

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ceretec 500 mikrogrammaa valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää: eksametatsiimi 500 mikrog.

Ceretec saatetaan käyttöön lisäämällä natriumperteknaatti(^{99m}Tc)-injektionestettä (ei sisälly pakkaukseen), jolloin saadaan teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimi-injektio.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Valmiste sisältää ennen käyttöön saattamista natriumia 1,77 mg / injektiopullo. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Natriumperteknaatti(^{99m}Tc)-injektionesteellä käyttöön saatettu teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimiliuos on tarkoitettu aikuisille, lapsille ja nuorille seuraaviin käyttöaiheisiin:

Neurologia

1) teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimi-injektioneste on tarkoitettu yksifotoniemissiotomografiaan (SPET-kuvaukseen). Aivojen perfuusion SPET-kartoituksessa diagnostinen tavoite on havaita paikalliset aivoverenkiertohäiriöt, mukaan lukien

- potilaan aivoverisuonisairauden (etenkin akuutin aivohalvauksen, kroonisen iskemian ja TIA-kohtausten) arviointi
- leikkausta edeltävä lateralisaatio ja epilepsiaa aiheuttavan aivoalueen paikantaminen
- dementiaepäilyn (etenkin Alzheimerin taudin ja otsa-ohimolohkodementian) arviointi
- käyttö aivokuoleman diagnosoiminnin liitännäismenetelmänä.

Infektiiviset tai tulehdukselliset sairaudet

2) teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimi-injektioneste on indisoitu myös leukosyyttien *in vitro* -teknetium(^{99m}Tc)-merkkaukseen, jonka jälkeen merkatut leukosyytit injisoidaan takaisin potilaaseen ja paikannetaan gammakuvauksella. Tätä menetelmää voidaan käyttää infektiopesäkkeiden (esim.

vatsan märkäpesäke) etsimiseen, epäselvän kuumeen syyn selvittämiseen sekä infekioon liittymättömien tulehdustilojen, esimerkiksi tulehduksellisten suolistosairauksien tutkimiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Aivojen gammakuvauksessa valmiste annetaan suoraan injektiona laskimoon, merkatut leukosyytit annetaan laskimonsisäisenä injektiona *in vitro* -merkkauksen jälkeen.

Annostus

Aikuiset

- aivojen gammakuvaus
– 555–1110 MBq
- teknetium(^{99m}Tc)-merkattujen leukosyyttien paikantaminen *in vivo*
– 185–370 MBq

Pediatriset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille pitää harkita tarkoin kliinisen tarpeen sekä kyseisen potilasryhmän riski-hyötysuhteen arvioinnin perusteella.

Lapsille ja nuorille annettava aktiivisuus voidaan laskea EANM-annostuskortin (European Association of Nuclear Medicine (EANM) Paediatric Dosage Card, Version 5.7.2016) suositusten mukaisesti potilaan painon perusteella, kuten jäljempänä olevassa taulukossa esitetään. Kansallista diagnostista viiteaktiivisuutta ei saa ylittää.

- Aivojen gammakuvaus

Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)
3	100,0	22	274,0	42	473,5
4	100,0	24	295,8	44	495,7
6	100,0	26	318,1	46	518,0
8	110,9	28	333,1	48	533,0
10	140,4	30	355,3	50	554,8
12	162,7	32	377,6	52–54	584,8
14	184,9	34	399,9	56–58	621,6
16	207,2	36	414,4	60–62	658,4
18	229,5	38	436,7	64–66	695,7
20	251,7	40	458,9	68	725,2

- Teknetium(^{99m}Tc)-merkattujen leukosyyttien paikantaminen *in vivo*

Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)	Paino (kg)	Aktiivisuus (MBq)
3	40,0	22	185,2	42	319,9
4	40,0	24	199,9	44	335,0
6	59,9	26	214,9	46	350,0
8	74,9	28	225,1	48	360,2
10	94,9	30	240,1	50	374,9
12	109,9	32	255,2	52–54	395,2
14	125,0	34	270,2	56–58	420,0

16	140,0	36	280,0	60–62	444,9
18	155,1	38	295,1	64–66	470,1
20	170,1	40	310,1	68	490,0

Diagnostinen toimenpide tehdään normaalisti vain kerran.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste pitää saattaa käyttökuntoon ennen sen antamista potilaalle. Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Potilaan valmistelu, ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyuden tai anafylaktisen reaktion mahdollisuus

Yliherkkyuden mahdollisuus, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, on otettava aina huomioon. Jos yliherkkyysreaktioita tai anafylaktisia reaktioita esiintyy, lääkevalmisteen annostelu täytyy lopettaa välittömästi ja tarpeen mukaan on aloitettava laskimonsisäinen hoito. Elvytykseen tarkoitetut lääkevalmisteet ja välineistö (esim. endotrakeaaliputki ja hengityskone) täytyy olla helposti saatavilla.

Ceretec-merkattujen leukosyyttien takaisin injisointi:

Teknetium(^{99m}Tc)-merkattuja leukosyyttejä valmistettaessa on tärkeää puhdistaa solut sedimentointiaineista ennen kuin ne injisoidaan takaisin potilaaseen, koska soluerotteluun käytettävät aineet voivat aiheuttaa yliherkkyysreaktioita.

Yksilöllinen haitta-hyötyperustelu

Jokaisen potilaan kohdalla altistusriski säteilylle on arvioitava suhteessa todennäköiseen saavutettavaan hyötyyn. Annettavan aktiivisuuden tulee aina olla pienin mahdollinen, jolla katsotaan saatavan aiottu diagnostinen tulos.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Näihin potilasryhmiin kuuluvien potilaiden hyöty-riskisuhde on arvioitava huolellisesti, koska tavanomaista suurempi säteilyaltistus on mahdollinen.

Pediatriset potilaat

Ks. kohdasta 4.2 lisätietoja valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille. Lapsille annettava aktiivisuus pitää määrittää painon perusteella, ja on käytettävä pienintä diagnostiseen kuvan laatuun tarvittavaa aktiivisuutta.

Potilaan valmistelu

Potilaan pitää olla hyvin nesteytetty ennen tutkimuksen aloittamista ja häntä on kehoitettava säteilyn vähentämiseksi tyhjentämään virtsarakko mahdollisimman usein ensimmäisinä tutkimuksen jälkeisinä tunteina.

Eriyiset varoitukset

Injektion antoajankohdasta riippuen potilaan saama natriumin määrä voi joissakin tapauksissa olla suurempi kuin 1 mmol. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Ympäristöriskejä koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty eikä yhteisvaikutuksia ole tähän mennessä ilmoitettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos on välttämätöntä antaa radioaktiivisia lääkkeitä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, mahdollinen raskaus on aina selvitettävä. Jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, on syytä olettaa naisen olevan raskaana, kunnes toisin todistetaan. Jos on syytä epäillä raskautta (jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, jos kuukautiset ovat hyvin epäsäännölliset jne.), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia menetelmiä, jotka eivät sisällä ionisoivaa säteilyä (jos sellaisia on olemassa).

Raskaus

Valmisteen käytöstä ihmisillä raskauden aikana ei ole tietoja. Vaikutusta lisääntymiseen ei ole tutkittu eläinkokein.

Toimenpiteissä, joissa käytetään radionuklideja raskaana olevilla naisilla, myös sikiö saa säteilyannoksen. Raskauden aikana tulisi tehdä vain välttämättömät tutkimukset, silloin kun niiden odotettu hyöty on suurempi kuin äidille ja sikiölle aiheutuva riski.

Imetys

Ennen kuin radioaktiivista lääkeainetta annetaan imettävälle äidille, on harkittava, voidaanko tutkimusta kohtuudella lykätä, kunnes imetys on päättynyt, ja onko valittu radioaktiivinen lääke kaikkein tarkoituksenmukaisin ottaen huomioon sen erittyminen äidinmaitoon. Jos lääkkeen käyttö katsotaan välttämättömäksi, imettäminen tulee keskeyttää 12 tunniksi ja tänä aikana lypsetty maito hävittää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Yliherkkyys, kuten ihottuma, punoitus, nokkosihottuma, angioedeema, kutina

Ceretec-merkattuja leukosyyttejä takaisin injisoitaessa:

Tuntematon: Yliherkkyys, kuten ihottuma, punoitus, nokkosihottuma, angioedeema, kutina, anafylaktoidinen reaktio tai anafylaktoidinen sokki

Hermosto

Tuntematon: Päänsärky, huimaus, tuntoharhat

Verisuonisto

Tuntematon: Punoitus

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: Pahoinvointi, oksentelu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: Asteeniset tilat (esim. huonovointisuus, uupumus)

Ionisoiva säteily voi aiheuttaa syöpää ja perinnöllisiä muutoksia. Koska 70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta aktiivisuudesta 1110 MBq (suurin suositeltu aktiivisuus) aiheutuva efektiivinen annos on noin 10,3 mSv, näiden haittavaikutusten ilmaantuvuuden todennäköisyys on pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Jos potilas on saanut liian suuren säteilyannoksen, häntä tulee kehottaa virtsaamaan ja ulostamaan tiheästi, jotta imeytynyt annos jäisi mahdollisimman pieneksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, keskushermosto, ATC-koodi: V09AA01

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, tulehdusten ja infektioiden diagnosointi, ATC-koodi: V09HA02

Diagnostisissa tutkimuksissa käytettävänä kemiallisina pitoisuuksina ja aktiivisuuksina teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimi- ja teknetium(^{99m}Tc)-merkatuilla leukosyyteillä ei näytä olevan farmakodynaamisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokineetiikka

1) Suora laskimoinjektio

Vaikuttavan aineen teknetium(^{99m}Tc)-kompleksi on varaukseton, rasvaliukoinen ja sen molekyylipaino on riittävänä pieni, jotta se läpäisee veri-aivoesteen. Laskimoinjektion jälkeen se poistuu verestä nopeasti. Injisoidusta annoksesta maksimaalisesti 3,5–7 % kertyy aivoihin minuutin kuluessa injektion antamisesta. Aktiivisuus aivoissa vähenee 15 % kahden minuutin kuluttua injektioista, jonka jälkeen aktiivisuus ei juuri vähene seuraavien 24 tunnin aikana lukuun ottamatta teknetiumin(^{99m}Tc) fysikaalista hajoamista. Aivojen lisäksi aktiivisuus jakautuu laajalti eri puolille elimistöä, erityisesti lihas- ja pehmytkudoksiin. Noin 20 % annoksesta poistuu maksan kautta heti

injektion jälkeen ja erittyy sappiteitse. Noin 40 % annoksesta erittyy munuaisteitse virtsaan 48 tunnin kuluessa, jolloin tausta-aktiivisuus lihaksissa ja pehmytkudoksessa vähenee.

2) Merkattujen leukosyyttien injisointi

Teknetium(^{99m}Tc)-merkatut leukosyytit jakautuvat maksa- (5 minuutissa) ja pernapoolin (n. 40 minuutissa) sekä veripoolin välillä (jälkimmäisen osuus leukosyyttipoolista on noin 50 %). Noin 37 % soluissa olevasta teknetiumista(^{99m}Tc) on mitattavissa verenkierrosta 40 minuutin kuluttua injektioista. Solujen teknetium(^{99m}Tc)-aktiivisuus vähenee hitaasti ja erittyy osittain munuaisteitse, osittain maksan kautta sappirakkoon. Tämä lisää aktiivisuutta suolistossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valmisteesta ei ole muuta relevanttia prekliinistä turvallisuustietoa koskien valmisteen turvallisuusprofiilia hyväksytyissä indikaatioissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Tinaklorididihydraatti
Typpikaasu

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Valmiste säilyy 52 viikkoa valmistuspäivästä lukien.
Säilytä käyttökuntoon saatettu valmiste alle 25 °C:ssa. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Merkattu valmiste on injisoitava 30 minuutin kuluessa käyttökuntoon saattamisesta.

6.4 Säilytys

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.
Säilytyksessä pitää ottaa huomioon kansalliset radioaktiivisten aineiden varastointia koskevat määräykset.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valmiste on pakattu 10 ml:n tyyppi I Ph.Eur.n mukaiseen kirkkaaseen, värittömään, borosilikaattilasiseen injektiopulloon, jossa on klooributyylikumitulppa ja alumiinisinetti. Sinetissä on sininen flip off -repäisyosa.

Pakkauskoot: valmisteyhdistelmä on pakattu 2 tai 5 injektiopulloa sisältävään pakkaukseen.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varoitukset

Radiofarmaseuttisia valmisteita saa vastaanottaa, käsitellä ja antaa potilaille vain laillistettu henkilöstö tähän tarkoitukseen varatuissa tiloissa. Lääkkeen vastaanotosta, säilytyksestä, käytöstä, kuljetuksesta ja hävittämisestä on määräykset paikallisten viranomaisten säädöksissä ja käyttöluvuissa.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on valmistettava noudattaen sekä säteilyturvallisuusvaatimuksia että farmaseuttisia laatuvaatimuksia. Asianmukaisia aseptisia varotoimia on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimi-injektioliuoksen valmistamiseen eikä sitä saa antaa potilaalle suoraan ilman ennen antoa tehtäviä valmistelutoimenpiteitä.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Jos pakkauksen eheys vaarantuu tätä lääkevalmistetta käyttöön valmistettaessa, lääkevalmistetta ei saa käyttää. Lääkevalmiste on annettava siten, että lääkevalmisteen kontaminaatoriski ja lääkkeen antajan säteilyaltistus minimoidaan. Riittävä suojaus on pakollinen.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen käyttökuntoon saattamista. Sen jälkeen kun natriumperteknetaatti(^{99m}Tc) (Ph. Eur.) on lisätty, lopullinen valmiste on kuitenkin suojattava asianmukaisesti.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden käyttö aiheuttaa riskejä muille henkilöille ulkoisena säteilynä tai kontaminaationa virtsaroiskeista, oksennuksesta jne. Siksi kansallisten ohjeiden mukaisia säteilyturvallisuusvarotoimenpiteitä tulee noudattaa.

Käytön jälkeen kaikki radioaktiivisen lääkevalmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja antoon liittyvät materiaalit, myös mahdollisesti käyttämättä jäänyt valmiste ja sen pakkaus, on puhdistettava radioaktiivisesta aineesta tai käsiteltävä radioaktiivisena jätteenä ja hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GE Healthcare AS
PL 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11217

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.11.1993
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.10.2022

11. DOSIMETRIA

Teknetium(^{99m}Tc) tuotetaan generaattorilla (⁹⁹Mo/^{99m}Tc). Se hajoaa teknetiumiksi(⁹⁹Tc) lähettämällä gammasäteilyä keskimääräisellä energialla 140 keV ja sen puoliintumisaika on 6,02 tuntia. Koska teknetiumin(⁹⁹Tc) puoliintumisaika on pitkä (2,13 x 10⁵ vuotta), sitä voidaan pitää käytännöllisesti katsoen stabiilina.

Aivojen gammakuvaus

Alla on esitetty ICRP 128:n (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015) mukaiset säteilyannokset eri elimissä:

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)					
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuotta	Vasta-syntynyt
Lisämunuaiset	5,3E – 03	6,7E – 03	9,9E – 03	1,4E – 02	2,4E – 02	6,6E – 02
Luun pinta	5,1E – 03	6,4E – 03	9,4E – 03	1,4E – 02	2,4E – 02	7,3E – 02
Aivot	6,8E – 03	1,1E – 02	1,6E – 02	2,1E – 02	3,7E – 02	8,4E – 02
Rinta	2,0E – 03	2,4E – 03	3,7E – 03	5,6E – 03	9,5E – 03	3,4E – 02
Sappirakon seinämä	1,8E – 02	2,1E – 02	2,8E – 02	4,8E – 02	1,4E – 01	3,2E – 01
Ruoansulatuskanava						
Mahalaukun seinämä	6,4E – 03	8,5E – 03	1,2E – 02	1,9E – 02	3,6E – 02	1,4E – 01
Ohutsuolen seinämä	1,2E – 02	1,5E – 02	2,4E – 02	3,6E – 02	6,5E – 02	2,1E – 01
Paksusuolen seinämä	1,7E – 02	2,2E – 02	3,5E – 02	5,5E – 02	1,0E – 01	2,9E – 01
(Paksusuolen alkuosan seinämä	1,8E – 02	2,4E – 02	3,8E – 02	6,0E – 02	1,1E – 01	3,1E – 01)
(Paksusuolen loppuosan seinämä	1,5E – 02	1,9E – 02	3,1E – 02	4,8E – 02	9,0E – 02	2,7E – 01)
Sydämen seinämä	3,7E – 03	4,7E – 03	6,7E – 03	9,7E – 03	1,6E – 02	5,0E – 02
Munuaiset	3,4E – 02	4,1E – 02	5,7E – 02	8,1E – 02	1,4E – 01	3,6E – 01
Maksa	8,6E – 03	1,1E – 02	1,6E – 02	2,3E – 02	4,0E – 02	9,2E – 02
Keuhkot	1,1E – 02	1,6E – 02	2,2E – 02	3,4E – 02	6,3E – 02	1,7E – 01
Lihakset	2,8E – 03	3,5E – 03	5,0E – 03	7,3E – 03	1,3E – 02	4,5E – 02
Ruokatorvi	2,6E – 03	3,3E – 03	4,7E – 03	6,9E – 03	1,1E – 02	4,1E – 02
Munasarjat	6,6E – 03	8,3E – 03	1,2E – 02	1,7E – 02	2,7E – 02	8,1E – 02
Haima	5,1E – 03	6,5E – 03	9,7E – 03	1,4E – 02	2,3E – 02	6,9E – 02
Punainen luuydin	3,4E – 03	4,1E – 03	5,9E – 03	8,0E – 03	1,4E – 02	4,2E – 02
Iho	1,6E – 03	1,9E – 03	2,9E – 03	4,5E – 03	8,3E – 03	3,2E – 02
Perna	4,3E – 03	5,4E – 03	8,2E – 03	1,2E – 02	2,0E – 02	5,9E – 02
Kivekset	2,4E – 03	3,0E – 03	4,4E – 03	6,1E – 03	1,1E – 02	3,9E – 02
Kateenkorva	2,6E – 03	3,3E – 03	4,7E – 03	6,9E – 03	1,1E – 02	4,1E – 02
Kilpirauhanen	2,6E – 02	4,2E – 02	6,3E – 02	1,4E – 01	2,6E – 01	3,7E – 01
Virtsarakon seinämä	2,3E – 02	2,8E – 02	3,3E – 02	3,3E – 02	5,6E – 02	1,5E – 01
Kohtu	6,6E – 03	8,1E – 03	1,2E – 02	1,5E – 02	2,5E – 02	7,5E – 02

Muut elimet	3,2E – 03	4,0E – 03	6,0E – 03	9,2E – 03	1,7E – 02	5,3E – 02
Efektiivinen annosekvivalentti (mSv/MBq)	9,3E – 03	1,1E – 02	1,7E – 02	2,7E – 02	4,9E – 02	1,2E – 01

70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta aktiivisuudesta 1110 MBq (suurin suositeltu aktiivisuus) aiheutuva efektiivinen annos on noin 10,3 mSv. Aktiivisuuden 740 MBq antamisesta kohde-elimien (aivot) aiheutuva tyypillinen säteilyannos on 5,0 mGy ja kriittiseen elimen (munuaiset) aiheutuva tyypillinen säteilyannos on 25,2 mGy.

Teknetium(^{99m}Tc)-merkattujen leukosyyttien paikantaminen *in vivo*

Alla on esitetty ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances: Ann ICRP 2015) mukaiset laskimoon annettujen teknetium(^{99m}Tc)-merkattujen leukosyyttien aiheuttamat säteilyannokset eri elimissä:

Elin	Absorboitunut annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Lisämunuaiset	1,2E – 02	1,2E – 02	1,8E – 02	2,6E – 02	4,3E – 02
Luun pinta	1,6E – 02	2,1E – 02	3,4E – 02	6,1E – 02	1,5E – 01
Aivot	2,3E – 03	2,9E – 03	4,4E – 03	7,0E – 03	1,3E – 02
Rinta	2,4E – 03	2,9E – 03	4,9E – 03	7,6E – 03	1,3E – 02
Sappirakon seinämä	8,4E – 03	1,0E – 02	1,6E – 02	2,5E – 02	3,6E – 02
Ruoansulatuskanava					
Mahalaukun seinämä	8,1E – 03	9,6E – 03	1,4E – 02	2,0E – 02	3,2E – 02
Ohutsuolen seinämä	4,6E – 03	5,7E – 03	8,7E – 03	1,3E – 02	2,1E – 02
Paksusuolen seinämä	4,3E – 03	5,4E – 03	8,4E – 03	1,2E – 02	2,1E – 02
(Paksusuolen alkuosan seinämä)	4,7E – 03	5,9E – 03	9,3E – 03	1,4E – 02	2,3E – 02
(Paksusuolen loppuosan seinämä)	3,7E – 03	4,8E – 03	7,3E – 03	1,0E – 02	1,8E – 02
Sydämen seinämä	9,4E – 03	1,2E – 02	1,7E – 02	2,5E – 02	4,4E – 02
Munuaiset	1,2E – 02	1,4E – 02	2,2E – 02	3,2E – 02	5,4E – 02
Maksa	2,0E – 02	2,6E – 02	3,8E – 02	5,4E – 02	9,7E – 02
Keuhkot	7,8E – 03	9,9E – 03	1,5E – 02	2,3E – 02	4,1E – 02
Lihakset	3,3E – 03	4,1E – 03	6,0E – 03	8,9E – 03	1,6E – 02
Ruokatorvi	3,5E – 03	4,2E – 03	5,8E – 03	8,6E – 03	1,5E – 02
Munasarjat	3,9E – 03	5,0E – 03	7,2E – 03	1,1E – 02	1,8E – 02
Haima	1,3E – 02	1,6E – 02	2,3E – 02	3,4E – 02	5,3E – 02
Punainen luuydin	2,3E – 02	2,5E – 02	4,0E – 02	7,1E – 02	1,4E – 01
Iho	1,8E – 03	2,1E – 03	3,4E – 03	5,5E – 03	1,0E – 02
Perna	1,5E – 01	2,1E – 01	3,1E – 01	4,8E – 01	8,5E – 01
Kivekset	1,6E – 03	2,1E – 03	3,2E – 03	5,1E – 03	9,2E – 03
Kateenkorva	3,5E – 03	4,2E – 03	5,8E – 03	8,6E – 03	1,5E – 02
Kilpirauhanen	2,9E – 03	3,7E – 03	5,8E – 03	9,3E – 03	1,7E – 02
Virtsarakon seinämä	2,6E – 03	3,5E – 03	5,2E – 03	7,8E – 03	1,4E – 02
Kohtu	3,4E – 03	4,3E – 03	6,5E – 03	9,7E – 03	1,6E – 02
Muut elimet	3,4E – 03	4,2E – 03	6,3E – 03	9,5E – 03	1,6E – 02
Efektiivinen annos	1,1E – 02	1,4E – 02	2,2E – 02	3,4E – 02	6,2E – 02

(mSv/MBq)					
-----------	--	--	--	--	--

70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta aktiivisuudesta 370 MBq (suurin suositeltu aktiivisuus) aiheutuva efektiivinen annos on noin 4,1 mSv.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmiste pitää vetää ruiskuun aseptisissa olosuhteissa. Injektiopullon tulppa pitää desinfioida ennen avaamista. Liuos pitää vetää tulpan läpi sopivan lyijysuojan kanssa käyttöön soveltuvaan kerta-annosruiskuun, jossa on steriili kertakäyttöneula, tai käyttämällä hyväksyttyä automaattista antolaitetta. Jos injektiopullo on vahingoittunut, valmistetta ei saa käyttää.

Teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimin valmistaminen laskimoinjektiota tai leukosyyttien *in vitro* -merkkausta varten:

Huolehdi aseptiikasta koko toimenpiteen ajan.

- 1) Pane injektiopullo lyijysuojaan ja pyyhi korkki pakkauksessa olevalla puhdistuspyyhkeellä.
- 2) Ruiskuta 10 ml:n ruiskulla 5 ml steriiliä ^{99m}Tc-generaattorieluaattia (ks. Huom. 1–6) lyijysuojassa olevaan injektiopulloon. Ennen kuin vedät ruiskun injektiopullosta, vedä ruiskuun 5 ml kaasua liuoksen yläpuolella olevasta tilasta injektiopullon paineen tasaamiseksi. Ravistele injektiopulloa lyijysuojassaan 10 sekuntia, jotta kuiva-aine liukenee täysin.
- 3) Määritä kokonaisaktiivisuus ja laske injektioon tai leukosyyttien *in vitro* -teknetium(^{99m}Tc)-merkkaukseen tarvittava volyyymi.
- 4) Täytä pakkauksessa oleva etiketti ja kiinnitä se injektiopulloon.
- 5) Käytä valmiste viimeistään 30 minuutin kuluttua käyttöön valmistamisesta. Käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä.

Huom:

1. Jotta valmiste olisi radiokemiallisesti mahdollisimman puhdas, käytä valmistukseen tuoretta ^{99m}Tc-generaattorieluaattia.
2. Käytä vain eluaattia, joka on saatu alle 2 tuntia aikaisemmin generaattorista, joka on eluoitu edeltäneiden 24 tunnin sisällä.
3. Ruiskepulloon voidaan lisätä 0,37–1,11 GBq (10–30 mCi) teknetiumia(^{99m}Tc).
4. Ennen tuotteen käyttöön valmistamista generaattorieluaatin radioaktiivisuus voidaan sovittaa oikeaksi (0,37–1,11 GBq 5 ml:ssa) laimentamalla se injektioneisteisiin käytettävällä keittosuolaliuoksella.
5. Valmistuksessa tulee käyttää perteknetaattia, joka täyttää USP:n ja BP:n/eurooppalaisen farmakopean natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-injektiota koskevien monografioiden laatuvaatimukset.
6. Valmiin injektionesteen/merkkiaineen pH on 9,0–9,8.

Leukosyyttien erottaminen ja *in vitro* -merkkkaus teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimilla

Noudata aseptiikkaa koko toimenpiteen ajan.

- 1) Vedä 9 ml hapanta sitraattiglukoosia^(a) kumpaankin muoviseen 60 ml:n heparinisoimattomaan ruiskuun.
- 2) Vedä kumpaankin ruiskuun 51 ml potilaan verta käyttäen 19 G:n siipikanyylineulaa. Sulje ruiskut steriileillä suojuksilla.
- 3) Pane kuhunkin viiteen Universal-säiliöön tai -putkeen 2 ml sedimentointiainetta^(b).
- 4) Ruiskuta neulattomalla ruiskulla kuhunkin viiteen sedimentointiainetta sisältävään Universal-putkeen 20 ml verta. Ruiskuta loput 20 ml verta putkeen, jossa ei ole sedimentointiainetta.
OHJE: Ruiskuta veri varovasti putken seinämää pitkin kuplien ja vaahtoamisen välttämiseksi.
- 5) Sekoita veri ja sedimentointiaine kääntämällä putki kerran varovasti ylösalaisin. Poista Universal-putken korkki ja puhkaise pinnalle muodostunut kupla steriilillä neulalla. Pane korkki takaisin ja anna putkien olla paikoillaan 30–60 minuuttia, jotta punasolut laskeutuvat.
OHJE: Lasko riippuu potilaan kunnosta. Yleensä sedimentaation voi lopettaa, kun noin puolet sedimentoituneesta verestä on punasoluja.
- 6) Sentrifugoi sillä välin putki, jossa on 20 ml verta ilman sedimentointiainetta 2000 g:n nopeudella 10 minuuttia. Näin pintakerrokseksi tulee solutonta plasmaa (CFP), jossa on hapanta sitraattiglukoosia (ACD). Se säilytetään huoneenlämmössä ja käytetään solujen merkkauksessa ja injisoitaessa solut takaisin potilaaseen.
- 7) Kun punasolut ovat sedimentoituneet riittävästi (ks. kohta 5), siirrä varovasti 15 ml:n alikvootit sameasta, oljenvärisestä pintakerroksesta puhtaisiin Universal-putkiin. Varo vetämästä sedimentoituneita punasoluja ruiskuun. Pintakerros on runsaasti leukosyyttejä ja trombosyyttejä sisältävää plasmaa (LRPRP).
OHJE: Älä käytä näytteenottoruiskuissa neuloja, jotta et aiheuttaisi tarpeettomia soluvaurioita.
- 8) Sentrifugoi LRPRP:tä 150 g:n voimalla 5 minuuttia, jotta pintakerrokseksi muodostuu runsaasti verihitaleita sisältävää plasmaa (PRP) ja leukosyyttiseoksesta muodostuva pelletti.
- 9) Siirrä mahdollisimman paljon PRP:tä puhtaisiin Universal-putkiin ja sentrifugoi niitä 2000 g:n voimalla 10 minuuttia, jolloin pinnalle muodostuu lisää soluvapaata plasmaa (CFP), jossa on sedimentointiainetta. Sitä käytetään solujen pesuun merkkauksen jälkeen.
- 10) Irrota sillä välin leukosyyttiseoksesta muodostuneet pelletit naputtamalla ja pyörittämällä Universal-putkia hyvin varovasti. Ota neulaton ruisku ja kerää kaikki solut samalla ruiskulla yhteen putkeen, lisää 1 ml solutonta plasmaa, jossa on ACD:tä (kohdasta 6) ja pyöritä putkea varovasti, jotta sisältö suspendoituu uudelleen.
- 11) Valmista Ceretec-kuiva-aineinjektiopullo käyttöön sekoittamalla siihen 5 ml ^{99m}Tc-generaattorieluaattia, jossa on noin 500 MBq (13,5 mCi) ^{99m}TcO₄:ää (edellä kuvatulla tavalla).
- 12) Lisää heti sekoittamisen jälkeen 4 ml näin saatua teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimiliuosta soluvapaan plasman leukosyyttiseokseen (kohdasta 10).

- 13) Sekoita *varovasti* pyörittämällä ja anna inkuboitua huoneenlämmössä 10 minuuttia.
- 14) Pane lähtötplät tarvittaessa heti kromatografiapapereihin teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimin radiokemiallisen puhtauden määrittämistä varten jäljempänä kuvatulla tavalla.
- 15) Lisää inkubaation jälkeen soluihin varovasti 10 ml soluvapaata plasmaa, jossa on sedimentointiainetta (kohdasta 9) merkkausten lopettamiseksi. Sekoita solut kääntämällä putkea varovasti ylösalaisin.
- 16) Sentrifugoi 150 g:n voimalla 5 minuuttia.
- 17) Poista pintakerros kokonaan ja säilytä se.
OHJE: On erittäin tärkeää, että sitoutumatonta teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimia sisältävä pintakerros poistetaan tässä vaiheessa kokonaan. Tämä onnistuu parhaiten ruiskulla, jossa on suuri neula (19 G).
- 18) Sekoita teknetium(^{99m}Tc)-merkattu leukosyyttivalmiste 5–10 ml:aan ACD:tä sisältävää soluvapaata plasmaa (kohdasta 6). Sekoita varovasti pyörittäen.
- 19) Mittaa solujen ja pintakerroksen (kohdasta 17) radioaktiivisuus. Laske merkkausteho (LE), joka on yhtä kuin solujen aktiivisuus prosenttina solujen aktiivisuuden ja pintakerroksen aktiivisuuden summasta.
OHJE: Merkkausteho riippuu potilaan leukosyyttimäärästä ja vaihtelee alkuperäisen verinäytteen volyymien mukaan. Käytettäessä kohdassa 2) annettuja volyymejä merkkausteho on noin 55 %.
- 20) Vedä merkatut solut neulattomalla ruiskulla varovasti muoviseen, heparinisoimattomaan ruiskuun ja sulje ruisku steriilillä korkilla. Mittaa radioaktiivisuus.
- 21) Merkatut solut voidaan nyt injisoida potilaaseen. Tämä tulisi tehdä viipymättä.

Huom.

- a) Hapan sitraattiglukoosiliuos (ACD) valmistetaan seuraavasti:
NIH:n kaava A. Sekoita litraa varten 22 g trinitriumsitraattia, 8 g sitruunahappoa ja 22,4 g glukoosia ja lisää injektioneesteisiin käytettävää vettä (Ph.Eur.) ad 1 litra. Valmistus tulee tehdä aseptisesti. Valmistetta on myös myytävänä. Valmiste tulee säilyttää valmistajan ohjeiden mukaan eikä sitä saa käyttää valmistajan ilmoittaman viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- b) Sedimentointiaineet on valmistettava aseptisesti. Sedimentointiaineita on myös myytävänä. Sedimentointiaineita on käsiteltävä ja käytettävä valmistajan suosituksen ja ohjeiden mukaisesti.

Laadunvarmistus

Valmiissa eksametatsiini-injektiossa voi olla kolmenlaista epäpuhtautta, nimittäin sekundaarinen teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksi, vapaa perteknetaatti ja pelkistynyt/hydrolysoitunut teknetium(^{99m}Tc). Injektioneesteen radiokemiallisen puhtauden määrittämiseen tarvitaan kahden kromatografiamenetelmän yhdistelmää.

Näytteet aplikoidaan neulalla kahdelle GMCP-SA -levylle (2 cm (±2 mm) x 20 cm) noin 2,5 cm:n korkeudelle liuskan alapäästä. Liuskat pannaan heti valmiiksi laitettuihin kromatografia-altaisiin, joissa toisessa on ajoliuksena uutta butaani-2-oniliuosta ja toisessa 0,9 % natriumkloridiliuosta vastavaihdettuna 1 cm korkuisena kerroksena. Nesterintaman noustua 14 cm korkeudelle liuskat siirretään, liuotinrintama

merkitään, liuskat kuivataan ja aktiivisuuden jakauma lasketaan tarkoitukseen soveltuvalla laitteella.

Kromatogrammien tulkinta

Järjestelmä 1 (GMCP-SA: butaani-2-oni (metyylietyyliketoni))

Sekundaarinen teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksi ja pelkistynyt/hydrolysoitunut teknetium jäävät paikoilleen.

Rasvaliukoinen teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksi ja perteknetaatti liikkuvat Rf-arvolla 0,8–1,0.

Järjestelmä 2 (GMCP-SA: 0,9-prosenttinen natriumkloridi)

Rasvaliukoinen teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksi, sekundaarinen teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksi ja pelkistynyt/hydrolysoitunut Tc jäävät paikoilleen.

Perteknetaatti liikkuu Rf-arvolla 0,8–1,0.

- 1) Laske aktiivisuusprosentti, joka aiheutuu sekä sekundaarisesta teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksista että pelkistyneestä/hydrolysoituneesta ^{99m}teknetiumista järjestelmästä 1 (A %). Laske perteknetaatista johtuva aktiivisuusprosentti järjestelmästä 2 (B %).
- 2) Radiokemiallinen puhtaus (rasvaliukoisen teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksin prosentuaalinen osuus) saadaan kaavasta:

$100 - (A \% + B \%)$, jossa:

A % kuvaa sekundaarisen teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksin + pelkistyneen/hydrolysoituneen teknetiumin(^{99m}Tc) pitoisuutta

B % kuvaa perteknetaatin pitoisuutta.

Radiokemiallinen puhtaus on vähintään 80 % edellyttäen, että testattavat näytteet on otettu ja analysoitu 30 minuutin kuluessa käyttöön valmistamisesta.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ceretec 500 mikrogram beredningssats för radioaktivt läkemedel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller: exametazim 500 mikrogram.

Ceretec rekonstitueras med natriumperteknetat(^{99m}Tc) injektionsvätska (ingår inte i beredningssatsen) för beredning av teknetium(^{99m}Tc)exametazim injektion.

Hjälpämnen med känd effekt

Innan beredning innehåller produkten 1,77 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel.

Vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Efter rekonstituering med natriumperteknetat(^{99m}Tc) injektionsvätska är lösningen med teknetium(^{99m}Tc)exametazim avsett för vuxna, barn och ungdomar för:

Neurologi

- 1) teknetium(^{99m}Tc)eksametazim injektionsvätska är avsett för användning vid Single-photon emission computed tomography (SPECT). Vid SPECT undersökningar av blodflödet i hjärnan är målet med undersökningen att diagnostisera abnormiteter av regionalt cerebralt blodflöde, inklusive
 - bedömning av kärlsjukdomar i hjärnan (särskilt akut stroke, kronisk ischemi och övergående ischemisk attack)
 - lateralisation och lokalisering av epileptogena foci före kirurgiska ingrepp
 - utvärdering av patienter med misstänkt demens (särskilt Alzheimers sjukdom och frontotemporal demens)
 - användning som en kompletterande metod för att fastställa hjärndöd.

Infektioner eller inflammatoriska sjukdomar

- 2) teknetium(^{99m}Tc)exametazim injektionsvätska används också vid *in vitro* teknetium(^{99m}Tc)-märkning av leukocyter, där de märkta leukocyterna återinjiceras i patienten och scintigrafi utförs för att visa lokaliseringen. Denna metod kan användas vid detektion av fokala infektionsställen (t ex abdominell abscess), vid undersökning av feber av okänt ursprung och vid utvärdering av inflammatoriska

tillstånd som inte har samband med infektion, såsom inflammatorisk tarmsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administrering sker genom intravenös injektion för scintigrafistudier av hjärna och intravenös injektion av märkta leukocyter efter inmärkning *in vitro*.

Dosering

Vuxna

- för scintigrafi av hjärna: 555–1110 MBq
- för *in vivo* lokalisering av teknetium(^{99m}Tc)-märkta leukocyter: 185–370 MBq

Pediatrik population

Användningen hos barn och ungdomar måste övervägas noga, baserat på kliniska behov och bedömning av risk-nyttaförhållandet i denna patientgrupp.

Aktiviteterna som ska administreras till barn och ungdomar kan beräknas enligt rekommendationerna från European Association of Nuclear Medicine (EANM) - Pediatrik Doseringkort (Version 5.7.2016) för en given patientvikt enligt tabellen nedan. Nationella diagnostiska referensnivåer bör inte överskridas.

- För hjärnscintigrafi

Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)	Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)	Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)
3	100,0	22	274,0	42	473,5
4	100,0	24	295,8	44	495,7
6	100,0	26	318,1	46	518,0
8	110,9	28	333,1	48	533,0
10	140,4	30	355,3	50	554,8
12	162,7	32	377,6	52-54	584,8
14	184,9	34	399,9	56-58	621,6
16	207,2	36	414,4	60-62	658,4
18	229,5	38	436,7	64-66	695,7
20	251,7	40	458,9	68	725,2

- För *in vivo* lokalisering av teknetium(^{99m}Tc)-märkta leukocyter

Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)	Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)	Vikt (kg)	Aktivitet (MBq)
3	40,0	22	185,2	42	319,9
4	40,0	24	199,9	44	335,0
6	59,9	26	214,9	46	350,0
8	74,9	28	225,1	48	360,2
10	94,9	30	240,1	50	374,9
12	109,9	32	255,2	52-54	395,2
14	125,0	34	270,2	56-58	420,0
16	140,0	36	280,0	60-62	444,9
18	155,1	38	295,1	64-66	470,1
20	170,1	40	310,1	68	490,0

Vanligtvis görs endast en diagnostisk undersökning.

Administreringssätt

Detta läkemedel ska beredas före administrering till patient. För instruktioner om beredning av läkemedlet innan användning, se avsnitt 12.

För förberedelse av patienten, se avsnitt 4.4.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Möjligheten för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Möjligheten för överkänslighet inklusive anafylaktiska reaktioner ska alltid övervägas. Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar ska administreringen av läkemedlet genast upphöra och intravenös behandling sättas in vid behov. För att möjliggöra omedelbar hantering i akutsituationer måste nödvändiga läkemedel och utrustning (såsom endotrakealtub och respirator) finnas tillgängliga.

Gäller endast återinjicerade Ceretec-märkta leukocyter:

Vid förberedande av teknetium(^{99m}Tc)-märkta leukocyter är det viktigt att cellerna tvättas rent från sedimentationsämnen före återinjicering i patienten, då material som används vid cellseparation kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste exponeringen för joniserande strålning vägas mot den förväntade nyttan. Tillförd aktivitet bör i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att uppnå avsett diagnostiskt resultat.

Nedsatt njur- och leverfunktion

För dessa patienter krävs en noga bedömning av nytta-riskförhållandet eftersom det finns en risk för ökad strålningsexponering.

Pediatrik population

För användning av produkten hos pediatrika patienter, se avsnitt 4.2. Administrerad aktivitet för barn bör bestämmas baserat på kroppsvikt och bör vara så låg som möjligt med bibehållen acceptabel diagnostisk bildkvalitet.

Förberedelse av patienten

Patienten ska vara väl hydrerad innan undersökningen påbörjas och uppmanas att urinera så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

Specifika varningar

Beroende på när injektionen administreras kan mängden natrium som ges till patienten i vissa fall överstiga 1 mmol. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljörisker, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts och inga interaktioner med andra läkemedel har hittills rapporterats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Vid nödvändig administrering av radiofarmaka till kvinnor i fertil ålder är det viktigt att utreda om kvinnan

är gravid. En kvinna som har haft en utebliven menstruation ska anses vara gravid tills motsatsen har bevisats. Om det föreligger oklarheter kring eventuell graviditet (om kvinnan har haft utebliven menstruation eller om menstruationen är oregelbunden etc.), ska alternativa metoder som inte använder sig av joniserande strålning (om sådana finns) erbjudas patienten.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data om användning av detta preparat vid graviditet. Inga reproduktionsstudier på djur har utförts.

Vid radionuklidundersökningar av gravida kvinnor utsätts även fostret för stråldoser. Endast absolut nödvändiga undersökningar bör därför utföras under graviditet, när de sannolika fördelarna överstiger de risker som modern och fostret utsätts för.

Amning

Innan radiofarmaka administreras till en kvinna som ammar ska möjligheten att vänta med undersökningen tills modern har slutat att amma övervägas, samt vilket preparat som är det lämpligaste med hänsyn till utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjölk. Om administrering anses vara nödvändig ska amningen avbrytas under 12 timmar och den utsöndrade bröstmjölken kasseras.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekten på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvens definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Överkänslighet inklusive hudutslag, rodnad, urtikaria, angioödem, klåda

Gäller endast återinjicerade Ceretec-märkta leukocyter:

Ingen känd frekvens: Överkänslighet inklusive hudutslag, rodnad, urtikaria, angioödem, klåda, anafylaktoid reaktion eller anafylaktoid chock

Nervsystemet

Ingen känd frekvens: Huvudvärk, yrsel, parestesi

Blodkärl

Ingen känd frekvens: Rodnad

Magtarmkanalen:

Ingen känd frekvens: Illamående, kräkningar

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: Asteniska tillstånd (t ex sjukdomskänsla, trötthet)

Exponering för joniserande strålning kan ha samband med uppkomst av cancer och potentiell risk för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen vid administrering av (den maximalt rekommenderade) aktiviteten 1110 MBq till en vuxen som väger 70 kg är ca 10,3 mSv, förväntas dessa biverkningar inträffa med låg sannolikhet.

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:

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

4.9 Överdoser

Vid överdosering av stråldos uppmanas patienten att urinera och tömma tarmen frekvent för att minimera den absorberade dosen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, centrala nervsystemet, ATC-kod: V09AA01.
Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, inflammations- och infektionsdetektion, ATC-kod: V09HA02.

Med kemiska koncentrationer och aktiviteter som använts vid diagnostiska undersökningar förväntas inga farmakodynamiska effekter av teknetium(^{99m}Tc)exametazim och teknetium (^{99m}Tc)-märkta leukocyter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

1) Direkt intravenös injektion

Teknetium(^{99m}Tc)-komplexet i den aktiva ingrediensen är oladdat, lipofilt och har tillräckligt låg molekylvikt för att passera blod-hjärnbarriären. Det elimineras snabbt ur blodet efter intravenös injektion. Upptag i hjärnan är maximalt 3,5–7 % av injicerad dos inom en minut från injektionen. Upp till 15 % av den cerebrala aktiviteten avlägsnas från hjärnan 2 minuter efter injektionen och efter detta är aktivitetsförlusten mycket liten under de efterföljande 24 timmarna förutom fysikaliskt sönderfall av teknetium(^{99m}Tc). Aktiviteten som inte hänför sig till hjärnan distribueras i hela kroppen, speciellt i muskler och mjuk vävnad. Ca 20 % av den injicerade dosen utsöndras genast genom det hepatobiliära systemet. Ca 40 % av den injicerade dosen utsöndras genom njurarna och urin under 48 timmar efter injektionen och resulterar i reduktion av bakgrundsaktiviteten i muskel- och mjukvävnader.

2) Injektion av märkta leukocyter

Teknetium(^{99m}Tc)-märkta leukocyter distribueras mellan poolerna i lever (inom 5 minuter) och mjälte (inom ca 40 minuter), och blodpoolen (den sistnämnda representerar ca 50 % av leukocytpoolen). Omkring 37 % av cellbundet teknetium(^{99m}Tc) finns cirkulerande i blodpoolen omkring 40 minuter efter injektionen. Teknetium(^{99m}Tc)-aktivitet i cellerna minskar långsamt och utsöndras delvis genom njurarna, delvis genom levern till gallblåsan. Detta resulterar i ökad mängd aktivitet i tarmen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga ytterligare, relevanta prekliniska säkerhetsdata gällande säkerhetsprofilen av produkten

inom godkända indikationer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Tennkloriddihydrat
Kvävgas

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Produkten håller sig 52 veckor från tillverkningsdagen.
Den rekonstituerade produkten förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Den märkta produkten ska injiceras inom 30 minuter efter rekonstituering.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaringsanvisningar för det rekonstituerade läkemedlet, se avsnitt 6.3.
Förvaras i enlighet med nationella regler för förvaring av radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten levereras i en 10 ml typ I Ph.Eur. förenlig klar, ofärgad injektionsflaska av borosilikatglas, försluten med propp av klorobutylgummi och aluminiumförsegling med blå flip off -öppningsflik.

Förpackningsstorlekar: Beredningssats levereras i förpackning innehållande 2 eller 5 injektionsflaskor.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radiofarmaka får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, transport och destruktion omfattas av regler och tillstånd utfärdade av lokala behöriga myndigheter.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskyddskrav och kraven på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett för beredning av teknetium(^{99m}Tc)exametazim injektion och ska inte administreras direkt till patienten utan att först beredas.

För instruktioner gällande beredning av läkemedlet innan administrering, se avsnitt 12.

Om injektionsflaskan skadas vid beredningen av detta preparat ska den inte användas. Administrering ska ske så att risken för kontaminering av läkemedlet, samt risken för bestrålning av användaren, minimeras. Lämpligt strålskydd är obligatoriskt.

Innehållet i beredningssatsen är inte radioaktivt före beredning. Efter tillsats av natriumperteknetat(^{99m}Tc)

(Ph. Eur.), måste dock adekvat skärmning av den färdiga beredningen upprätthållas.

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

Efter användning ska allt material som har använts vid beredning och administrering av radiofarmaka, inklusive oanvänd produkt och dess förpackning, rengöras av radioaktivt material eller behandlas som radioaktivt avfall och kasseras enligt gällande föreskrifter.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GE Healthcare AS
P.O.Box 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11217

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.1993

Datum för den senaste förnyelsen: 4.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.10.2022

11. DOSIMETRI

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

Scintigrafi av hjärna

Enligt ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015) är stråldoserna i olika organ dessa:

Organ	Absorberad dos per enhet av given aktivitet (mGy/MBq)					
	Vuxna	15 år gamla	10 år gamla	5 år gamla	1 år gamla	Nyfödda
Binjurar	5,3E – 03	6,7E – 03	9,9E – 03	1,4E – 02	2,4E – 02	6,6E – 02
Benytter	5,1E – 03	6,4E – 03	9,4E – 03	1,4E – 02	2,4E – 02	7,3E – 02
Hjärna	6,8E – 03	1,1E – 02	1,6E – 02	2,1E – 02	3,7E – 02	8,4E – 02
Bröst	2,0E – 03	2,4E – 03	3,7E – 03	5,6E – 03	9,5E – 03	3,4E – 02
Gallblåsevägg	1,8E – 02	2,1E – 02	2,8E – 02	4,8E – 02	1,4E – 01	3,2E – 01
Mag-tarmkanal						
Magsäckvägg	6,4E – 03	8,5E – 03	1,2E – 02	1,9E – 02	3,6E – 02	1,4E – 01

Tunntarmsvägg	1,2E – 02	1,5E – 02	2,4E – 02	3,6E – 02	6,5E – 02	2,1E – 01
Tjocktarmsvägg	1,7E – 02	2,2E – 02	3,5E – 02	5,5E – 02	1,0E – 01	2,9E – 01
(Övre tjocktarmsvägg	1,8E – 02	2,4E – 02	3,8E – 02	6,0E – 02	1,1E – 01	3,1E – 01)
(Nedre tjocktarmsvägg	1,5E – 02	1,9E – 02	3,1E – 02	4,8E – 02	9,0E – 02	2,7E – 01)
Hjärtvägg	3,7E – 03	4,7E – 03	6,7E – 03	9,7E – 03	1,6E – 02	5,0E – 02
Njurar	3,4E – 02	4,1E – 02	5,7E – 02	8,1E – 02	1,4E – 01	3,6E – 01
Lever	8,6E – 03	1,1E – 02	1,6E – 02	2,3E – 02	4,0E – 02	9,2E – 02
Lungor	1,1E – 02	1,6E – 02	2,2E – 02	3,4E – 02	6,3E – 02	1,7E – 01
Muskler	2,8E – 03	3,5E – 03	5,0E – 03	7,3E – 03	1,3E – 02	4,5E – 02
Matstrupe	2,6E – 03	3,3E – 03	4,7E – 03	6,9E – 03	1,1E – 02	4,1E – 02
Äggstockar	6,6E – 03	8,3E – 03	1,2E – 02	1,7E – 02	2,7E – 02	8,1E – 02
Bukspottkörtel	5,1E – 03	6,5E – 03	9,7E – 03	1,4E – 02	2,3E – 02	6,9E – 02
Röd benmärg	3,4E – 03	4,1E – 03	5,9E – 03	8,0E – 03	1,4E – 02	4,2E – 02
Hud	1,6E – 03	1,9E – 03	2,9E – 03	4,5E – 03	8,3E – 03	3,2E – 02
Mjälte	4,3E – 03	5,4E – 03	8,2E – 03	1,2E – 02	2,0E – 02	5,9E – 02
Testiklar	2,4E – 03	3,0E – 03	4,4E – 03	6,1E – 03	1,1E – 02	3,9E – 02
Tymus	2,6E – 03	3,3E – 03	4,7E – 03	6,9E – 03	1,1E – 02	4,1E – 02
Sköldkörtel	2,6E – 02	4,2E – 02	6,3E – 02	1,4E – 01	2,6E – 01	3,7E – 01
Urinblåsevägg	2,3E – 02	2,8E – 02	3,3E – 02	3,3E – 02	5,6E – 02	1,5E – 01
Livmoder	6,6E – 03	8,1E – 03	1,2E – 02	1,5E – 02	2,5E – 02	7,5E – 02
Övriga organ	3,2E – 03	4,0E – 03	6,0E – 03	9,2E – 03	1,7E – 02	5,3E – 02
Effektiv dosekvivalent (mSv/MBq)	9,3E – 03	1,1E – 02	1,7E – 02	2,7E – 02	4,9E – 02	1,2E – 01

Den effektiva dosen som uppkommer vid administrering av en (maximal rekommenderad) aktivitet på 1110 MBq för en vuxen som väger 70 kg är ca 10,3 mSv. För en administrerad aktivitet på 740 MBq är den typiska stråldosen till målorganet (hjärnan) 5,0 mGy och den typiska stråldosen till det kritiska organet (njurarna) är 25,2 mGy.

In vivo lokalisering av teknetium(^{99m}Tc)-märkta leukocyter

Enligt ICRP 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015) är stråldoserna i olika organ efter intravenös administrering av teknetium(^{99m}Tc)-märkta leukocyter dessa:

Organ	Absorberad dos per enhet av given aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxna	15 år gamla	10 år gamla	5 år gamla	1 år gamla
Binjurar	1,2E – 02	1,2E – 02	1,8E – 02	2,6E – 02	4,3E – 02
Benytor	1,6E – 02	2,1E – 02	3,4E – 02	6,1E – 02	1,5E – 01
Hjärna	2,3E – 03	2,9E – 03	4,4E – 03	7,0E – 03	1,3E – 02
Bröst	2,4E – 03	2,9E – 03	4,9E – 03	7,6E – 03	1,3E – 02
Gallblåsevägg	8,4E – 03	1,0E – 02	1,6E – 02	2,5E – 02	3,6E – 02
Mag-tarmkanal					
Magsäckvägg	8,1E – 03	9,6E – 03	1,4E – 02	2,0E – 02	3,2E – 02
Tunntarmsvägg	4,6E – 03	5,7E – 03	8,7E – 03	1,3E – 02	2,1E – 02
Tjocktarmsvägg	4,3E – 03	5,4E – 03	8,4E – 03	1,2E – 02	2,1E – 02
(Övre tjocktarmsvägg	4,7E – 03	5,9E – 03	9,3E – 03	1,4E – 02	2,3E – 02)

(Nedre tjocktarmsvägg	3,7E – 03	4,8E – 03	7,3E – 03	1,0E – 02	1,8E – 02)
Hjärtvägg	9,4E – 03	1,2E – 02	1,7E – 02	2,5E – 02	4,4E – 02
Njurar	1,2E – 02	1,4E – 02	2,2E – 02	3,2E – 02	5,4E – 02
Lever	2,0E – 02	2,6E – 02	3,8E – 02	5,4E – 02	9,7E – 02
Lungor	7,8E – 03	9,9E – 03	1,5E – 02	2,3E – 02	4,1E – 02
Muskler	3,3E – 03	4,1E – 03	6,0E – 03	8,9E – 03	1,6E – 02
Matstrupe	3,5E – 03	4,2E – 03	5,8E – 03	8,6E – 03	1,5E – 02
Äggstockar	3,9E – 03	5,0E – 03	7,2E – 03	1,1E – 02	1,8E – 02
Bukspottkörtel	1,3E – 02	1,6E – 02	2,3E – 02	3,4E – 02	5,3E – 02
Röd benmärg	2,3E – 02	2,5E – 02	4,0E – 02	7,1E – 02	1,4E – 01
Hud	1,8E – 03	2,1E – 03	3,4E – 03	5,5E – 03	1,0E – 02
Mjälte	1,5E – 01	2,1E – 01	3,1E – 01	4,8E – 01	8,5E – 01
Testiklar	1,6E – 03	2,1E – 03	3,2E – 03	5,1E – 03	9,2E – 03
Tymus	3,5E – 03	4,2E – 03	5,8E – 03	8,6E – 03	1,5E – 02
Sköldkörtel	2,9E – 03	3,7E – 03	5,8E – 03	9,3E – 03	1,7E – 02
Urinblåsevägg	2,6E – 03	3,5E – 03	5,2E – 03	7,8E – 03	1,4E – 02
Livmoder	3,4E – 03	4,3E – 03	6,5E – 03	9,7E – 03	1,6E – 02
Övriga organ	3,4E – 03	4,2E – 03	6,3E – 03	9,5E – 03	1,6E – 02
Effektiv dos (mSv/MBq)	1,1E – 02	1,4E – 02	2,2E – 02	3,4E – 02	6,2E – 02

Den effektiva dosen som uppkommer vid administrering av en (maximal rekommenderad) aktivitet på 370 MBq för en vuxen som väger 70 kg är ca 4,1 mSv.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Beredning ska ske under aseptiska förhållanden. Desinficering av injektionsflaskornas propp måste ske innan perforering. Lösningen ska dras upp genom proppen med en steril engångsnål och steril engångsspruta som ska placeras i lämpligt strålskydd eller ett validerat automatiskt beredningssystem. Om injektionsflaskan är skadad ska produkten inte användas.

Metod för beredning av teknetium(^{99m}Tc)exametazim för intravenös injektion eller leukocytmärkning *in vitro*:

Använd genomgående aseptisk teknik.

- 1) Placera injektionsflaskan i en skyddsbehållare och desinficera proppen med medföljande svabb.
- 2) Använd 10 ml spruta och tillsätt till den skyddade injektionsflaskan 5 ml av sterilt ^{99m}Tc-generatoreluat (se Obs 1–6). Innan sprutan dras ur injektionsflaskan, dra ut 5 ml av gasen som finns ovanför lösningen för att normalisera trycket i injektionsflaskan. Skaka den skyddade injektionsflaskan i 10 sekunder så att pulvret löses fullständigt.
- 3) Mät den totala radioaktiviteten och beräkna volymen som ska injiceras eller användas för *in vitro* teknetium(^{99m}Tc)-märkning av leukocyter.
- 4) Fyll i medföljande märkningsetikett och fäst den på injektionsflaskan.
- 5) Använd inom 30 minuter efter beredningen. Kassera allt oanvänt material.

Obs:

1. För högsta radiokemiska renhet ska nyligen eluerat ^{99m}Tc -generatoreluat användas vid tillredningen.
2. Använd endast eluat som inte är äldre än 2 timmar. Den föregående elueringen ska ha gjorts från generatoren inom de senaste 24 timmarna.
3. 0,37–1,11 GBq (10–30 mCi) teknetium(^{99m}Tc) kan tillföras till flaskan.
4. Före tillredning kan generatoreluatet justeras till korrekt radioaktivitet (0,37–1,11 GBq i 5 ml) genom utspädning med natriumkloridlösning för injektionsvätska.
5. Perteknetat som överensstämmer med kvalitetsspecifikationerna som beskrivs i USP och BP/Ph.Eur. Monografer för natriumperteknetat(^{99m}Tc)-injektion ska användas.
6. pH-värdet på den bruksfärdiga injektionsvätskan/märkningsämnet är 9,0–9,8.

Separering av leukocyter och efterföljande märkning med teknetium(^{99m}Tc)exametazim *in vitro*:

Använd genomgående aseptisk teknik.

- 1) Dra upp 9 ml av acid-citrat-dextros^(a) i var och en av två 60 ml icke-hepariniserade plastsprutor.
- 2) Fyll båda sprutorna med vardera 51 ml patientblod genom att använda 19 G fjärilskanyl. Tillslut sprutorna med sterila proppar.
- 3) Dispensera 2 ml sedimenteringsämne^(b) i var och en av fem Universal-behållare eller -rör.
- 4) Fördela 20 ml blod i var och en av fem Universal-rören innehållande sedimenteringsämne utan att sätta kanyler på sprutorna. Tillsätt resterande 20 ml blod i ett rör utan sedimenteringsämne.
RÅD: För att undvika bubblor och skumbildning, låt blodet rinna försiktigt utmed rörens sidor.
- 5) Blanda blodet och sedimenteringsämne genom att försiktigt vända röret upp och ner en gång. Avlägsna Universal-rörets lock och söndra bubblan på ovansidan med en steril kanyl. Sätt på locket igen och låt rören stå i 30–60 minuter så att erytrocytsedimenteringen kan ske.
RÅD: Sedimenteringstiden beror på patientens kondition. Som en riktlinje ska den avbrytas när blodet har sedimenterat så att ungefär hälften av volymen är sedimenterade röda blodkroppar.
- 6) Centrifugera under tiden röret innehållande 20 ml blod utan sedimenteringsämne vid 2000 g kraft i 10 minuter. Detta ger en övre fas innehållande cellfri plasma (CFP) och acid-citrat-dextros (ACD). Detta förvaras vid rumstemperatur och användas vid cell-märkning och återinjicering av cellerna i patienten.
- 7) När de röda blodkropparna har sedimenterat tillräckligt (se avsnitt 5) dra försiktigt upp aliquoter av 15 ml av den grumliga, halmfärgade övre fasen och för över i rena Universal-rör. Undvik att få med sedimenterade erytrocyter. Den övre fasen är leukocyt- och trombocytrik plasma (LRPRP).
RÅD: Använd inte kanyler på sprutorna då dessa kan orsaka onödig cellskada.
- 8) Centrifugera LRPRP vid 150 g kraft i 5 minuter. Den övre fasen består av trombocytrik plasma (PRP) och pellett av blandade leukocyter.
- 9) Avlägsna så mycket PRP som möjligt och överför till rena Universal-rör. Centrifugera vid 2000 g kraft i 10 minuter, varefter det bildas ytterligare cellfri plasma (CFP) som innehåller sedimenteringsämne. Detta används till att tvätta cellerna efter märkning.

- 10) Lossa under tiden pelletterna bildade av blandade leukocyter genom att mycket lätt knacka och snurra på Universal-rören. Överför med hjälp av en spruta utan kanyl alla cellfraktioner till ett rör och tillsätt sedan med samma spruta 1 ml cellfri plasma innehållande ACD (från avsnitt 6) och snurra röret försiktigt för att innehållet ska uppslammas igen.
- 11) Tillsätt till Ceretec-injektionsflaskan: 5 ml av ^{99m}Tc -generatoreluat innehållande ca 500 MBq (13,5 mCi) av $^{99m}\text{TcO}_4$ (enligt ovanstående förfaringssätt).
- 12) Omedelbart därefter, tillsätt 4 ml av den teknetium(^{99m}Tc)exametazimlösningen till de blandade leukocyterna i cellfri plasma (från avsnitt 10).
- 13) Snurra *försiktigt* för att blanda och inkubera i 10 minuter i rumstemperatur.
- 14) Om erforderligt, läs omedelbart av kromatografiremsorna för att kontrollera den radiokemiska renheten av teknetium(^{99m}Tc)exametazim, såsom instrueras nedan.
- 15) Vid slutet av inkubationen, tillsätt försiktigt 10 ml av cellfri plasma innehållande sedimenteringsämne (från avsnitt 9) till cellerna för att avbryta märkningen. Blanda cellerna genom att vända rören försiktigt upp och ner.
- 16) Centrifugera vid 150 g kraft i 5 minuter.
- 17) Avlägsna och behåll hela den övre fasen.
RÅD: Det är mycket viktigt att hela överfasen som innehåller obundet teknetium(^{99m}Tc)exametazim avlägsnas på detta stadium. Detta görs bäst med en spruta med en grov kanyl (19G).
- 18) Uppslamma försiktigt den teknetium(^{99m}Tc)-märkta blandade leukocytberedningen i 5–10 ml cellfri plasma innehållande ACD (från avsnitt 6). Roter försiktigt för blandning.
- 19) Mät radioaktiviteten i cellerna och i överfasen (från avsnitt 17). Beräkna märkningseffektiviteten (LE) som definieras som cellaktiviteten som procent av summan av aktiviteten i cellerna och överfasen.
RÅD: Märkningseffektivitet beror på patientens leukocytvärde och varierar beroende på den initiala volymen av blod. Genom att använda volymerna från avsnitt 2) kan en märkningseffektivitet på ca 55 % förväntas.
- 20) Utan att sätta fast en kanyl, drag upp de märkta cellerna försiktigt i en icke-hepariniserad plastspruta och förslut den med en steril kapsyl. Mät radioaktiviteten.
- 21) Märkta celler är nu klara för återinjektion i patienten. Detta ska göras utan dröjsmål.

Obs.

- a) Acid-citrat-dextros (ACD) lösning ska beredas på följande sätt:
NIH formel A. För 1 liter tillsätt 22 g trinatricitrat, 8 g citron-syra, 22,4 g dextros och ad 1 liter vatten för injektionsvätskor (Ph.Eur.). Produkten ska beredas under aseptiska förhållanden. Produkten kan också köpas som färdig beredning. Produkten ska förvaras enligt tillverkarens rekommendationer och endast användas fram till utgångsdatum.
- b) Sedimenteringsämnen ska beredas under aseptiska förhållanden. De kan även köpas som färdig beredning. Sedimenteringsämnen ska endast hanteras och användas enligt tillverkarens rekommendationer och instruktioner.

Kvalitetskontroll

Tre potentiella föroreningar kan finnas i bruksfärdig exametazim-injektion. Dessa är sekundära teknetium(^{99m}Tc)exametazim komplex, fritt perteknetat och reducerat/hydrolyserat teknetium(^{99m}Tc). En kombination av två kromatografiska system är nödvändig för bestämning av injektionsvätskans radiokemiska renhetsgrad.

Proverna appliceras med kanyl ca 2,5 cm från nedre sidan på två GMCP-SA-remsor (2 cm (±2 mm) x 20 cm). Remsorna placeras sedan omedelbart i två kromatografikärl, det ena med butan-2-on-lösning och det andra med 0,9 % natriumkloridlösning (1 cm djup nyberedd lösning). Då kromatogrammen utvecklats 14 cm, tas remsorna ur kärnen och lösningsfronterna märks ut. Låt remsorna torka och mät aktiviteten med hjälp av lämplig utrustning.

Tolkning av kromatogram

System 1 (GMCP-SA: butan-2-on (metyl-etyl-keton))

Sekundärt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex och reducerat/hydrolyserat teknetium stannar i utgångsläget.

Lipofilt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex och perteknetat vandrar till R_f 0,8–1,0.

System 2 (GMCP-SA: 0,9-procent natriumklorid)

Lipofilt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex, sekundärt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex och reducerat/hydrolyserat Tc stannar i utgångsläget. Perteknetat vandrar till R_f 0,8–1,0.

- 1) Beräkna aktivitetsprocent av sekundärt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex plus reducerat/hydrolyserat ^{99m}teknetium från System 1 (A %). Beräkna aktivitetsprocent av perteknetat från System 2 (B %).
- 2) Den radiokemiska renhetsgraden (som procent av lipofilt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex) beräknas enligt:

$100 - (A \% + B \%)$, där:

A % representerar halten av sekundärt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex plus reducerat/hydrolyserat teknetium(^{99m}Tc)

B % representerar halten av perteknetat.

En radiokemisk renhetsgrad på minst 80 % kan förväntas under förutsättning att testproverna tagits och analyserats inom 30 minuter från tillverkning.