

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exametazim Radiopharmacy Laboratory 0,5 mg Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 500 mikrogrammaa eksametatsiimia.

Radionuklidi ei sisälly valmisteyhdistelmään.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

natrium 0,52 mg/injektiopullo

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

Valkoinen kuiva-aine

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

Natriumperteknaatti(^{99m}Tc)-injektionesteellä tehdyn radioaktiivisen leimauksen ja käyttökuntoon saattamisen jälkeen saatu teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimiliuos on tarkoitettu käytettäväksi seuraaviin käyttöaiheisiin:

Neurologia

Teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimi on tarkoitettu yksifotoniemissiotomografiaan (SPET-kuvaukseen).

Aivojen perfuusion SPET-kartoituksessa diagnostinen tavoite on havaita paikalliset aivoverenkiertohäiriöt. Valmisteen käytöstä on riittävästi tietoa seuraaviin käyttöaiheisiin:

- 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
- migreenipotilaiden arviointi
- käyttö aivokuoleman diagnosoimnin liitännäismenetelmänä.

Infektiiviset tai tulehdukselliset sairaudet

Infektiivisissä ja tulehduksellisissa sairauksissa diagnoosin kohde on kudokset tai rakenteet, joihin leimatut leukosyytit kasaantuvat.

Infektiivisistä ja tulehduksellisista sairauksista on riittävästi tietoa seuraavista käyttöaiheista:

- poikkeavien infektiopesäkkeiden paikantaminen etiologisen diagnoosin tueksi epäselvän kuumeen selvittämiseen
- infektion diagnosoiminen epäiltäessä osteomyeliittia (ml. implanttien yhteydessä) ja epäiltäessä lonkka- tai polviproteesin infektiota
- inflammaation levinneisyyden asteen määrittäminen tulehduksellisessa suolistosairaudessa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Suosittelava aktiivisuus keskimäärin 70 kg:n painoiselle aikuispotilaalle laskimoon:

- aivojen gammakuvaus (SPET): 350–500 MBq
- gammakuvaus leimatuilla leukosyyteillä: 200 MBq

Heikentynyt munuaisten/maksan toiminta

Jos potilaan munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt, altistus ionisoivalle säteilylle voi olla suurentunut. Tämä on otettava huomioon laskettaessa annettavaa aktiivisuuden määrää.

Pediatriiset potilaat

Valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille pitää harkita tarkoin kliinisen tarpeen sekä kyseisen potilasryhmän riski-hyötysuhteen arvioinnin perusteella. Turvallisuutta ja tehoa lapsilla ei ole täysin varmistettu. Lapsipotilaiden kohdalla on erityisesti syytä harkita vaihtoehtoisia tekniikoita, joihin ei liity ionisoivaa säteilyä.

Lapsille ja nuorille annettavat aktiivisuudet voidaan laskea Euroopan isotooppilääketiedeyhdistyksen (EANM) pediatrian annostuskortin suositusten mukaisesti kertomalla (laskentatarkoituksiin käytettävä) perusaktiivisuus alla olevassa taulukossa annetuilla painosta riippuvaisilla kerrannaisilla:

Annettu aktiivisuus [MBq] = perusaktiivisuus × kerrannainen

Perusaktiivisuus on 51,8 MBq aivojen gammakuvauksessa (SPET), ja vähimmäisaktiivisuus on 100 MBq.

Gammakuvauksessa leimatuilla leukosyyteillä perusaktiivisuus on 35 MBq ja vähimmäisaktiivisuus 40 MBq.

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

Antotapa

- Aivojen gammakuvaus (SPET): laskimoon. Radioaktiivinen valmiste tulee injisoida aikaisintaan 10 minuutin kuluttua mutta viimeistään 60 minuutin kuluessa radioligandin käyttökuntoon saattamisesta.

- Gammakuvaus leimatuilla leukosyyteillä: Leukosyytit leimataan *in vitro*, ja sen jälkeen leimatut leukosyytit annetaan laskimoon.

Kudosvaurion mahdollisuuden vuoksi tämän radioaktiivisen valmisteen ekstravasaalinen injisointi tulee ehdottomasti välttää. Moniannoskäyttöön.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

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

Potilaan valmistelu, ks. kohta 4.4.

Kuvantaminen

Aivojen gammakuvaus (SPET)

Kuvantamista tulee viivästyttää 30–90 min injektion jälkeen parhaan kuvanlaadun saamiseksi. Kuvantamislaitteesta riippuen tyypillinen kuvausaika on kolmen kameran laitteilla noin 20–25 min (esim. 120 projektiota, 40 projektiota per kamera, 20–25 s/projektio). Kahden kameran laitteilla tyypillinen kuvausaika on lähemmäs 30 min (esim. 120 projektiota, 60 projektiota per kamera, 30 s/projektio). Kuvantaminen tulee tehdä 4 tunnin kuluessa injektion jälkeen.

Gammakuvaus leimatuilla leukosyyteillä

Yleensä suositellaan käyttämään laajan kuvakulman gammakameraa, jossa on matalaenerginen korkean resoluution kollimaattori.

Lantio ja vatsa on tärkeä kuvantaa pian injektion jälkeen (aktiivisuutta nähdään suolistossa 20–30 %:lla lapsista yhden tunnin kuluttua ja 2–6 %:lla aikuisista 3–4 tunnin kuluttua injektioista). Raajoja tulee kuvantaa 10 min/näkymä 4–8 tunnin kuluttua ja vähintään 15 min/näkymä 16–24 tunnin kuluttua (erityisesti osteomyeliitissä).

SPET-kuvat rintakehästä, vatsasta/lonkasta tai selkärangasta voivat olla hyödyllisiä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin leimatun radioaktiivisen valmisteen sisältämälle aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Mahdolliset yliherkkyys- tai anafylaktiset reaktiot

Jos potilaalla ilmenee yliherkkyyttä tai anafylaktinen reaktio, lääkeaineen anto on keskeytettävä välittömästi ja infuusiohoito aloitettava tarvittaessa. Jotta hätätapauksissa voidaan ryhtyä välittömästi toimiin, tarvittavien lääkevalmisteiden ja välineistön (esim. intubaatioputki ja hengityskone) on oltava helposti saatavilla.

Yksilöllinen hyöty-/haitta-arviointi

Säteilyaltistus on perusteltava potilaskohtaisesti todennäköisesti saavutettavan hyödyn perusteella. Annettavan aktiivisuuden tulee aina olla alhaisin pitoisuus, jolla on mahdollista saada tarvittavat diagnostiset tiedot.

Heikentynyt munuaisten ja maksan toiminta

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

Pediatriiset potilaat

Ks. kohdasta 4.2 lisätietoja valmisteen käytöstä pediatriisille potilaille.

Valmisteen käyttöä tässä potilasryhmässä tulee harkita tarkoin, sillä efektiivinen annos MBq:ä kohden on suurempi kuin aikuisille (ks. kohta 11).

Potilaan valmistelu

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

Aivojen gammakuvaus (SPET)

Ennen kuvantamista potilaiden tulee välttää liiallista piristeiden (kuten kofeiinin, kolaajuomien ja energiajuomien) ja alkoholin käyttöä, tupakointia ja kaikkia lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan aivojen verenvirtaukseen.

Toimenpiteen jälkeen

Läheistä kontaktia imeväisikäisiin ja raskaana oleviin naisiin tulee rajoittaa 12 ensimmäisen tunnin ajan injektion jälkeen.

Erityisvaroitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) injektiopulloa kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Natriumpitoisuus voi joissakin tapauksissa ylittää 1 mmol injektion antoajankohdan mukaan. Tämä tulee huomioida potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Valmistetta ei saa antaa potilaille, jos sitä ei ole saatettu käyttökuntoon natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-injektionesteellä.

Exametazim Radiopharmacy Laboratory -leimattuja leukosyyttejä takaisin injisoitaessa:

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

Ihmissolujen käsittelyyn (valkosolujen leimaaminen) liittyy riski mahdollisesta infektioiden tartumisesta (hepatiitti B, HIV ym.).

Ympäristöriskejä koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty eikä lääkeyhteisvaikutuksia ole tähän mennessä ilmoitettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Kun radioaktiivisia lääkkeitä aiotaan antaa naiselle, joka voi tulla raskaaksi, raskauden mahdollisuus on aina selvitettävä. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet tulematta, on syytä olettaa naisen olevan raskaana, kunnes toisin todistetaan. Jos raskauden mahdollisuudesta on epävarmuutta (jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, jos kuukautiset ovat hyvin epäsäännölliset jne.), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia menetelmiä, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä (jos sellaisia on olemassa).

Raskaus

Raskaana oleville naisille tehtävien radionukliditoimenpiteiden aikana myös sikiö altistuu säteilyannokselle. Siksi raskauden aikana tulisi tehdä ainoastaan ehdottoman välttämättömät tutkimukset, joiden odotettu hyöty on huomattavasti suurempi kuin äidille ja sikiölle aiheutuva riski.

Imetys

Ennen kuin radioaktiivista lääkeainetta annetaan imettävälle äidille, on harkittava, onko radionuklidin antoa mahdollista lykätä siihen saakka, kunnes äiti on lopettanut imetyksen, ja mikä radioaktiivisista lääkevaihtoehdoista on kaikkein tarkoituksenmukaisin ottaen huomioon radioaktiivisuuden erittyminen rintamaitoon. Jos valmisteen antoa pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 12 tunnin ajaksi ja lypsetty maito on hävitettävä. Imetys voidaan käynnistää uudelleen, kun rintamaidon sisältämä pitoisuus johtaa enintään 1 mSv:n annokseen lapselle.

Tänä aikana potilaan on rajoitettava lähikontaktia imeväisikäisiin.

Hedelmällisyys

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

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	Yliherkkyysoireet, kuten ihottuma, punoitus, nokkosihottuma, angioedeema, kutina
Ainoastaan leimatut leukosyytit takaisin injisoitaessa Tuntematon	Yliherkkyysoireet, kuten ihottuma, punoitus, nokkosihottuma, angioedeema, kutina, anafylaktoidinen reaktio tai anafylaktoidinen sokki
Hermosto Tuntematon	Päänsärky, huimaus, tuntohäiriöt
Verisuonisto Tuntematon	Punoitus
Ruoansulatuselimistö Tuntematon	Pahoinvointi, oksentelu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Asteeniset tilat (esim. huonovointisuus, uupumus)

Muut sairaudet

Ionisoiva säteily voi aiheuttaa syöpää ja perinnöllisiä muutoksia.

Koska suurimmasta suositellusta aktiivisuudesta 500 MBq aiheutuva efektiivinen annos on noin 4,7 mSv, näiden haittavaikutusten ilmaantuvuuden todennäköisyys on pieni.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimilla, häntä tulee kehottaa virtsaamaan ja ulostamaan tiheästi, jotta imeytynyt annos jäisi mahdollisimman pieneksi. Käytetyn efektiivisen annoksen arviointi saattaa auttaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, teknetium(^{99m}Tc)yhdisteet, ATC-koodit: V09AA01 ja V09HA02.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Diagnostiikassa käytettävänä kemiallisina pitoisuuksina teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimiliuoksella ei näytä olevan mitään farmakodynaamisia vaikutuksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Aivojen gammakuvaus (SPET)

Jakautuminen

Vaikuttavan aineen teknetium(^{99m}Tc)-kompleksi on varaukseton, rasvaliukoinen ja sen molekyylipaino on riittävän pieni veri-aivoesteen läpäisemiseen.

Laskimoinjektion jälkeen se poistuu verestä nopeasti.

Kertyminen elimiin

Injisoidusta annoksesta enintään 3,5–7 % kertyy aivoihin minuutin kuluessa injektion antamisesta.

Aktiivisuus aivoissa vähenee enimmillään 15 % kahden minuutin kuluessa injektioista, minkä 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.

Eliminaatio

Noin 20 % injisoidusta annoksesta poistuu maksan kautta heti injektion jälkeen ja erittyy sappiteitse.

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

Gammakuvaus leimatuilla leukosyyteillä

Teknetium(^{99m}Tc)-leimatut leukosyytit jakautuvat maksapoolin (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

Hiirillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa ei havaittu kuolemia tai patologisia muutoksia yksittäisen 2,5 mg/kg:n laskimoinjektion jälkeen. Ihmisen turvallisuuskerroin 1 750.

Hiirillä tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa ei havaittu kuolemia tai patologisia muutoksia yksittäisen 0,15 mg/kg:n laskimoinjektion jälkeen. Ihmisen turvallisuuskerroin 105.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tinaklorididihydraatti

Natriumpyrofosfaatti-dekahydraatti

Typpi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

12 kuukautta.

Radioaktiivisen leimaamisen jälkeen: 60 minuuttia

Älä säilytä yli 25°C:ssa radioaktiivisella aineella leimaamisen jälkeen.

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä 2-8°C:ssa.

Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Radioaktiivisesti leimatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Radioaktiiviset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkausko)

Valmiste on pakattu 8 ml:n Euroopan farmakopean mukaiseen tyyppiin I kirkkaaseen, värittömään, borosilikaattilasiseen injektiopulloon, jossa on klooributyylimuovipäällyste ja alumiinisinetti. Sinetissä on vihreä repäisysuojus.

Yksi pakkaus sisältää kolme moniannosinjektiopulloa

Yksi pakkaus sisältää kuusi moniannosinjektiopulloa

Näytepakkaus: Yksi moniannosinjektiopullo

Monipakkaus, joka sisältää 2 kuuden moniannosinjektiopullon pakkausta

Monipakkaus, joka sisältää 4 kuuden moniannosinjektiopullon pakkausta

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Radioaktiivisia valmisteita saa vastaanottaa, käsitellä ja antaa potilaille vain valtuutettu henkilöstö tähän tarkoitukseen varatuissa kliinisissä tiloissa. Lääkkeen vastaanotosta, säilytyksestä, käytöstä, kuljetuksesta ja hävittämisestä on määräykset paikallisten viranomaisten säädöksissä ja/tai käyttöluvuissa.

Radioaktiiviset valmisteet on valmistettava noudattaen sekä säteilyturvallisuusvaatimuksia että farmaseuttisia laatuvaatimuksia. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu ainoastaan 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.

Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen käyttökuntoon saattamista.

Natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-injektionesteen (Ph. Eur.) lisäämisen jälkeen lopullinen valmiste on kuitenkin suojattava asianmukaisesti.

Radioaktiivisten valmisteiden käyttö aiheuttaa riskejä muille henkilöille ulkoisena säteilyä tai kontaminaationa esim. virtsa- tai oksennusroiskeista. Siksi on noudatettava kansallisten määräysten mukaisia säteilyturvallisuusvaroimenpiteitä.

Lääkevalmiste on annettava siten, että lääkevalmisteen kontaminaatoriski ja lääkkeen antajan säteilyaltistus minimoidaan. Riittävä suojaus on pakollinen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Radiopharmacy Laboratory Ltd

2040 Budaörs, Gyár st. 2 Unkari

(Budaörs Industrial and Technology Park Gutenberg st. 125)

Puhelin: +36-23-886-950, 886-951

Faksi: +36-23-886-955

Sähköposti: info@radiopharmacylab.hu

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.09.2021.

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 (SPET)

Alla olevassa taulukossa esitetyt tiedot säteilyannoksista eri elimissä ovat kansainvälisen säteilysuojelutoimikunnan (ICRP) julkaisusta 80:

Elin	Absorboituva annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)					
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuotta	Vastasyntynyt
Lisämunuaiset	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024	0,066
Virtsarakko	0,023	0,028	0,033	0,033	0,056	0,15
Luun pinta	0,0051	0,0064	0,0094	0,014	0,024	0,073
Aivot	0,0068	0,011	0,016	0,021	0,037	0,084
Rinnat	0,00206	0,0024	0,0037	0,0056	0,0095	0,034

Sappirakko	0,018	0,021	0,028	0,048	0,14	0,32
Ruoansulatuskanava						
Mahalaukku	0,0064	0,0085	0,012	0,019	0,036	0,14
Ohutsuoli	0,012	0,015	0,024	0,036	0,065	0,21
Paksusuoli	0,017	0,022	0,035	0,055	0,1	0,29
Paksusuolen alkuosa	0,018	0,024	0,038	0,06	0,11	0,31
Paksusuolen loppuosa	0,015	0,019	0,031	0,048	0,09	0,27
Sydän	0,0037	0,0047	0,0067	0,0097	0,016	0,05
Munuaiset	0,034	0,041	0,057	0,081	0,14	0,36
Maksa	0,0086	0,011	0,016	0,023	0,04	0,092
Keuhkot	0,011	0,016	0,022	0,034	0,063	0,17
Lihakset	0,0028	0,0035	0,005	0,0073	0,013	0,045
Ruokatorvi	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Munasarjat	0,0066	0,0083	0,012	0,017	0,027	0,081
Haima	0,0051	0,0065	0,0097	0,014	0,023	0,069
Punainen luuydin	0,0034	0,0041	0,0059	0,008	0,014	0,042
Iho	0,0016	0,0019	0,0029	0,0045	0,0083	0,032
Perna	0,0043	0,0054	0,0082	0,012	0,02	0,059
Kivekset	0,0024	0,003	0,0044	0,0061	0,011	0,039
Kateenkorva	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Kilpirauhanen	0,026	0,042	0,063	0,14	0,26	0,37
Kohtu	0,0066	0,0081	0,012	0,015	0,025	0,075
Muut elimet	0,0032	0,004	0,006	0,0092	0,017	0,053
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,0093	0,011	0,017	0,027	0,049	0,12

Efektiivinen annos on 4,7 mSv/500 MBq (70 kg:n painoinen henkilö).

70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta aktiivisuudesta 500 MBq (suurin suositeltu aktiivisuus) aiheutuva teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimin efektiivinen annos on noin 4,7 mSv.

Aktiivisuuden 500 MBq antamisesta kohde-elimien (aivot) aiheutuva tyypillinen säteilyannos on 3,4 mGy, ja kriittisiin elimiin aiheutuvat tyypilliset säteilyannokset ovat 34 mGy (munuaiset) ja 13 mGy (kilpirauhanen).

Gammakuvaus leimatuilla leukosyyteillä

Alla olevassa taulukossa esitetyt tiedot säteilyannoksista eri elimissä ovat kansainvälisen säteilysuojelutoimikunnan (ICRP) julkaisusta 80:

Elin	Absorboitava annos annettua aktiivisuusyksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuinen	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Lisämunuaiset	0,010	0,012	0,018	0,026	0,043
Virtsarakko	0,0026	0,0035	0,0052	0,0078	0,014
Luun pinta	0,016	0,021	0,034	0,061	0,15
Aivot	0,0023	0,0029	0,0044	0,0070	0,013
Rinnat	0,0024	0,0029	0,0049	0,076	0,013
Sappirakko	0,0084	0,010	0,016	0,025	0,036
Ruoansulatuskanava					
Mahalaukku	0,0081	0,0096	0,014	0,020	0,032
Ohutsuoli	0,0046	0,0057	0,0087	0,013	0,021
Paksusuoli	0,0043	0,0054	0,0084	0,012	0,021
Paksusuolen alkuosa	0,0047	0,0059	0,0093	0,014	0,023
Paksusuolen loppuosa	0,0037	0,0048	0,0073	0,010	0,018
Sydän	0,0094	0,012	0,017	0,025	0,044
Munuaiset	0,012	0,014	0,022	0,032	0,054
Maksa	0,020	0,026	0,038	0,054	0,097

Keuhkot	0,0078	0,0099	0,015	0,023	0,041
Lihakset	0,0033	0,0041	0,0060	0,0089	0,016
Ruokatorvi	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Munasarjat	0,0039	0,0050	0,072	0,011	0,018
Haima	0,013	0,016	0,023	0,034	0,053
Punainen luuydin	0,023	0,025	0,040	0,071	0,14
Iho	0,0018	0,0021	0,0034	0,0055	0,010
Perna	0,15	0,21	0,31	0,48	0,85
Kivekset	0,0016	0,0021	0,0032	0,0051	0,0092
Kateenkorva	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Kilpirauhanen	0,0029	0,0037	0,0058	0,0093	0,017
Kohtu	0,0034	0,0043	0,0065	0,0097	0,016
Muut elimet	0,0034	0,0042	0,0063	0,0095	0,016
Efektiivinen annos (mSv/MBq)	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062

70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta aktiivisuudesta 200 MBq (suurin suositeltu aktiivisuus) aiheutuva teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimin efektiivinen annos on noin 2,2 mSv.

Aktiivisuuden 200 MBq antamisesta aiheutuva tyypillinen säteilyannos kriittisiin elimiin on 30 mGy (perna) ja 4,6 mGy (punainen luuydin).

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Normaaleja radioaktiivisten valmisteiden käsittelyä koskevia varotoimia tulee noudattaa. Lisäksi on noudatettava aseptista tekniikkaa injektiopullon sisällön steriiliyden säilyttämiseksi.

Leukosyyttien leimaamiseen liittyvät varotoimet

Leimauksen aikana käsitellään potilaan verta ja veren osia, jotka voivat olla patogeenien saastuttamia. Leimaamisen suorittavan käyttäjän tulee käyttää vedenpitäviä suojakäsineitä koko toimenpiteen ajan tartunnalta suojautuakseen. Neulojen käsittelyssä tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Koska teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimilla leimatut leukosyytit tulee injisoida takaisin potilaaseen, leimaamistoimenpide edellyttää ehdottoman aseptisia olosuhteita. Tämän vuoksi tulee käyttää vain steriilejä reagensseja ja kertakäyttöisiä muovitarvikkeita, ja käyttäjän on pidettävä steriilejä suojakäsineitä, suojapäähinettä ja suojamaskia. Leukosyytit leimataan tavallisesti laminaarikaapissa tai isolaattorissa, jotka on asennettu paikallisten säädösten mukaisesti.

Useiden eri potilaiden leukosyyttien samanaikaista leimaamista ei suositella mahdollisen ristikontaminaation estämiseksi.

Eri potilaiden leukosyyttien leimaaminen tulee tehdä fyysisesti erillisissä paikoissa, ellei käytetä suljettuja laitteita. Jokaisessa vaiheessa on varmistettava, että potilaan verituotteet on tunnistettu oikein. Kaikki potilaan verituotteisiin kontaktissa olleet ruiskut, putket ja muut materiaalit tulee merkitä selvästi potilaan nimellä, viivakoodilla ja/tai värikoodilla.

Leimatessa leukosyyttejä teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimilla on pidettävä huolta, etteivät leukosyytit vahingoitu, sillä se voi johtaa radioaktiivisuuden vuotamiseen soluista, leimattujen leukosyyttien kiinnittymiseen verisuonen endoteeliin (erityisesti keuhkojen mikroverisuonissa) ja motiliteetin menettämiseen. Radioaktiivisen valmisteen pilaantumisen ja leimattujen solujen säteilyvaurioiden välttämiseksi teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimilla leimatut leukosyytit tulee injisoida takaisin potilaaseen mahdollisimman pian, viimeistään yhden tunnin kuluttua leimaamisesta.

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

Noudata aseptiikkaa koko toimenpiteen ajan. Liuos tulee vetää ruiskuun aina aseptisissa olosuhteissa. Injektiopulloja ei saa avata ennen kuin tulppa on desinfioitu. Liuos vedetään ruiskuun tulpan läpi kerta-annosruiskulla, johon on kiinnitetty asianmukainen suojus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai hyväksytyllä automaattisella annostelujärjestelmällä.

Jos injektiopullon eheys on vaarantunut, valmistetta ei saa käyttää.

- (1) Aseta injektiopullo lyijysuojattuun astiaan ja pyyhi tulppa pakkauksen mukana tulevalla desinfiointipyyhkeellä.
- (2) Ruiskuta 10 ml:n ruiskulla 5 ml steriiliä teknetium(^{99m}Tc)-generaattorieluaattia (ks. huomautukset a–f) lyijysuojassa olevaan injektiopulloon. Ennen kuin vedät ruiskun injektiopullostani, vedä ruiskuun 5 ml kaasua liuksen 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})-leimaukseen tarvittava volyyymi.
- (4) Täytä pakkauksessa oleva etiketti ja kiinnitä se injektiopulloon.
- (5) Käytä valmiste viimeistään 60 minuutin kuluttua käyttöön valmistamisesta. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä.

Huom:

- a) Jotta valmiste olisi radiokemiallisesti mahdollisimman puhdas, käytä valmistukseen tuoretta teknetium(^{99m}Tc)-generaattorieluaattia.
- b) Käytä vain eluaattia, joka on saatu alle 2 tuntia aikaisemmin generaattorista, joka on eluoitu edeltäneiden 24 tunnin sisällä.
- c) Injektiopulloon voidaan lisätä 0,37–2,2 GBq (10–60 mCi) teknetiumia(^{99m}Tc).
- d) Ennen tuotteen käyttökuntoon saattamista generaattorieluaatin radioaktiivisuus voidaan sovittaa oikeaksi (0,37–2,2 GBq 5 ml:ssa) laimentamalla se injektionesteisiin käytettävällä keittosuolaliuoksella.
- e) Valmistuksessa tulee käyttää perteknetaattia, joka täyttää USP:n ja BP:n / Euroopan farmakopean natriumperteknetaatti(^{99m}Tc)-injektiota koskevien monografioiden laatuvaatimukset.
- f) Valmiin injektionesteen/leimausaineen pH on 7,0–10.

Leukosyyttien erottaminen ja *in vitro* -leimaus ^{99m}Tc-Exametazim Radiopharmacy Laboratory -valmisteella:

Noudata aseptiikkaa koko toimenpiteen ajan.

- 1) Vedä 9 ml hapanta sitraattiglukoosia (ks. huomautus 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 (ks. huomautus b).
- 4) Ruiskuta neulattomilla ruiskuilla kuhunkin viiteen sedimentointiainetta sisältävään Universal-putkeen 20 ml verta. Ruiskuta loput 20 ml verta putkeen, jossa ei ole sedimentointiainetta. 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 pystyssä paikoillaan 30–60 minuuttia, jotta punasolut laskeutuvat. 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 saadaan solutonta plasmata (CFP), jossa on hapanta sitraattiglukoosia (ACD). Se säilytetään huoneenlämmössä ja käytetään solujen leimauksessa 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 plasmata (LRPRP). Älä käytä näytteenottoruiskuissa neuloja, jotta et aiheuttaisi tarpeettomasti soluvaurioita.
- 8) Sentrifugoi LRPRP:tä 150 g:n voimalla 5 minuuttia, jotta pintakerrokseksi muodostuu runsaasti verihiihtaleita sisältävää plasmata (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 plasmata (CFP), jossa on sedimentointiainetta. Sitä käytetään solujen pesuun leimauksen jälkeen.

- 10) Irrota sillä välin leukosyyttiseoksesta muodostuneet pelletit naputtamalla ja pyörittämällä Universalputkia *hyvin* varovasti. Ota neulaton ruisku ja kerää kaikki solut yhteen putkeen, sitten lisää samalla ruiskulla 1 ml solutonta plasmaa, jossa on ACD:tä (kohdasta 6) ja pyöritä putkea *varovasti*, jotta sisältö suspendoituu uudelleen.
- 11) Valmista Exametazim Radiopharmacy Laboratory -kuiva-aineinjektiopullo käyttöön sekoittamalla siihen 5 ml teknetium(^{99m}Tc)-generaattorieleuaattia, 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 lähtötäplät 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) leimauksen lopettamiseksi. Sekoita solut kääntämällä putkea *varovasti* ylösalaisin.
- 16) Sentrifugoi 150 g:n voimalla 5 minuuttia.
- 17) Poista pintakerros kokonaan ja säilytä se.
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)-leimattu leukosyyttivalmiste 5–10 ml:aan ACD:tä sisältävää soluvapaata plasmaa (kohdasta 6). Sekoita *varovasti* pyörittäen.
- 19) Mittaa solujen ja pintakerroksen (kohdasta 17) radioaktiivisuus. Laske leimausteho (LE), joka on yhtä kuin solujen aktiivisuus prosentiosuutena solujen aktiivisuuden ja pintakerroksen aktiivisuuden summasta. Leimausteho riippuu potilaan leukosyyttimäärästä ja vaihtelee alkuperäisen verinäytteen volyymin mukaan. Käytettäessä kohdassa 2) annettuja volyymejä odotettava leimausteho on noin 55 %.
- 20) Vedä leimatut solut *varovasti* muoviseen, heparinisoimattomaan ja neulattomaan ruiskuun ja sulje ruisku steriilillä korkilla. Mittaa radioaktiivisuus.
- 21) Leimatut solut voidaan nyt injisoida takaisin potilaaseen. Tämä tulisi tehdä viipymättä.

Huom:

- a) Hapan sitraattiglukoosiliuos (ACD) valmistetaan seuraavasti:
NIH:n kaava A. Sekoita yhtä litraa varten 22 g trinitriumsitraattia, 8 g sitruunahappoa ja 22,4 g glukoosia ja lisää injektionesteisiin 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) 6-prosenttinen hydroksietyyliitärkkelys tulee valmistaa aseptisesti. Valmistetta on myös myytävänä. Valmiste tulee säilyttää valmistajan ohjeiden mukaan eikä sitä saa käyttää valmistajan ilmoittaman viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Laadunvarmistus

1. ^{99m}Tc-Exametazim Radiopharmacy Laboratory -valmisteen radiokemiallisen puhtauden määrittäminen (menetelmä I)

Menetelmä I.

Radiokemiallisen puhtauden määrittäminen

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

5 µl:n näytteet applikoidaan neulalla kahdelle ITLC/SG-levylle (2,5 cm x 20 cm) noin 2,5 cm:n korkeudelle liuskan alapäästä. Liuskat pannaan heti valmiiksi laitettuihin kromatografia-altaisiin, joissa toisessa on uutena ajoliuksena butaani-2-oniliuosta ja toisessa 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta vastavaihdettuna 1 cm:n korkuisena kerroksena. Nesterintaman nousua 15

cm:n korkeudelle liuskat siirretään, liuotinrintama merkitään, liuskat kuivataan ja aktiivisuuden jakauma lasketaan tarkoitukseen soveltuvalla laitteella.

Kromatogrammien tulkinta

Järjestelmä 1 (ITLC: butaani-2-oni (metyylietyyliketoni))

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

Rasvaliukoinen teknetium^{99m}eksametatsiimikompleksi ja perteknetaatti liikkuvat R_f-arvolla 0,8–1,0.

Järjestelmä 2 (ITLC: 0,9-prosenttinen natriumkloridi)

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

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

(1) Laske aktiivisuusprosentti, joka aiheutuu sekä sekundaarisesta teknetium(^{99m}Tc)eksametatsiimikompleksista että pelkistyneestä/hydrolysoituneesta teknetiumista(^{99m}Tc), järjestelmästä 1 (A %). Laske perteknetaatista johtuva aktiivisuusprosentti järjestelmästä 2 (B %).

(2) Radiokemiallinen puhtaus (rasvaliukoinen 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 60 minuutin kuluessa käyttöön valmistamisesta.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Exametazim Radiopharmacy Laboratory 0,5 mg Beredningssats för radioaktivt läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 0,5 mg exametazim.

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium 0,52 mg/injektionsflaska.

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.

Detta läkemedel är avsett för vuxna och äldre. Avseende pediatrik population, se avsnitt 4.2.

Efter radiomärkning med natriumperteknetat(^{99m}Tc-) injektionsvätska är den erhållna lösningen teknetium(^{99m}Tc)exametazim avsedd för:

Neurologi

Teknetium(^{99m}Tc)exametazim är avsett för användning med singelfotonemissionstomografi (SPECT, *single photon emission computed tomography*).

Vid undersökning av hjärnperfusion med SPECT är det målet med undersökningen att påvisa avvikelser i regionalt cerebralt blodflöde. Följande indikationer är tillräckligt dokumenterade:

- Utvärdering av patienter med cerebrovaskulär sjukdom (särskilt akut stroke, kronisk ischemi och transitorisk ischemisk attack)
- Lateralisation och lokalisering av epileptogena foci före kirurgiska ingrepp
- Utvärdering av patienter med misstänkt demens (särskilt Alzheimers sjukdom och frontallobsdemens)
- Utvärdering av patienter med migrän
- Kompletterande metod vid hjärndödsdiagnostik.

Infektioner eller inflammatoriska sjukdomar

För infektioner eller inflammatoriska sjukdomar är målet med undersökningen att identifiera vävnad eller strukturer med avvikande koncentration av märkta leukocyter.

För infektioner eller inflammatoriska sjukdomar är följande indikationer tillräckligt dokumenterade:

- Lokalisering av onormala foci som vägledning för etiologisk diagnos vid feber av okänd orsak.
- Diagnos av infektion vid misstänkt osteomyelit (med eller utan implantat) och misstänkt infektion i höft- eller knäprotes.
- Detektion av omfattningen av inflammation vid inflammatorisk tarmsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

Det föreslagna aktivitetsområdet för intravenös administrering till en vuxen patient med genomsnittlig vikt (70 kg) är:

- 350-500 MBq, för SPECT-undersökning av hjärnperfusion
- 200 MBq för scintigrafi med märkta leukocyter.

Nedsatt njur-/leverfunktion

Vid nedsatt njur- eller leverfunktion kan exponeringen för joniserande strålning öka. Detta måste beaktas när man beräknar hur stor aktivitet som ska administreras.

Pediatriisk population

Användning till barn och ungdomar måste övervägas noga, baserat på kliniska behov och bedömning av nytta-riskförhållandet för denna patientgrupp. Säkerhet och effekt för den pediatriiska populationen har inte helt fastställts. Alternativa metoder som inte använder sig av joniserande strålning ska särskilt övervägas.

Den aktivitet som ska ges till barn och ungdomar kan beräknas enligt rekommendationerna från EANM (European Association of Nuclear Medicine) - pediatriiskt doseringskort; den administrerade aktiviteten till barn och ungdomar kan beräknas genom att multiplicera en referensaktivitet (för beräkningssyften) med de viktberoende faktorer som anges i nedanstående tabell.

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

Referensaktiviteten är 51,8 MBq för SPECT-undersökning av hjärnperfusion och den minsta aktiviteten är 100 MBq.

För scintigrafi med märkta leukocyter är referensaktiviteten 35 MBq och den minsta aktiviteten är 40 MBq.

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

Administreringssätt

- SPECT-undersökning av hjärnperfusion: intravenös användning. Det radioaktiva läkemedlet ska injiceras först efter 10 minuter men inte senare än 60 minuter efter beredning av radioliganden.

- scintigrafi med märkta leukocyter: Leukocyter märks *in vitro* och återinjiceras därefter intravenöst.

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

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

För patientförebereidelse, se avsnitt 4.4.

Bildtagning

SPECT-undersökningar av hjärnperfusion

Bildtagning ska ske först 30-90 minuter efter injektion för bästa bildkvalitet. Beroende på bildtagningsapparaturen är vanlig undersökningstid för kameror med tre huvuden cirka 20-25 minuter (t.ex. 120 projektioner, 40 projektioner per detektor, 20-25 sekunder/projektion); för kameror med två huvuden är det närmare 30 minuter (t.ex. 120 projektioner, 60 projektioner per detektor, 30 sekunder/projektion). Bildtagning ska vara avslutad inom 4 timmar efter injektion.

Scintigrafi med märkta leukocyter

En gammakamera med stort synfält och en högupplösande lågenergikollimator är vanligtvis att föredra.

Tidig bildtagning av bäcken och buk är nödvändig (tarmaktivitet ses hos 20-30 % av barn efter 1 timme och 2-6 % av vuxna efter 3-4 timmar efter injektion). Bildtagning av extremiteter ska ske

under 10 minuter/vy efter 4-8 timmar och minst 15 minuter/vy efter 16-24 timmar (särskilt vid osteomyelit). SPECT-bilder av lungor, buk/bäcken eller ryggrad kan vara till hjälp.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon av komponenterna i det märkta radioaktiva läkemedlet.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighetsreaktioner eller anafylaktiska reaktioner inträffar, ska administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling sättas in efter behov. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i akuta situationer, måste nödvändiga läkemedel och erforderlig utrustning såsom endotrakealtub och respirator finnas omedelbart tillgängliga.

Individuell nytta–riskbedömning

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Pediatrik population

Information om användning i den pediatrika populationen finns i avsnitt 4.2.

Noggrant övervägande av indikationen är nödvändig eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Patientförberedelse

Patienten ska vara väl hydrerad före undersökningens början och sedan uppmanas att tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att reducera stråldosen.

SPECT-undersökning av hjärnperfusion

Före bildtagning ska patienter helst undvika stimulerande medel (såsom koffein, cola-drycker och energidrycker) samt alkohol, rökning och läkemedel med en känd verkan på cerebralt blodflöde.

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska undvikas under de första 12 timmarna efter injektionen.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

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.

Innehållet i injektionsflaskan får inte ges till patienter utan att först spädas med natrium(^{99m}Tc)pereteknetat.

Gäller endast återinjicerade Medi-exametazim-märkta leukocyter

Vid beredning av teknetium(^{99m}Tc)-märkta leukocyter är det viktigt att cellerna tvättas rent från sedimentationsämnen innan de återinjiceras till patienten, eftersom material som används vid cellseparation kan orsaka överkänslighetsreaktioner.

Hantering av humana celler (märkning av leukocyter) medför en risk för överföring av infektioner (HBV, HIV, osv.).

För försiktighetsåtgärder med avseende på miljörisker, se avsnitt 6.6.

4.5. Interaktioner med andra läke medel och övriga interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Vid administrering av radiofarmaka till fertila kvinnor är det viktigt att först utreda om kvinnan är gravid. En kvinna vars menstruation har uteblivit ska anses vara gravid tills motsatsen har bevisats. Om det föreligger oklarheter kring eventuell graviditet (vid utebliven menstruation eller oregelbunden menstruation osv.) ska alternativa metoder som inte använder sig av joniserande strålning (om sådana finns) erbjudas patienten.

Graviditet

Vid radionuklidundersökningar av gravida kvinnor utsätts även fostret för stråldoser. Endast absolut nödvändiga undersökningar ska därför utföras under graviditet, när den sannolika fördelen för modern överstiger riskerna för modern och fostret.

Amning

Innan radiofarmaka administreras till en kvinna som ammar ska möjligheten att vänta med administrering av radionuklid tills modern har slutat att amma övervägas, samt vilket preparat som är det lämpligaste med hänsyn till utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjolk. Om administrering anses vara nödvändig ska amningen avbrytas under 12 timmar och den utsöndrade bröstmjölken kasseras. Amning kan återupptas när aktiviteten i bröstmjölken resulterar i en stråldos till barnet som inte överstiger 1 mSv. Nära kontakt med spädbarn ska undvikas under denna period.

Fertilitet

Inga studier avseende fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenser definieras enligt följande:

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

Immunsystemet Ingen känd frekvens Gäller endast återinjicerade märkta leukocyter Ingen känd frekvens	Överkänslighet inklusive hudutslag, erytem, urtikaria, angioödem, klåda. Överkänslighet inklusive hudutslag, erytem, urtikaria, angioödem, klåda, anafylaktoid reaktion eller anafylaktoid chock.
Centrala och perifera nervsystemet Ingen känd frekvens	Huvudvärk, yrsel, parestesi
Blodkärl Ingen känd frekvens	Värmevallningar
Magtarmkanalen Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Ingen känd frekvens	Asteniska tillstånd (t ex sjukdomskänsla, trötthet)

Övriga

Exponering för joniserande strålning kan ha samband med uppkomst av cancer och potentiell risk för utveckling av ärftliga defekter.

Eftersom den effektiva dosen är 4,7 mSv när den rekommenderade aktiviteten på 500 MBq administreras, är sannolikheten låg att dessa biverkningar ska uppstå.

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 Läkemedelssäkerhets- och utvecklingscentrum Fimea Register över biverkningar Läkemedelspost 55 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid en strålningsöverdos med teknetium(^{99m}Tc)exametazim ska den absorberade dosen till patienten reduceras i största möjliga mån, genom att påskynda elimineringen av radionukliden ur kroppen genom frekvent urinering och tarmtömning. Det kan underlätta att beräkna den effektiva dos som har använts.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: diagnostiska radiofarmaka, teknetium(Tc-99)-föreningar, ATC-kod: V09AA01 och V09HA02.

Farmakodynamisk effekt

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

SPECT-undersökningar av hjärnperfusion

Distribution

Teknetium(^{99m}Tc)-komplexet i den aktiva substansen är oladdat, lipofilt och har tillräckligt låg molekylvikt för att passera blod-hjärnbarriären.

Det elimineras snabbt från blodet efter intravenös injektion.

Upptag i organ

Upptag i hjärnan uppnår ett högsta värde på 3,5-7,0 % av den injicerade dosen inom en minut efter injektionen.

Upp till 15 % av den cerebrala aktiviteten avlägsnas från hjärnan 2 minuter efter injektionen. Under de nästföljande 24 timmarna förekommer endast mycket lite aktivitetsförlust, med undantag för fysikaliskt sönderfall av teknetium(^{99m}Tc).

Aktiviteten som inte hänför sig till hjärnan distribueras i hela kroppen, särskilt i muskler och mjukvävnad.

Eliminering

Cirka 20 % av den injicerade dosen avlägsnas av levern omedelbart efter injektionen och utsöndras via lever och gallvägar.

Cirka 40 % av den injicerade dosen utsöndras via njurarna och urinen inom 48 timmar efter injektionen vilket resulterar i en reducerad bakgrundsaktivitet i muskler och mjukvävnad.

Scintigrafi med märkta leukocyter

Teknetium(^{99m}Tc)-märkta leukocyter distribueras mellan marginalpoolerna i lever (inom 5 minuter) och mjälte (inom cirka 40 minuter), och den cirkulerande poolen (den sistnämnda representerar cirka 50 % av leukocytpoolen). Omkring 37 % av cellbundet teknetium(^{99m}Tc) återfinns i den cirkulerande blodpoolen 40 minuter efter injektionen. Teknetium(^{99m}Tc) diffunderar långsamt ur cellerna och utsöndras delvis genom njurarna och delvis genom levern till gallblåsan.

Detta resulterar i ökad mängd aktivitet i tarmarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier med möss sågs inga dödsfall eller patologiska förändringar efter en intravenös engångsinjektion på 2,5 mg/kg. Säkerhetsfaktorn till människa är 1750.

I toxikologiska studier med möss sågs inga dödsfall eller patologiska förändringar efter en intravenös engångsinjektion med 0,15 mg/kg. Säkerhetsfaktorn till människa är 105.

Det finns inga ytterligare, relevanta prekliniska säkerhetsdata av betydelse för förskrivaren vid användning av produkten enligt godkända indikationer

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tennkloridhydrat

Tetranatriumpyrofosfatdehydrat

Kvävgas

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

1 år

Efter radiomärkning: 60 minuter

Förvaras vid högst 25 °C efter radiomärkning.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid 2-8 °C.

Får ej frysas Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radiomärkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radiofarmaka ska ske i enlighet med nationella regelverk för radioaktiva produkter.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten tillhandhålls i en 8 ml injektionsflaska av klart, färglöst borosilikatglas av typ I (Ph.Eur), försluten med en propp av klorobutylgummi och överdragen med en aluminiumförsegling med ett grönt snäpplock.

1 förpackning innehåller 3 flerdos injektionsflaskor

1 förpackning innehåller 6 flerdos injektionsflaskor

Provförpackning: 1 flerdos injektionsflaska

Samförpackning med 2 förpackningar à 6 flerdos injektionsflaskor

Samförpackning med 4 förpackningar à 6 flerdos injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Radiofarmaka får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal för ändamål i klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, transport och destruktion omfattas av regler och/eller 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 och ska inte administreras direkt till patienten utan att först beredas.

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

Om injektionsflaskan vid något tillfälle under beredningen skadas ska den inte användas.

Innehållet i beredningssatsen är inte radioaktivt före beredning. Efter tillsats av natriumperteknetat(^{99m}Tc) injektionsvätska måste dock adekvat skärmning av den färdiga beredningen upprätthållas.

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

Administrering ska ske så att risken för kontaminering av läkemedlet, samt risken för bestrålning av användarna, minimeras. Lämpligt strålskydd är obligatoriskt.

Ej använd produkt och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Radiopharmacy Laboratory Ltd
2040 Budaörs Gyár st. 2
Ungern

(Budaörs Industrial and Technology Park)

Tfn: +36-23-886-950, 886-951

Fax: +36-23-886-955

e-post: info@radiopharmacylab.hu

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.09.2021.

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

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(^{99m}Tc), som med tanke på den långa halveringstiden på $2,13 \times 10^5$ år kan betraktas som kvasistabil.

SPECT-undersökningar av hjärnperfusion

Nedanstående uppgifter är hämtade från ICPR 80:

Målorgan	Absorberad stråldos per enhet av tillförd aktivitet (mGy/MBq)					
	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år	Nyfödda
Binjurar	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024	0,066
Urinblåsa	0,023	0,028	0,033	0,033	0,056	0,15
Benytor	0,0051	0,0064	0,0094	0,014	0,024	0,073
Hjärna	0,0068	0,011	0,016	0,021	0,037	0,084

Bröst	0,00206	0,0024	0,0037	0,0056	0,0095	0,034
Gallblåsa	0,018	0,021	0,028	0,048	0,14	0,32
Magtarmkanalen						
Magsäck	0,0064	0,0085	0,012	0,019	0,036	0,14
Tunntarm	0,012	0,015	0,024	0,036	0,065	0,21
Tjocktarm	0,017	0,022	0,035	0,055	0,1	0,29
Övre tjocktarm	0,018	0,024	0,038	0,06	0,11	0,31
Nedre tjocktarm	0,015	0,019	0,031	0,048	0,09	0,27
Hjärta	0,0037	0,0047	0,0067	0,0097	0,016	0,05
Njurar	0,034	0,041	0,057	0,081	0,14	0,36
Lever	0,0086	0,011	0,016	0,023	0,04	0,092
Lungor	0,011	0,016	0,022	0,034	0,063	0,17
Muskler	0,0028	0,0035	0,005	0,0073	0,013	0,045
Matstrupe	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Äggstockar	0,0066	0,0083	0,012	0,017	0,027	0,081
Bukspottkörtel	0,0051	0,0065	0,0097	0,014	0,023	0,069
Röd benmärg	0,0034	0,0041	0,0059	0,008	0,014	0,042
Hud	0,0016	0,0019	0,0029	0,0045	0,0083	0,032
Mjälte	0,0043	0,0054	0,0082	0,012	0,02	0,059
Testiklar	0,0024	0,003	0,0044	0,0061	0,011	0,039
Tymus	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Sköldkörtel	0,026	0,042	0,063	0,14	0,26	0,37
Livmoder	0,0066	0,0081	0,012	0,015	0,025	0,075
Övriga organ	0,0032	0,004	0,006	0,0092	0,017	0,053
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0093	0,011	0,017	0,027	0,049	0,12

Effektiv dos är 4,7 mSv/500 MBq (person som väger 70 kg).

Den effektiva dosen som uppkommer vid administrering av en maximal rekommenderad aktivitet på 500 MBq teknetium(^{99m}Tc)exametazim till en vuxen som väger 70 kg är cirka 4,7 mSv.

För en administrerad aktivitet på 500 MBq är den typiska stråldosen till målorganet (hjärnan) 3,4 mGy och den typiska stråldosen/doserna till de kritiska organen, njurarna och sköldkörteln, 34 mGy respektive 13 mGy.

Scintigrafi med märkta leukocyter

Nedanstående uppgifter är hämtade från ICPR 80:

Målorgan	Absorberad stråldos per enhet av tillförd aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,010	0,012	0,018	0,026	0,043
Urinblåsa	0,0026	0,0035	0,0052	0,0078	0,014
Benytor	0,016	0,021	0,034	0,061	0,15
Hjärna	0,0023	0,0029	0,0044	0,0070	0,013
Bröst	0,0024	0,0029	0,0049	0,076	0,013
Gallblåsa	0,0084	0,010	0,016	0,025	0,036
Magtarmkanalen					
Magsäck	0,0081	0,0096	0,014	0,020	0,032
Tunntarm	0,0046	0,0057	0,0087	0,013	0,021
Tjocktarm	0,0043	0,0054	0,0084	0,012	0,021
Övre tjocktarm	0,0047	0,0059	0,0093	0,014	0,023
Nedre tjocktarm	0,0037	0,0048	0,0073	0,010	0,018
Hjärta	0,0094	0,012	0,017	0,025	0,044
Njurar	0,012	0,014	0,022	0,032	0,054
Lever	0,020	0,026	0,038	0,054	0,097

Lungor	0,0078	0,0099	0,015	0,023	0,041
Muskler	0,0033	0,0041	0,0060	0,0089	0,016
Matstrupe	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Äggstockar	0,0039	0,0050	0,072	0,011	0,018
Bukspottkörtel	0,013	0,016	0,023	0,034	0,053
Röd benmärg	0,023	0,025	0,040	0,071	0,14
Hud	0,0018	0,0021	0,0034	0,0055	0,010
Mjälte	0,15	0,21	0,31	0,48	0,85
Testiklar	0,0016	0,0021	0,0032	0,0051	0,0092
Tymus	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Sköldkörtel	0,0029	0,0037	0,0058	0,0093	0,017
Livmoder	0,0034	0,0043	0,0065	0,0097	0,016
Övriga organ	0,0034	0,0042	0,0063	0,0095	0,016
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062

Den effektiva dosen som uppkommer vid administrering av en maximal rekommenderad aktivitet på 200 MBq teknetium(^{99m}Tc)exametazim till en vuxen som väger 70 kg är cirka 2,2 mSv.

För en administrerad aktivitet på 200 MBq är den typiska stråldosen till målorganen, mjälten och röd benmärg, 30 mGy respektive 4,6 mGy.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Utöver användandet av aseptisk teknik ska normala försiktighetsåtgärder för hantering av radioaktivt material observeras, för att säkra sterilitet i innehållet i injektionsflaskan.

Försiktighetsåtgärder i samband med leukocytmärkning

Märkningsproceduren innebär hantering av blod och blodkomponenter från patienter, som potentiellt kan vara infekterad med patogener. För att förhindra kontaminering av användaren som utför märkningen ska vattentäta handskar användas under hela proceduren. Särskild försiktighet ska iakttas vid hantering av nålar.

Eftersom teknetium(^{99m}Tc)exametazim-märkta leukocyter återinjiceras till patienten måste märkningsproceduren ske under strikt aseptiska förhållanden. I detta syfte ska endast sterila reagenser och engångsartiklar av plast användas och användaren ska bära sterila handskar, mössa och munskydd. Vanligtvis genomförs leukocytmärkningen i ett dragskåp med laminärt flöde eller en cellisolator, installerade enligt gällande föreskrifter.

Samtidig märkning av leukocyter från flera patienter avrådes för att förhindra eventuell korskontaminering.

Märkning av leukocyter från olika patienter ska utföras på fysiskt åtskilda platser såvida inte slutna enheter används. Vid alla tidpunkter ska patientens blodprodukter kunna identifieras korrekt. Alla sprutor, rör och allt material som kommer i kontakt med patientens blodkomponenter ska tydligt märkas med patientens namn, streckkod och/eller färgkod.

Under märkningen av leukocyter med teknetium(^{99m}Tc)exametazim ska åtgärder vidtas som ser till att leukocyter inte skadas, eftersom detta skulle resultera i läckage av radioaktiviteten ur cellerna, vidhäftning av märkta leukocyter till vasculärt endotel (särskilt i lungornas mikrovaskulatur) samt sänkt rörlighet. För att undvika sönderfall av radiofarmaka och strålningsskada på märkta celler ska leukocyter märkta med teknetium(^{99m}Tc)exametazim återinjiceras snarast möjligt, senast 1 timme efter märkning.

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

Använd genomgående aseptisk teknik. Uppdragningar ska ske under aseptiska förhållanden. Desinficering av injektionsflaskornas gummipropp måste ske innan perforering. Lösningen ska dras upp genom gummiproppen med en steril engångsnål och steril engångsspruta som ska placeras i lämpligt strålskydd eller ett validerat automatiskt beredningssystem.

Om det kan ifrågasättas om injektionsflaskan är hel ska innehållet inte användas.

- (1) Placera injektionsflaskan i en skyddsbehållare och desinficera gummiproppen med den medföljande desinfektionsservetten.
- (2) Använd en 10 ml-spruta för att tillsätta 5 ml sterilt eluat från en teknetium (^{99m}Tc)-generator till den skyddade injektionsflaskan (se punkt a-f). Innan sprutan dras ur flaskan, dra upp 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 teknetium(^{99m}Tc)-märkning av leukocyter *in vitro*.
- (4) Fyll i den medföljande etiketten och fäst på injektionsflaskan.
- (5) Använd inom 60 minuter efter beredning. Kassera oanvänt material.

Obs!

- a) Rekonstituera med nyligen eluerat eluat från teknetium(^{99m}Tc)-generator för högsta radiokemiska renhet.
- b) Använd endast eluat som eluerades mindre än 2 timmar tidigare från en generator som redan har eluerats de föregående 24 timmarna.
- c) 0,37-2,2 GBq (10-60 mCi) teknetium(^{99m}Tc) kan tillsättas i injektionsflaskan.
- d) Före rekonstituering kan generatoreluatet justeras till korrekt radioaktiv koncentration (0,37-2,2 GBq i 5 ml) genom spädning med natriumklorid injektionsvätska, lösning.
- e) Perteknat som överensstämmer med specifikationerna som beskrivits i den amerikanska, brittiska och europeiska farmakopéernas Monografer för natriumperteknetat(^{99m}Tc) injektionsvätska, ska användas.
- f) Den beredda injektionsvätskan/märkningssubstanten har ett pH-värde på 7,0-10.

Förfaringssätt för separering av leukocyter och efterföljande märkning med Exametazim Radiopharmacy Laboratory *in vitro*:

Använd genomgående aseptisk teknik.

- (1) Dra upp 9 ml ACD-lösning (*acid-citrate-dextrose*) (se punkt a) i var och en av de två 60 ml icke-hepariniserade plastsprutorna.
- (2) Dra upp 51 ml av patientens blod i vardera spruta med hjälp av ett infusionsaggregat med 19G fjärilskanyl. Tillslut sprutorna med sterila proppar.
- (3) Dispensera 2 ml sedimenteringsmedel (se punkt b) vardera till de fem centrifugbehållarna eller -rören.
- (4) Dispensera 20 ml blod till vart och ett av centrifugrören innehållande sedimentationsmedel, utan att sätta kanyler på sprutorna. Dispensera återstående 20 ml blod i ett rör utan sedimentationsmedel. För att undvika bubblor och skumbildning, låt blodet rinna försiktigt utmed rören sidor.
- (5) Blanda blodet och sedimentationsmedlet genom att försiktigt vända röret upp och ner. Avlägsna centrifugrörets lock och ta sönder bubblorna på ovansidan med en steril kanyl. Sätt på locket igen och låt rören stå i 30-60 minuter så att erytrocytsedimenteringen kan ske. Sedimenteringstiden beror på patientens tillstånd. Som en riktlinje ska denna 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 sedimentationsmedel vid 2000 g i 10 minuter. Detta ger en övre fas med cellfri plasma (CFP) innehållande ACD. Detta förvaras vid rumstemperatur för att senare användas vid märkning och återinjicering.
- (7) När de röda blodkropparna har sedimenterat (se punkt 5) dra försiktigt upp 15 ml av den grumliga, halmfärgade övre fasen och för över till rena centrifugrör. Undvik att få med

sedimenterade erythrocyter. Den övre fasen är leukocyt- och trombocytrik plasma (LRTRP). Använd inte kanyler på sprutorna då dessa kan orsaka onödig cellskada.

- (8) Centrifugera LRTRP vid 150 g i 5 minuter för att få en övre fas, trombocytrik plasma (TRP) och en pellet med "blandade" leukocyter.
- (9) Överför så mycket TRP som möjligt till sterila centrifugrör. Centrifugera på nytt vid 2000 g i 10 minuter för att få ytterligare en övre fas av cellfri plasma (CFP) som innehåller sedimenteringsämne. Detta används till att tvätta cellerna efter märkning.
- (10) Lossa under tiden den undre fasen med "blandade" leukocyter genom att mycket lätt knacka och snurra på centrifugrören. 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 punkt 6) och snurra *försiktigt* för att resuspendera.
- (11) Rekonstituera innehållet i en injektionsflaska med Exametazim Radiopharmacy Laboratory med 5 ml teknetium(^{99m}Tc)generatoreluat innehållande cirka 500 MBq 13,5 mCi ^{99m}TcO₄ (enligt ovanstående förfaringsätt).
- (12) Omedelbart därefter, tillsätt 4 ml av teknetium(^{99m}Tc)exametasimlösningen till de "blandade" leukocyterna i CFP (från punkt 10).
- (13) Snurra *försiktigt* för att blanda och inkubera i 10 minuter i rumstemperatur.
- (14) Vid behov, läs 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 CFP innehållande sedimentationsmedel (från punkt 9) till cellerna för att avbryta märkning. Vända rören försiktigt upp och ner för blandning.
- (16) Centrifugera vid 150 g i 5 minuter.
- (17) Avlägsna och behåll hela den övre fasen.

Det är mycket viktigt att hela den övre fasen som innehåller obundet teknetium(^{99m}Tc)exametazim avlägsnas på detta stadium. Detta görs bäst med en spruta med en grov (19G) kanyl.

- (18) Suspendera försiktigt den teknetium(^{99m}Tc)-märkta blandade leukocytberedningen i 5-10 ml CFP innehållande ACD från punkt 6. Roter försiktigt för att blanda.
- (19) Mät radioaktiviteten i cellerna och i den övre fasen från punkt 17. Beräkna märkningseffektiviteten (LE) som definieras som cellaktiviteten som procent av summan av aktiviteten i cellerna och aktiviteten i den övre fasen. Märkningseffektivitet beror på patientens leukocytvärde och varierar beroende på den initiala volymen på blodprovet. Genom att använda volymerna från punkt 2 kan en LE på cirka 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 propp. Mät radioaktiviteten.
- (21) Märkta celler är nu klara för återinjicering. Detta ska göras utan dröjsmål.

Obs!

- a) ACD-lösning ska beredas på följande sätt:

NIH formel A. Till 1 liter, tillsätt 22 g trinitriumcitrat, 8 g citronsyra, 22,4 g dextros och 1 liter vatten för injektionsvätskor. 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) 6 % hydroxietylsterkelse ska beredas under aseptiska förhållanden. Produkten kan köpas som färdig beredning. Produkten ska förvaras enligt tillverkarens rekommendationer och endast användas fram till utgångsdatum.

Kvalitetskontroll

1. Mätning av radiokemisk renhet för Exametazim Radiopharmacy Laboratory (metod I)

Metod I.

Mätning av radiokemisk renhet

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

5 µl av injektionsvätskan appliceras med kanyl cirka 2,5 cm från kortsidan av två ITLC/SG-remsor (2,5 cm × 20 cm). Remsorna placeras sedan omedelbart i två kromatografikärl, det ena med butan-2-on och det andra med 0,9 % natriumkloridlösning (1 cm djup, nyberedd lösning). Efter 15 cm eluering tas remorna ur kärnen och lösningsfronterna märks ut. Låt remorna torka och mät aktiviteten med hjälp av lämplig utrustning.

Tolkning av kromatogram

System 1 (ITLC: butan-2-on (MEK, metyl-etyl-keton))

Sekundärt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex och reducerat hydrolyserat teknetium stannar i utgångsläget på nedersta delen av remsan.

Lipofilt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex och perteknat vandrar till Rf 0,8-1,0.

System 2 (ITLC: 0,9 % natriumklorid)

Lipofilt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex, sekundärt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex och reducerat hydrolyserat teknetium (^{99m}Tc) stannar i utgångsläget.

Perteknat vandrar till Rf 0,8-1,0.

(1) Beräkna andelen aktivitet från sekundärt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex plus reducerat hydrolyserat teknetium(^{99m}Tc) från system 1 (A %). Beräkna andelen aktivitet från perteknat från system 2 (B %).

(2) Den radiokemiska renhetgraden (som procentandel lipofilt teknetium(^{99m}Tc)exametazimkomplex) beräknas enligt:

$100 - (A \% + B \%)$ där

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

B % representerar andelen perteknat.

En radiokemisk renhetsgrad på minst 80 % kan förväntas under förutsättning att testproverna tagits och analyserats inom 60 minuter efter beredning.