist nicht im Kit enthalten.

Sonstiger Bestandteil:

Ein ml Lösung enthält 5,3 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Diese Indikation gilt für Erwachsene, für Kinder und Jugendliche siehe Abschnitt 4.2.

Nach Rekonstitution mit Natrium(^{99m}Tc)perchnetat-Injektionslösung ist die Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi-Injektionslösung angezeigt zur Anwendung bei der:

Myokardperfusionsszintigraphie

Nachweis und Lokalisation von koronarer Herzkrankheit und Myokardinfarkt.

Beurteilung der globalen ventrikulären Funktion

Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und/oder EKG-getriggertes gated SPECT zur Beurteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, des Volumens und der regionalen Wandbewegung.

Mammazintigraphie bei Verdacht auf Brustkrebs

Nachweis von vermutetem Brustkrebs, wenn eine Mammographie zweifelhaft, diagnostisch nicht ausreichend ist oder keine Aussage erlaubt.

Lokalisation von Nebenschilddrüsengewebe mit Überfunktion bei Patienten mit rezidivierendem oder persistierendem Hyperparathyroidismus sowie bei Patienten, bei denen ein Eingriff an den Nebenschilddrüsen vorgesehen ist.

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Der empfohlene Aktivitätsbereich zur intravenösen Anwendung bei einem durchschnittlich schweren (70 kg) Patienten beträgt:

Myokardperfusionsszintigraphie: 400-900 MBq.

Der empfohlene Aktivitätsbereich zur Diagnose einer ischämischen Herzkrankheit beträgt nach den europäischen Verfahrensrichtlinien:

– Zwei-Tages-Protokoll: 600–900 MBq/Untersuchung

– Ein-Tages-Protokoll: 400–500 MBq

für die erste Injektion und die dreifache Dosis für die zweite Injektion.

für die erste Injektion und die dreifache Dosis für die zweite Injektion. Bei einem Zwei-Tages-Protokoll nicht mehr als 1800 MBq verabreicht werden. Bei einem Ein-Tages-Protokoll sollten die beiden Injektionen (Belastung und Ruhe) im Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen, können aber in beliebiger Reihenfolge durchgeführt werden. Nach der Injektion unter Belastung sollte die Belastung (falls möglich) 1 weitere Minute lang fortgeführt werden.

Zur Diagnostik eines Myokardinfarkts kann eine Injektion in Ruhe ausreichen.

Zur Diagnostik der ischämischen Herzkrankheit sind zwei Injektionen (Belastung und Ruhe) erforderlich, um eine vorübergehend reduzierte oder permanent reduzierte Myokardaufnahme zu unterscheiden.

Beurteilung der globalen ventrikulären Funktion:

600-800 MBq als Bolusinjektion.

Scintimammographie zum Nachweis eines vermuteten Brustkrebses: 700-1000 MBq als Bolusinjektion in den kontralateralen Arm der Läsion.

Lokalisierung von überfunktionierendem Nebenschilddrüsengewebe: 200-700 MBq als Bolusinjektion (die Aktivität sollte auf jeden Fall so niedrig sein, wie dies vernünftigerweise möglich ist).

Die typische Aktivität beträgt 500-700 MBq.

Die Dosierung kann in Abhängigkeit von den Eigenschaften der Gammakamera und den Rekonstruktionsmodalitäten abweichen.

Eine Injektion von Aktivitäten über den lokalen diagnostischen Referenzwerten (DRLs, Diagnostic Reference Levels) sollte begründet sein.

Nierensuffizienz

Bei Nierensuffizienz kann die Strahlenbelastung erhöht sein. Dies muss bei der Berechnung der zu verabreichenden Aktivität berücksichtigt werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Generell sollte die Aktivität bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sorgfältig gewählt werden. Ublicherweise wird am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht vollständig untersucht. Alternative Verfahren zur ionisierenden Strahlung sollten besonders berücksichtigt werden.

Die Anwendung von Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi bei Kindern und Jugendlichen muss basierend auf der klinischen Erfordernis und unter Berücksichtigung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe sorgfältig abgewogen werden. Die an pädiatrische Patienten verabreichten Aktivitäten sollten gemäß den Empfehlungen der Paediatric Task Group der EANM modifiziert werden.

Die Aktivität, die Kindern und Jugendlichen verabreicht wird, kann durch Multiplizieren einer Grundaktivität (zu der Untersuchungszweck) mit den gewichtsbabhängigen Multiplikatoren berechnet werden, die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt sind.

[A]MBq] verabreicht = Grundaktivität × Multiplikator

Bei Verwendung zur Tumordetektion beträgt die Grundaktivität 63 MBq. In der kardialen Bildgebung beträgt beim zweitägigen Herzscan-Protokoll die minimale bzw. maximale Grundaktivität sowohl in Ruhe als auch bei Belastung 42 bzw. 63 MBq. Beim eintägigen Protokoll der kardialen Bildgebung beträgt die Grundaktivität 28 MBq in Ruhe und 84 MBq bei Belastung. Die Mindestaktivität beträgt unabhängig von der Art der bildgebenden Untersuchung 80 MBq.

Gewic ht [kg]	Multiplika tor	Gewicht [22]	Multiplik ator	Gewicht [22]	Multiplik ator
3	1	32	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

Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Aufgrund der potentiellen Gewebeschädigung muss eine extravasale Injektion dieses radioaktiven Arzneimittels unbedingt vermieden werden.

Das Arzneimittel muss vor Gebrauch mit einer Natrium(^{99m}Tc) perchnetat-Injektionslösung rekonstituiert werden. Die erhaltene Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi-Injektionslösung ist klar und farblos und enthält keine sichtbaren Partikel.

Anweisungen zur Zubereitung und Kontrolle der radiochemischen Reinheit des radioaktiven Arzneimittels siehe Abschnitt 12.

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten siehe Abschnitt 4.4.

Anwendung und szintigraphische Untersuchungsmethode

Myokardperfusionsszintigraphie

Die Bildakquisition sollte etwa 60 Minuten nach der Injektion beginnen, damit die hepatoobiliäre Clearance erfolgt ist. Ein späterer Beginn kann bei Aufnahmen in Ruhe und unter Belastung mit Vasodilatoren allein wegen des Risikos einer höheren subdiaphragmatischen ^{99m}Tc-Aktivität notwendig sein. Da es keinen Hinweis auf signifikante Veränderungen der myokardialen Konzentration oder Umverteilung des Tracers gibt,

ist eine Akquisition bis zu 6 Stunden nach der Injektion möglich. Die Untersuchung kann als Ein-Tages- oder Zwei-Tages-Protokoll durchgeführt werden.

Vorzugsweise sollte die Tomographie (SPECT) mit oder ohne EKG-Triggerung entsprechend den aktuellen internationalen Richtlinien erfolgen.

Mammazintigraphie

Mit der Mammazintigraphie wird am besten 5 bis 10 Minuten nach der Injektion begonnen, wobei sich die Patientin in Bauchlage befindet und die Brust frei hängt. Nach 10 Minuten sollte mit der Kamera so dicht an der Brust wie praktisch möglich ein laterales Bild der krebsverdächtigen Brust aufgenommen werden.

Das Arzneimittel wird in eine Armvene kontralateral zur verdächtigen Brustveränderung verabreicht. Bei beidseitiger Erkrankung sollte die Injektion am besten in eine Vene am Fußrücken erfolgen.

Konventionelle Gammakamera

Die Patientin muss umgelagert werden, das die kontralaterale Brust hängt und ein laterales Bild davon aufgenommen werden kann. Danach kann in Rückenlage mit den Armen hinter dem Kopf eine Aufnahme von vorn gemacht werden.

Dedizierter Detektor für die Brustbildgebung

Wird ein dedizierter Detektor für die Brustbildgebung verwendet, muss ein entsprechendes gerätespezifisches Protokoll verwendet werden, um ein bestmögliches Bildungsergebnis zu erzielen.

Nebenschilddrüsenszintigraphie

Die Bildakquisition hängt von dem gewählten Untersuchungsprotokoll ab. Für die meisten Untersuchungen werden entweder Doppelphasen- und/oder Subtraktionstechniken verwendet, die zusammen durchgeführt werden können.

- Subtraktionstechnik:

Um die Nebenschilddrüse darzustellen, kann entweder zuerst Natriumperchnetat(^{99m}Tc) oder Natriumiodid(¹²³I) gegeben werden (diese akkumulieren in funktionsfähigen Gewebe) und danach ^{99m}Tc)Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi in Nebenschilddrüsengewebe wird sichtbar nach Subtraktion der vorher mit Natriumperchnetat(^{99m}Tc) oder Natriumiodid(¹²³I) gemachten Bilder); alternativ kann zuerst Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi und anschließend Natrium(^{99m}Tc)Pertechnetat gegeben werden.

Bei Verwendung von Natriumiodid(¹²³I) werden 10 bis 20 MBq orales Natriumiodid (¹²³I) verabreicht.

Bilder von Nacken und Thorax werden 4 Stunden nach Verabreichung von ¹²³I aufgenommen. Nach der Bildakquisition mit Natriumiodid(¹²³I) werden 200 bis 700 MBq Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi injiziert und 10 Minuten nach der ersten Bilder in doppelter Bildakquisition mit 2 Gammaenergiepeaks (140 keV für ^{99m}Tc)Technetium und 159 keV für Iod(¹²³I)) aufgenommen.

Wenn Natriumperchnetat(^{99m}Tc) zur Darstellung der Nebenschilddrüsen verwendet wird, werden 40-150 MBq Natriumperchnetat(^{99m}Tc) injiziert und 30 Minuten später Nacken- und Thoraxaufnahmen gemacht.

Danach werden 200-700 MBq Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi injiziert und 10 Minuten später erfolgt eine zweite Bildakquisition.

- Doppelphasen-Technik:

Es werden 400-700 MBq Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi injiziert. Es werden frühe (10 Minuten nach der Injektion) und späte (1-2 Stunden nach der Injektion) Bilder mit hoher Radioaktivität aufgenommen.

Ergänzend zur planaren Bildgebung können frühes und spätes SPECT oder SPECT/CT durchgeführt werden.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Bei Myokardszintigraphien unter Belastung müssen die allgemeinen Gegenanzeigen beachtet werden, die mit der Induktion der ergonomischen oder pharmakologischen Belastung verbunden sind.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen und falls erforderlich eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden.

Damit in Notfällen umgehend Maßnahmen getroffen werden können, müssen die notwendigen Arzneimittel sowie Instrumente wie Endotrachealtuben und Beatmungsgerät sofort verfügbar sein.

Individuelle Abwägung

Bei jedem Patienten muss die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Radioaktivität muss dabei so gewählt werden, das die resultierende Strahlendosis so niedrig wie möglich ist und dennoch das angestrebte diagnostische oder therapeutische Ergebnis liefert.

Nieren- oder Leberinsuffizienz

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Jugendlichen ist die Indikation besonders sorgfältig zu stellen, da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.2 und 11).

Patienten-Vorbereitung

In den ersten Stunden nach der Injektion sind eine ausreichende Hydrrierung und häufige Miktionen notwendig, um die Strahlenexposition zu verringern.

Myokardszintigraphie

Die Patienten sollten möglichst mindestens 4 Stunden vor der Untersuchung nichts mehr essen. Es wird empfohlen, dass die Patienten nach jeder Injektion vor der Szintigraphie eine leichte fethaltige Mahlzeit zu sich nehmen oder ein bis zwei Gläser Milch trinken sollten. Dies fördert eine schnelle hepatoobiliäre Clearance von Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi, die zu weniger Leberaktivität auf den Aufnahmen führt.

Interpretation der Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi-Aufnahmen

Brustentzündungen messen unter 1 cm sind möglicherweise nicht alle mit einer Mammazintigraphie nachweisbar, weil die Sensitivität von Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi zum Nachweis dieser Läsionen niedrig ist (im Vergleich zur histologischen Diagnose nur 52%). Ein negatives Untersuchungsergebnis schließt Brustkrebs, insbesondere bei einer so kleinen Läsion, nicht aus.

Nach der Untersuchung

Während der ersten 24 Stunden nach der Injektion ist ein enger Kontakt zu Säuglingen und schwangeren Frauen einzuschränken.

Besondere Warnhinweise

Bei der Myokardszintigraphie unter Belastungsbedingungen sind die allgemeinen Gegenanzeigen und Vorsichtsmaßnahmen für die Induktion einer ergonomischen oder pharmakologischen Belastung zu beachten. Schwangerschaft siehe Abschnitt 4.6.

Warnhinweise bezüglich der sonstigen Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Myokardfunktion und/oder den Blutfluss beeinflussen, können zu falsch-negativen Ergebnissen in der Diagnose von Erkrankungen der Koronararterien führen. Insbesondere führen Betablocker und Kalziumantagonisten zu einer Reduktion des Sauerstoffverbrauchs und beeinflussen somit auch die Perfusion und den Kontrast der Herzregion und des Blutdrucks unter Belastung. Aus diesem Grund muss die Einnahme begleitender Arzneimittel bei der Interpretation der Ergebnisse der szintigraphischen Untersuchung berücksichtigt werden. Die Empfehlungen der geltenden Leitlinien für ergonomische oder pharmakologische Belastungstests sind zu beachten.

Beim Einsatz der Subtraktionstechnik in der Bildgebung des hyperaktiven Nebenschilddrüsengewebes ist die in jüngster Zeit durchgeführte Gabe iodhaltiger radiologischer Kontrastmittel, Arzneimittel zur Therapie der Hypoxy- oder Hypothyreose oder verstandener anderer Arzneimittel mit der Wahrscheinlichkeit einer reduzierten Qualität der Schilddrüsenbildgebung und sogar mit einer Unmöglichkeit der Subtraktion verbunden. Eine vollständige Liste von Arzneimitteln mit möglichen Wechselwirkungen siehe Fachinformation von Natriumiodid (¹²³I) oder von Natriumperchnetat(^{99m}Tc).

Kinder und Jugendliche Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

Falls die Verabreichung radioaktiver Arzneimittel an Frauen in gebärfähigem Alter erforderlich ist, sind stets Informationen über eine potenzielle Schwangerschaft einzuholen. Jede Frau mit ausbleibender Menstruation sollte bis zum negativen Nachweis als schwanger betrachtet werden. In Zweifelsfällen muss die Strahlenexposition auf der niedrigstmöglichen, zur Einholung der klinischen Informationen erforderlichen Dosis gehalten werden. Alternative Methoden, die keine ionisierende Strahlung beinhalten, sollten in Erwägung gezogen werden.

Schwangers Frauen

Untersuchungen mit Radionukliden an Schwangeren führen zuwängslufig zu einer Strahlenexposition des Fötus. Während der Schwangerschaft sollten nur unbedingt erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen deutlich höher ist als das Risiko für Mutter und Fötus.

Stillzeit

Bevor ein radioaktives Arzneimittel bei einer stillenden Mutter angewendet wird, sollte in Erwägung gezogen werden, ob die Verzögerung der Untersuchung bis zum Ende der Stillzeit vertretbar ist und ob das geeignete

radioaktive Arzneimittel gewählt wurde unter Berücksichtigung dessen, dass die Radioaktivität in die Muttermilch übertritt.

Wird die Gabe des radioaktiven Arzneimittels als notwendig erachtet, sollte das Stillen für 24 Stunden unterbrochen und die abgegebene Muttermilch verworfen werden.

Enger Kontakt mit Säuglingen sollte in diesem Zeitraum eingeschränkt werden.

Für die

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Medi-MIBI hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)
Selten (≥1/10 000 bis <1/1000)
Sehr selten (<1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wie Dyspnoe, Hypotonie, Bradykardie, Asthenie und Erbrechen (gewöhnlich innerhalb von 2 Stunden nach der Verabreichung), Angioödem.

Andere Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Haut und –Schleimhautreaktionen mit Exanthem (Urtikaria, Angioödem), Vasodilatation).

Sehr selten: Andere Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei prädisponierten Patienten beschrieben.

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Selten: Krampfanfälle (kurz nach der Verabreichung), Synkope

Herz-Kreisläuf:

Gelegentlich: Brustschmerzen/Angina pectoris, EKG-Veränderungen

Selten: Arrhythmie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit

Selten: Bauchschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Selten: lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Hypästhesie und Parästhesie, Gesichtsrötung

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): Erythema multiforme

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Unmittelbar nach der Injektion kann ein metallischer oder bitterer Geschmack auftreten, zum Teil in Verbindung mit Mundtrockenheit und Veränderung des Geruchssinns.

Selten: Fieber, Müdigkeit, Schwindel, vorübergehende arthritische Schmerzen, Dyspnoe.

Andere Erkrankungen

Ionisierende Strahlung können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die meisten diagnostischen nuklearmedizinischen Untersuchungen mit niedrigen Strahlendosen unter 20 mSv durchgeführt werden, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Die berechnete effektive Dosis mit einer durchschnittlichen Aktivität von 2000 MBq (500 in Ruhe und 1500 MBq unter Belastung) beträgt bei einem Ein-Tages-Protokoll 16,4 mSv.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Im Falle der Überdosierung einer Strahlenüberdosis mit Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis möglichst reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch häufiges Wasserlassen und Abführen gefördert wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, (^{99m}Tc)Technetium-Verbindungen

ATC-Code: V09GA05

Pharmakodynamische Wirkungen

Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi hat keine klinisch nachweisbaren pharmakodynamischen Wirkungen, wenn die üblichen Aktivitäten auf die übliche Weise intravenös injiziert werden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Rekonstitution mit Natrium(^{99m}Tc)perchnetat-Injektionslösung bildet sich der folgende Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi-Komplex. (^{99m}Tc) (MIBI) 6

MIBI = 2-Methoxyisobutylisomtril

Die Anreicherung von Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi im Gewebe hängt hauptsächlich von der Vaskularisierung ab, die in Tumorgewebe im Allgemeinen verstärkt ist. Aufgrund seiner Lipophilie und seiner positiven Ladung passiert der Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi-Komplex die Zellmembran und reichert sich in den Mitochondrien, dem am stärksten negativ geladenen Zellkompartiment, an.

Biodistribution

Die Distribution von (^{99m}Tc)Technetium-Sestamibi aus dem Blut in das Gewebe erfolgt rasch: 5 Minuten nach der Injektion sind nur noch ca. 8 % der injizierten Dosis im Blutpool vorhanden. Bei physiologischer Distribution ist in vivo in verschiedenen Organen eine nachweisbare Konzentration von (^{99m}Tc)Technetium-Sestamibi vorhanden. Eine normale Tracer-Aufnahme ist insbesondere in den Speicheldrüsen, der Schilddrüse, im Myokard, in der Leber, in der Gallenblase, im Dünn- und Dickdarm, in den Nieren, in der Blase, im Plexus chorioideus und in der Skelettmuskulatur und gelegentlich in den Mammillen nachweisbar. Eine schwach-homogene Aufnahme in Brust oder Axilla ist normal.

Myokardiale Perfusionsszintigraphie

Technetium(^{99m}Tc)Sestamibi ist ein Kationenkomplex, der passiv durch die Kapillaren und die Zellmembran diffundiert. Innerhalb der Zelle erfolgt die Anreicherung in den Mitochondrien, wo es „gefangen“ ist. Die Retention basiert auf intakten Mitochondrien, die auf vitale Myozyten hindeuten. Nach der intravenösen Injektion wird es im Myokard gemäß Perfusion und Vitalität des Myokardgewebes verteilt. Die von der Koronarperfusion abhängige Aufnahme in das Myokard beträgt bei Belastung 1,5% der injizierten Dosis und in Ruhe 0,2% der injizierten Dosis. Irreversibel geschädigte Zellen nehmen jedoch kein (^{99m}Tc)Technetium-Sestamibi auf. Unter hypoxischen Bedingungen ist die myokardiale Extraktion reduziert. Die Redistribuition ist sehr gering, daher sind für Belastungs- und Ruhetests separate Injektionen erforderlich.

Mammazintigraphie

In Studien zur akuten Toxizität nach intravenöser Verabreichung an Mäuse, Ratten und Hunde war die niedrigste letale Dosis des rekonstituierten Kits 7 mg/kg (angegeben als Gehalt an Cu (MIBI)-BF₄ bei weiblichen Ratten). Dies entspricht dem 500fachen der maximalen humanen Dosis (MHD) von 0,014 mg/kg für Erwachsene (70 kg).
Weder bei Ratten noch Hunden traten mit dem rekonstituierten Präparat bei Dosen von 0,42 mg/kg (das 30fache der MHD) bzw. von 0,07 mg/kg (das 8fache der MHD) in Folgenden 28 Tagen behandlungsbedingte Wirkungen auf.
Bei Versuchsstuden wurde nach Extravasation eine akute Entzündung mit Ödem und Hämorrhage an der Injektionsstelle beobachtet.
Studien zur Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.
Cu (MIBI)-BF₄ zeigte im Ames-Test, CHO/HPRT und Schwesterchromatiden-Austauschtest keine genotoxischen Wirkungen auf.
In vitro wurde bei zytotoxischen Konzentrationen im Humanlymphozyten-Assay eine Zunahme der Chromosomenaberrationen festgestellt. Im Maus-Mikronukleus-Test in vivo wurde bei 9 mg/kg keine genotoxische Aktivität beobachtet.

Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. List der wichtigsten Bestandteile

- Zinn(II)-chlorid Dihydrat
- Natriumphosphat 10 H₂O
- Cysteinehydrochlorid Monohydrat
- Glycin
- Natriumchlorid

6.2. Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

30 Monate
Das rekonstituierte und radioaktiv markierte Produkt nicht über 25°C lagern und innerhalb von 8 Stunden verwenden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung radioaktiver Arzneimittel muss entsprechend den nationalen Bestimmungen für radioaktive Materialien erfolgen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

8 ml farbloses, Typ 1 Borosilikatglas-Durchstechflaschen mit Chlorbutylgummistopfen und einer Plastik-Aluminium-Bördelkappe (Polypropylen-Aluminium-Verschluss) mit vorbereitetem Aufreißclip verschlossen. 1 Packung enthält 6 Durchstechflaschen
1 Packung enthält 3 Durchstechflaschen

Musterpackung
1 Packung enthält 2 Durchstechflaschen /Unverkäufliches Muster/

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von qualifiziertem Personal mit entsprechender behördlicher Genehmigung für den Umgang mit und die Verarbeitung von Radionukliden verwendet werden, Eingang, Lagerung, Anwendung, Transport und Vernichtung unterliegen besonderen Bestimmungen und/oder bedürfen entsprechender Genehmigung durch die zuständigen Behörden.

Die Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln durch den Anwender muss sowohl den Erfordernissen für Strahlensicherheit sowie pharmazeutischen Qualitätsanforderungen entsprechen. Dabei sind entsprechende aseptische Vorsichtsmaßnahmen in Übereinstimmung mit der Güten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich für die Zubereitung von (^{99m}Tc)Technetium-Sestamibi vorgesehen und darf Patienten nicht ohne weiteres Zubereitungsverfahren direkt verabreicht werden.

Anweisungen für die Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 12.

Wenn zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Produktes die Unversehrtheit der Durchstechflasche nicht gewährleistet werden kann, darf es nicht verwendet werden.

Die Verabreichung muss auf eine Weise erfolgen, bei der das Kontaminationsrisiko des Arzneimittels und eine Strahlenexposition des Personals minimiert werden. Eine adäquate Abschirmung ist obligatorisch.

Der Inhalt des Kits ist vor der Zubereitung nicht radioaktiv. Nach Zugabe von (^{99m}Tc)Natriumpertechnetat muss jedoch eine adäquate Abschirmung der fertigen Zubereitung aufrechterhalten werden.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln ist ein Risikofaktor für Dritte aufgrund externer Strahlung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. Bei den Maßnahmen für den Strahlenschutz müssen daher die nationalen Bestimmungen beachtet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHALT DER ZULASSUNG

Medi-Radiopharma Ltd
2030 Erd, Szamos u. 10-12, Hungary
Tel: 36-23-521-261
Fax: 36-23-521-260
e-mail: mediradiopharma-ltd@mediradiopharma.hu

8. ZULASSUNGNUMMER

90375.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 2014

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSISFORM

(^{99m}Tc)Technetium wird mittels eines (⁹⁹Mo/^{99m}Tc)-Generators erzeugt und zerfällt unter der Emission von Gammastrahlung einer mittleren Energie von 140 keV und mit einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu (⁹⁹Tc)Technetium, das wegen seiner langen Halbwertszeit von 2,13 x 10⁵ Jahren als nahezu stabil betrachtet werden kann.

Die unten aufgeführten Daten stammen aus ICRP 80 und werden nach folgenden Annahmen berechnet: Nach intravenöser Injektion wird die Substanz schnell aus dem Blut entfernt und reichert sich hauptsächlich in Muskelgewebe (einschließlich Herz), Leber, Nieren und in geringerem Ausmaß in Speicheldrüsen und Schilddrüse an. Wird die Substanz in Verbindung mit einem Belastungstest injiziert, steigt die Aufnahme in Herz und Skelettmuskel erheblich an bei gleichzeitiger Abnahme der Aufnahme in andere Körperorgane und Gewebe. Die Substanz wird über die Leber und Nieren zu einem Anteil von 75% bzw. 25% ausgeschieden.

Nach Injektion von (^{99m}Tc)Technetium-Sestamibi absorbierte Dosis (Patient in Ruhe)

Organ	Pro verabreichte Aktivität absorbierte Dosis [mGy/MBq] (Ruhetest)					
	Erwachsene	15-Jährige	10-Jährige	5-Jährige	1-Jährige	
Nebennieren	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038	
Harnblasenwand	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041	
Knochenoberfläche	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038	
Gehirn	0,0052	0,0073	0,011	0,016	0,027	
Brustdrüsen	0,0038	0,0051	0,0071	0,011	0,020	
Gallenblase	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32	
Verdauungstrakt:						
Magen	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035	
Dünndarm	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080	
Dickdarm:	0,024	0,031	0,050	0,079	0,115	
Oberer Dickdarm	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17	
Unterer Dickdarm	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12	
Herz	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030	
Nieren	0,036	0,043	0,059	0,085	0,115	
Leber	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052	
Lungen	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025	
Muskeln	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014	

Ösophagus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovarien	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pankreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Knochenmark	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Speicheldrüsen	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Haut	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Milz	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Hoden	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Thymus	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Schilddrüse	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Uterus	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Andere Organe	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Effektive Dosis [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Nach Injektion von (^{99m}Tc)Technetium-Sestamibi (Belastungstest) absorbierte Dosis

Organ	Pro verabreichte Aktivität absorbierte Dosis [mGy/MBq] (Belastungstest)					
	Erwachsene	15-Jährige	10-Jährige	5-Jährige	1-Jährige	
Nebennieren	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033	
Harnblasenwand	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038	
Knochenoberfläche	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036	
Gehirn	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023	
Brustdrüse	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018	
Gallenblase	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26	
Verdauungstrakt:						
Magen	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032	
Dünndarm	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066	
Dickdarm:	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12	
Oberer Dickdarm	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13	
Unterer Dickdarm	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099	
Herz	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035	
Nieren	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11	
Leber	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044	
Lungen	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023	
Muskeln	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017	
Ösophagus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023	
Ovarien	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040	
Pankreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035	
Knochenmark	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023	
Speicheldrüsen	0,0092	0,011	0,015	0,020	0,0029	
Haut	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017	
Milz	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030	
Hoden	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020	
Thymus	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023	
Schilddrüse	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035	
Uterus	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035	
Andere Organe	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018	
Effektive Dosis [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045	

Die effektive Dosis basiert auf der Annahme, dass bei Erwachsenen alle 3,5 Stunden eine Blasenentleerung erfolgt.

Myokardperfusionsszintigraphie

Die effektive Dosis bei Verabreichung der empfohlenen Maximalaktivität von 2000 MBq (500 MBq in Ruhe und 1500 MBq unter Belastung) für ein Ein-Tages-Protokoll beträgt für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht 16,4 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 2000 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Herz 14 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Gallenblase, Nieren und oberer Dickdarm 69,0, 57,0 bzw. 46,5 mGy.

Die effektive Dosis bei Verabreichung der empfohlenen Maximalaktivität von 1800 MBq (900 MBq unter Belastung und 900 MBq in Ruhe) für ein Zwei-Tages-Protokoll beträgt für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht 15,2 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 1800 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Herz 12,2 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Gallenblase, Nieren und oberer Dickdarm 64,8, 55,8 bzw. 44,1 mGy.

Mammazintigraphie

Die effektive Dosis bei Verabreichung der empfohlenen Maximalaktivität von 1000 MBq für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht 9,0 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 1.000 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Brust 3,8 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Gallenblase, Nieren und oberer Dickdarm 39, 36 bzw. 27 mGy.

Nebenschilddrüsenszintigraphie bei Überfunktion

Die effektive Dosis bei Verabreichung der empfohlenen Maximalaktivität von 700 MBq für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht 6,3 mSv.

Bei einer verabreichten Aktivität von 700 MBq beträgt die typische Strahlendosis für das Zielorgan Schilddrüse 3,7 mGy und die typischen Strahlendosen für die kritischen Organe Gallenblase, Nieren und oberer Dickdarm 27,3, 25,2 bzw. 18,9 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG RADIOAKTIVER ARZNEIMITTEL

Der Inhalt der Durchstechampulle vor Zubereitung ist nicht radioaktiv. Nach Zugabe von Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat Injektionslösung muss eine geeignete Abschirmung der erhaltenen Zubereitung sichergestellt werden.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt ein Risiko für andere Personen durch die externe Strahlenbelastung sowie durch die Kontamination von verschüttetem Urin, Erbrochen, etc. dar. Vorkehrungen zum Strahlenschutz müssen entsprechend den nationalen Anforderungen getroffen werden. Die Zubereitung enthält kein bakteristatisches Konservierungsmittel.

(^{99m}Tc)Technetium Sestamibi ist innerhalb von acht (8) Stunden nach Rekonstitution zu verwenden. Die Durchstechflasche wird mit maximal 15 GBq sauerstofffreier Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat Injektionslösung rekonstituiert. Wie jedes Arzneimittel darf es nicht verwendet werden, wenn bei der Herstellung des Arzneimittels die Integrität der Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt nicht gewährleistet ist. Nur Eluat von einem Technetium-99m Generator verwenden, der innerhalb der letzten 24 Stunden eluiert wurden. Nur Eluat verwenden, das weniger als 2 Stunden vor der Rekonstitution gewonnen wurde. Die Markierung des Kits sollte entweder gemäß Methode A oder Methode B erfolgen.

Anleitungen zur Herstellung von (^{99m}Tc)Technetium Sestamibi

A Verfahren mittels Kochen:

Die Zubereitung von (^{99m}Tc)Technetium Sestamibi aus dem Medi-MIBI 500 Mikrogramm Kit erfolgt aseptisch nach folgender Methode:

1. Während der Zubereitung müssen wasserfeste Handschuhe getragen werden. Die Plastikgummi wird vom Durchstechfläschchen entfernt und die Oberfläche der Durchstechgummi wird durch Abreiben mit Alkohol desinfiziert.
2. Die Durchstechflasche wird in einen geeigneten Abschirmschutzbehälter gesetzt, mit Datum und Uhrzeit der Zubereitung, Volumen und Aktivität beschriftet.
3. Mit einer sterilen, abgeschirmten Spritze wird ca. 1-5 ml oxidantienfreie, sterile und pyrogenfreie Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat Injektionslösung- max. 15 GBq (555 mCi) aufgezogen.
4. Aseptisch wird Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat Injektionslösung der Durchstechflasche im Abschirmschutzbehälter zugefügt. Ohne die Nadel wieder herauszuziehen, wird zum Druckausgleich ein gleiches Volumen Luft entnommen.
5. Die Durchstechflasche wird mittels 5 – 10 schneller Auf- und Abwärtsbewegungen kräftig geschüttelt.
6. Die Durchstechflasche wird aufrecht für 10 Minuten in ein geeignetes abgeschirmtes kochendes Wasserbad gestellt. Die Zeit für die 10 Minuten wird gemessen, sobald das Wasser anfängt zu kochen.
7. Hinweis: Während des Erhitzens muss die Durchstechflasche aufrecht stehen. Ein Wasserbad verwenden, bei dem der Stopfen aus dem Wasser herausragt.
8. Die abgeschirmte Durchstechflasche wird aus dem Wasserbad genommen und für 15 Minuten zum Abkühlen stehen gelassen.
9. Vor der Anwendung visuell auf Partikelfreiheit und Verfärbungen prüfen.
10. Unter aseptischen Bedingungen wird mit einer abgeschirmten Spritze Lösung entnommen. Die Lösung innerhalb von acht (8) Stunden nach Zubereitung verwenden.
11. Die radiochemische Reinheit muss vor der Verabreichung nach der radio-dünnschichtchromatographischen Methode oder der Extraktion mittels eines organischen Lösungsmittels, wie nachfolgend beschrieben, geprüft werden.

Method "B" - Verfahren mittels trockenem Erhitzen

Die Zubereitung von (^{99m}Tc)Technetium -Sestamibi aus dem Medi-MIBI 500 Mikrogramm Kit erfolgt aseptisch nach folgender Methode:

Anweisungen zur Herstellung von (^{99m}Tc)Technetium Sestamibi Method "B" - Verfahren mittels trockenem Erhitzen

12. Während der Zubereitung müssen wasserfeste Handschuhe getragen werden. Die Plastikgummi wird von der Durchstechflasche entfernt und die Oberfläche der Durchstechgummi wird durch Abreiben mit Alkohol desinfiziert.

13. Die Durchstechflasche wird in einen geeigneten Abschirmschutzbehälter gesetzt, mit Datum und Uhrzeit der Zubereitung, Volumen und Aktivität beschriftet.

14. Mit einer sterilen, abgeschirmten Spritze wird ca. 1-5 ml oxidantienfreie, sterile und pyrogenfreie Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat Injektionslösung - max. 15 GBq (555 mCi) aufgezogen.

15. Aseptisch wird Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat Injektionslösung der Durchstechflasche im Abschirmschutzbehälter zugefügt. Ohne die Nadel wieder herauszuziehen, wird zum Druckausgleich ein gleiches Volumen Luft entnommen.

16. Die Durchstechflasche wird mittels 5 – 10 schneller Auf- und Abwärtsbewegungen kräftig geschüttelt.

17. Die Durchstechflasche in den Heizblock stellen. Mit einem leichten Druck nach unten sicherstellen, dass das Durchstechfläschchen sicher im Heizblock steht.

18. Den Knopf drücken um das Heizprogramm zu starten. Nach 10-minütigem Kochen die Durchstechflasche unter geeigneter Abschirmung auf Raumtemperatur abkühlen lassen.

19. Vor der Anwendung visuell unter Verwendung eines Vergrößerungsglases auf Partikelfreiheit und Verfärbungen prüfen.

20. Unter aseptischen Bedingungen wird mit einer abgeschirmten Spritze Lösung entnommen. Die Lösung innerhalb von acht (8) Stunden nach Zubereitung verwenden.

21. Die radiochemische Reinheit muss vor der Verabreichung nach der radio-dünnschichtchromatographischen Methode oder der Extraktion mittels eines organischen Lösungsmittels, wie nachfolgend beschrieben, geprüft werden.

22. Nach Rekonstitution ist das markierte Medi-MIBI 500 Mikrogramm unter 25°C und vor Licht geschützt aufzubewahren.

Hinweis: Die Zubereitung nicht verwenden, wenn die radiochemische Reinheit weniger als 94 % beträgt

Nach Rekonstitution sind das Behältnis und nicht verwendetes Arzneimittel entsprechend den nationalen Anforderungen für radioaktives Material zu entsorgen.

Radio-DC Methode zur quantitativen Bestimmung von (^{99m}Tc)Technetium-Sestamibi

1.1. Material

1.1 Beker Flex-Aluminiumoxidplatten, # 1 B-F, vorgeschlitten auf 2,5 cm x 7,5 cm.

1.2 Ethanol > 95 %

1.3 Capintec, oder ein gleichwertiges Instrument zur Radioaktivitätsmessung im Bereich von 0,01MBq - 15 GBq. Der Wert für die Auflösung beträgt 0,001 MBq.

1.4 1 ml Spritze mit Nadel der Größe 22-26 G.

1.5 DC-Wanne mit Deckel (ca. 100 ml Becherglas verschlossen mit Parafilm® ist ausreichend).

2. Methode

2.1 Das Ethanol wird bis zu einer Höhe von ca. 3-4 mm in die DC-Wanne (Becherglas) eingefüllt und diese daraufhin mit Parafilm® verschlossen. Anschließend wird die verschlossene DC-Wanne ca. 10 Minuten beiseite gestellt, um zu erreichen, dass eine Kammerstrahlung eintritt.

2.2 Mit Hilfe einer Spritze mit 22-26 G Nadel wird ein Tropfen Ethanol auf die Startlinie (1,5 cm) der Aluminiumoxid DC-Platte aufgebracht. Achten Sie darauf dass der Tropfen nicht eintröcknet.