

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exametazime Radiopharmacy Laboratory 0,5 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 500 microgram exametazime

De radionuclide is geen onderdeel van de set.

Hulpstof met bekend effect:

natrium 0,52 mg/flacon

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst hulpstoffen.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat

Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit middel is uitsluitend bedoeld voor diagnostisch gebruik. Dit middel is geïndiceerd voor volwassenen en ouderen. Voor pediatrische patiënten zie rubriek 4.2.

Na isotopische markering met natriumpertechneetaatoplossing (^{99m}Tc), is de verkregen oplossing van technetium (^{99m}Tc)-exametazime geïndiceerd voor:

Neurologie

Technetium (^{99m}Tc)-exametazime is geïndiceerd voor gebruik bij één fotonemissietomografie (SPECT).

Bij SPECT van hersenperfusie is het diagnostische doel de detectie van afwijkingen van regionale cerebrale bloeddorstrooming. De volgende indicaties zijn voldoende gedocumenteerd:

- evaluatie van patiënten met cerebrovasculaire aandoeningen (specifiek acute beroerte, chronische ischemie en transiënte ischemische attaque)
- pre-operatieve lateralisatie en lokalisatie van epileptogene haarden.
- evaluatie van patiënten met vermoedelijke dementie (specifiek de ziekte van Alzheimer en frontotemporale dementie)
- evaluatie van patiënten met migraine
- hulptechniek bij de diagnose van hersendood

Besmettelijke of ontstekingsziekten

Bij besmettelijke of ontstekingsziekten is de diagnose gericht op weefsel of structuren waarin gemarkeerde leukocyten worden vastgehouden.

Bij besmettelijke of ontstekingsziekten zijn de volgende indicaties voldoende gedocumenteerd:

- lokalisatie van abnormale haarden als geleide voor de etiologische diagnose bij koorts van onbekende herkomst
- diagnose van infectie bij vermoedelijke osteomyelitis (met of zonder implantaten) en vermoedelijke infectie van heup- of knieprothese.
- detectie van uitbreiding van ontstekingen bij inflammatoire darmziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

Het gesuggereerde activiteitsbereik voor intraveneuze toediening aan een volwassen patiënt van gemiddeld gewicht (70 kg) is voor:

- SPECT van hersenperfusie: 350-500 MBq
- scintigrafie van gemarkeerde leukocyten: 200-500 MBq

Nier/leverfunctiestoornissen

Bij nier- of leverfunctiestoornissen kan de blootstelling aan ioniserende straling worden verhoogd. Dit moet worden ingecalculeerd bij de berekening van de toe te dienen activiteit.

Pediatische patiënten

Het gebruik bij kinderen en tieners moet zorgvuldig worden overwogen op basis van de klinische behoefte en de bepaling van de risico/batenverhouding in deze patiëntengroep. Veiligheid en werkzaamheid bij pediatische patiënten zijn nog niet volledig vastgesteld. Alternatieve technieken waarbij geen ioniserende straling is betrokken, dienen vooral te worden overwogen.

De aan kinderen en tieners toe te dienen activiteit kan worden berekend overeenkomstig de aanbevelingen op de pediatische doseringskaart van de Europese Associatie van Nucleaire Geneeskunde (EANM); de aan kinderen en tieners toegediende activiteit kan worden berekend door een uitgangsactiviteit (voor de berekening) te vermenigvuldigen met de gewichtsafhankelijke vermenigvuldigingsfactoren in de tabel hieronder.

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

De uitgangsactiviteit is 51,8 MBq voor SPECT van hersenperfusie, en de minimumactiviteit is 100 MBq.

Voor scintigrafie van gemarkeerde leukocyten is de uitgangsactiviteit 35 MBq en de minimumactiviteit 40 MBq.

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

Toedieningsweg

- SPECT van hersenperfusie: intraveneus gebruik. Het radiofarmaceutische product moet niet minder dan 10 min maar uiterlijk 60 min na de bereiding van de radioligand worden geïnjecteerd.

- voor scintigrafie van gemarkeerde leukocyten: Leukocyten worden in vitro gemarkeerd en daarna zijn de gemarkeerde leukocyten bedoeld voor intraveneus gebruik.

Wegens de potentiële weefselbeschadiging moet extravasale injectie van dit radioactieve product beslist worden vermeden. Voor multidosis gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het medische product

Dit medische product moet vóór toediening aan de patiënt worden bereid. U vindt instructies over de bereiding en controle van de radiochemische zuiverheid van het medische product voorafgaand aan de toediening in rubriek 12.

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldopname

SPECT van hersenperfusie

Voor een optimale beeldkwaliteit dient u na de injectie 30-90 minuten te wachten voordat u gaat scannen. Afhankelijk van het scan-apparaat is de gebruikelijke scantijd voor camera's met drie koppen ongeveer 20–25 min (bijvoorbeeld 120 projecties, 40 projecties per kop, 20–25 s/projectie); voor camera's met twee koppen ligt dit dichterbij 30 min (bijvoorbeeld 120 projecties, 60 projecties per kop, 30 s/projectie). Het scannen moet binnen 4 uur na de injectie zijn voltooid.

Scintigrafie van gemarkeerde leukocyten

Meestal wordt de voorkeur gegeven aan een gammacamera met groot gezichtsveld en een energiezuinige hoge-resolutie collimator.

Vroeg scannen van het bekken en buik is essentieel (darmactiviteit wordt bij 20%–30% van de kinderen gezien na 1 uur en bij 2%–6% van de volwassenen 3–4 uur na de injectie). Beelden van de

Iedematen moeten na 4–8 uur worden gemaakt voor een 10 min/weergave en na 16–24 uur voor minstens 15 min/weergave (vooral bij osteomyelitis).

SPECT-beelden van borst, buik/bekken of wervelkolom kunnen behulpzaam zijn.

4.3 Contra-indicaties

Hypergevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1 of voor een van de componenten van het gemarkeerde radiofarmaceutische product.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel voor overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties

Indien overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het medische product onmiddellijk worden gestopt en indien nodig moet dan een intraveneuze behandeling worden geïnitieerd. Om in noodgevallen onmiddellijke actie mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke medische producten en apparatuur zoals een endotracheale tube en een beademingsapparaat onmiddellijk beschikbaar zijn.

Persoonlijke rechtvaardiging risico/baten

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd zijn door de mate waarin deze waarschijnlijk baat bij de procedure heeft. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs voor het verkrijgen van de noodzakelijke diagnostische informatie.

Nier- of leverfunctiestoornissen

Zorgvuldige overweging van de risico/batenverhouding bij deze patiënten is noodzakelijk omdat een grotere blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrische patiënten

U vindt informatie over het gebruik bij pediatrie patiënten in rubriek 4.2.

Zorgvuldige overweging van de indicatie is vereist omdat de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt moet goed gehydrateerd zijn voordat het onderzoek begint, en moet worden aangemoedigd om de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk naar het toilet te gaan om de straling te verlagen.

SPECT van hersenperfusie

Patiënten zouden echt vóór het scannen sterk stimulerende stoffen moeten vermijden (zoals cafeïne, cola en energiedrankjes) evenals alcohol, roken en middelen waarvan bekend is dat zij invloed hebben op de bloeddorstrooming in de hersenen.

Na de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen moet tijdens de eerste uren na de injectie worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen

Dit medische product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, d.w.z het bevat feitelijk geen natrium.

Afhankelijk van het tijdstip waarop u de injectie toedient, kan de hoeveelheid aan de patiënt toegediende natrium in sommige gevallen meer zijn dan 1 mmol. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten op een zoutarm dieet.

Het preparaat dat niet bereid is met natrium ^{99m}Tc-pertechnetaat, mag niet aan patiënten worden toegediend.

Her-injectie van uitsluitend met Exametazime Radiopharmacy Laboratory gemarkeerde leukocyten

Bij het bereiden van met technetium (^{99m}Tc) gemarkeerde leukocyten, is het essentieel dat de cellen, voordat zij opnieuw bij de patiënt worden geïnjecteerd, schoongespoeld zijn en geen sedimentatie bevatten omdat de materialen die bij celseparatie worden gebruikt mogelijk overgevoelighedsreacties veroorzaken.

Het manipuleren van menselijke cellen (het markeren van leucocyten) houdt het risico in van potentiële overdracht van infecties (HBV, HIV enz).

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot milieurisico's, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere medische producten en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd en er zijn tot op heden geen interacties met geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer toediening van radiofarmaceutische producten aan een vruchtbare vrouw is voorgenomen, is het belangrijk om vast te stellen of zij wel of niet zwanger is. Er moet van worden uitgegaan dat elke vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen zwanger is, tenzij anders is aangetoond. Indien u twijfelt over haar potentiële zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, of de menstruatie erg onregelmatig is enz.), dienen (indien mogelijk) alternatieve technieken aan de patiënt te worden aangeboden, waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling.

Zwangerschap

Wanneer een radionuclide procedure wordt uitgevoerd bij een zwangere vrouw, wordt ook de foetus aan een bestralingsdosis blootgesteld. Daarom mogen er tijdens de zwangerschap alleen essentiële onderzoeken worden uitgevoerd, wanneer de waarschijnlijke baten veel groter zijn dan het risico voor de moeder en foetus.

Borstvoeding

Voor het toedienen van radiofarmaceutische producten aan een moeder die borstvoeding geeft, moet worden overwogen of het mogelijk is om de toediening van radionuclide aan de moeder uit te stellen tot wanneer zij met de borstvoeding is gestopt; en moet worden overwogen wat de meest geschikte radiofarmaceutische optie is, rekening houdend met de afscheiding van activiteit in de moedermelk. Indien de toediening als noodzakelijk wordt beschouwd, moet de borstvoeding 12 uur worden onderbroken en moet de afgekolfde melk worden weggeworpen. De borstvoeding kan hervat worden wanneer het niveau in de melk voor het kind niet leidt tot een bestralingsdosis van meer dan 1mSv. Nauw contact met zuigelingen moet in die periode worden beperkt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken van de vruchtbaarheid uitgevoerd.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd van het effect op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); $< 1/10$, soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen Onbekend	Overgevoeligheid inclusief uitslag, erytheem, urticaria, angio-oedeem, pruritus
Uitsluitend opnieuw geïnjecteerde gemarkeerde leukocyten Onbekend	Overgevoeligheid inclusief uitslag, erytheem, urticaria, angio-oedeem, pruritus, anafylactoïde reactie of anafylactoïde shock
Aandoeningen van het zenuwstelsel Onbekend	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie
Vaataandoeningen Onbekend	Opvliegers
Maag-/darmstoornissen Onbekend	Misselijkheid, braken
Algemene stoornissen en aandoeningen toedieningsplaats Onbekend	Asthenische aandoeningen (zoals malaise, vermoeidheid)

Overige stoornissen

Blootstelling aan ioniserende straling is gekoppeld aan de inductie van kanker en een potentieel voor de ontwikkeling van erfelijke afwijkingen.

Aangezien de effectieve dosis 4,7 mSv is wanneer de maximaal aanbevolen activiteit van 500 MBq wordt toegediend, is het naar verwachting zeer onwaarschijnlijk dat deze ongunstige bijwerkingen optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een overdosis straling met technetium (^{99m}Tc)-exametazime, moet de bij de patiënt geabsorbeerde dosis waar mogelijk worden verlaagd door de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam te versnellen door frequente mictie en defecatie. Het kan hierbij nuttig zijn om te schatten welke effectieve dosis werd toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostische radiofarmaceutische producten, technetium (^{99m}Tc)-bestanddelen, ATC-code: V09AA01 en V09HA02.

Farmacodynamische effecten

Bij de chemische concentraties die worden gebruikt voor diagnostische onderzoeken, schijnt de technetium (^{99m}Tc)-exametazimeoplossing geen farmacodynamische activiteit te bezitten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

SPECT van hersenperfusie

Distributie

Het technetium (^{99m}Tc)-complex van de werkzame stof is niet geladen, lipofiel en het moleculegewicht is zo laag dat het de bloed/hersenbarrière passeert.

Het verdwijnt na de intraveneuze injectie weer snel uit het bloed.

Orgaanopname

Maximaal 3,5-7,0% van de geïnjecteerde dosis wordt binnen één minuut na de injectie in de hersenen opgenomen.

Tot 15% van de cerebrale activiteit verdwijnt 2 minuten na de injectie uit de hersenen en daarna is er weinig verlies van activiteit gedurende de volgende 24 uur, behalve door fysieke desintegratie van het technetium (^{99m}Tc).

De activiteit die niet met de hersenen is geassocieerd, wordt door het gehele lichaam gedistribueerd, in het bijzonder naar de spieren en weke delen.

Eliminatie

Ongeveer 20% van de geïnjecteerde dosis wordt onmiddellijk na de injectie door de lever verwijderd en hepatobiliair uitgescheiden.

Ongeveer 40% van de geïnjecteerde dosis wordt in de loop van de eerste 48 uur na de injectie via de nieren en urine uitgescheiden, resulterend in een afname in het algemene spierweefsel en de weke delen.

Scintigrafie van gemarkeerde leukocyten

Met technetium (^{99m}Tc) gemarkeerde leukocyten worden gedistribueerd tussen de marginale pools van de lever (binnen 5 minuten) en milt (binnen ongeveer 40 minuten) en de circulerende pool (deze vertegenwoordigt ongeveer 50% van de leukocyten-pool). Ongeveer 37% van de met de cel geassocieerde technetium (^{99m}Tc) is 40 minuten na de injectie recupereerbaar uit de circulerende pool. De technetium (^{99m}Tc)-activiteit wordt langzaam uit de cellen geëluëerd en wordt gedeeltelijk uitgescheiden door de nieren en gedeeltelijk via de lever naar de galblaas.

Hierdoor worden in de ingewanden stijgende hoeveelheden activiteit gezien.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologische onderzoeken met muizen hebben aangetoond dat bij een eenmalige intraveneuze injectie van 2,5 mg/kg geen overlijdensgevallen of pathologische wijzigingen werden waargenomen. Veiligheidsfactor voor de mens 1750.

Toxicologische onderzoeken met muizen hebben aangetoond dat bij een eenmalige intraveneuze injectie van 0,15 mg/kg geen overlijdensgevallen of pathologische wijzigingen werden waargenomen. Veiligheidsfactor voor de mens 105.

Er zijn geen aanvullende preklinische veiligheidsgegevens die relevant zijn voor de voorschrijvend arts bij het herkennen van het veiligheidsprofiel van het product dat wordt gebruikt voor de toegestane indicaties.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

tinchloridedihydraat

tetranatriumpyrofosfaatdecahydraat

stikstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

1 jaar.

Na isotopische markering: 60 minuten

Na isotopische markering bewaren beneden 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij het bewaren

Bewaren bij 2–8 °C.

Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het isotopische gemarkeerde medische product, zie rubriek 6.3.

Radiofarmaceutische producten worden bewaard conform de nationale verordening inzake radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt geleverd in een transparante, kleurloze borosilicaatglazen flacon van 8 ml, type I Ph.Eur, afgesloten met een chlorobutylrubberen sluiting en afgedicht met een aluminium verzegeling met een groene flip-off dop.

1 verpakking bevat 3 multi-dosis flacons

1 verpakking bevat 6 multi-dosis flacons

Proefpakket: 1 multi-dosis flacon

Bundelverpakking van 2 verpakkingen van 6 multi-dosisflacons

Bundelverpakking van 4 verpakkingen van 6 multi-dosisflacons

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Radiofarmaceutische producten moeten worden ontvangen, gebruikt en beheerd door bevoegde personen in daarvoor bedoelde klinische instellingen. Ontvangst, opslag, gebruik, transport en afvoer hiervan zijn onderworpen aan de voorschriften en/of desbetreffende personen met een vergunning van de bevoegde officiële instantie.

Radiofarmaceutische producten moeten worden bereid op een wijze die voldoet aan de vereisten voor zowel de bestralingsveiligheid als de farmaceutische kwaliteit. De toepasselijke aseptische voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

De inhoud van de flacon is bedoeld voor gebruik bij de bereiding van technetium (^{99m}Tc)-exametazime en mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend zonder dat deze eerst de voorbereidingsprocedure heeft ondergaan.

U vindt instructies over de bereiding van het medische product voorafgaand aan de toediening in rubriek 12.

Indien op enig moment tijdens de bereiding van dit product de integriteit van deze flacon wordt aangetast, dan mag deze niet worden gebruikt.

De inhoud van de kit is vóór de bereiding niet radioactief. Nadat de *natriumpertechnetaat* (^{99m}Tc)-infectie, Ph. Eur. is toegevoegd, moet echter adequate afscherming van het definitieve preparaat in stand worden gehouden.

De toediening van radiofarmaceutische producten creëert voor anderen het risico van uitwendige straling of verontreiniging door gemorste urine, braken enz. Er moeten daarom conform de nationale voorschriften voorzorgsmaatregelen worden genomen ter bescherming tegen de straling.

De toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico van verontreiniging van het medische product en straling voor de laboranten tot een minimum beperkt blijft. Adequate afscherming is verplicht.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden afgevoerd overeenkomstig de nationale voorschriften.

7. HOUDER VAN VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Radiopharmacy Laboratory Ltd
Budaörs Industrial and Technology Park
Gyár st. 2
2040 Budaörs,
Hongarije
tel: +36-23-886-950, 886-951
fax: +36-23-886-955
e-mail: info@radiopharmacylab.hu

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

RVG 127837

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

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

SPECT van hersenperfusie

De hieronder vermelde gegevens zijn van ICRP 80:

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende activiteitseenheid (mGy/MBq)					
	Vol-wassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar	Pas-geboren
Bijnieren	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024	0,066

Blaas	0,023	0,028	0,033	0,033	0,056	0,15
Botoppervlakken	0,0051	0,0064	0,0094	0,014	0,024	0,073
Hersenen	0,0068	0,011	0,016	0,021	0,037	0,084
Borst	0,00206	0,0024	0,0037	0,0056	0,0095	0,034
Galblaas	0,018	0,021	0,028	0,048	0,14	0,32
Maag/darmkanaal						
Maag	0,0064	0,0085	0,012	0,019	0,036	0,14
Dunne darm	0,012	0,015	0,024	0,036	0,065	0,21
Dikke darm	0,017	0,022	0,035	0,055	0,1	0,29
Bovenste deel dikke darm	0,018	0,024	0,038	0,06	0,11	0,31
Onderste deel dikke darm	0,015	0,019	0,031	0,048	0,09	0,27
Hart	0,0037	0,0047	0,0067	0,0097	0,016	0,05
Nieren	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
Longen	0,011	0,016	0,022	0,034	0,063	0,17
Spiersen	0,0028	0,0035	0,005	0,0073	0,013	0,045
Slokdarm	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Ovaria	0,0066	0,0083	0,012	0,017	0,027	0,081
Alvleesklier	0,0051	0,0065	0,0097	0,014	0,023	0,069
Rood merg	0,0034	0,0041	0,0059	0,008	0,014	0,042
Huid	0,0016	0,0019	0,0029	0,0045	0,0083	0,032
Milt	0,0043	0,0054	0,0082	0,012	0,02	0,059
Testikels	0,0024	0,003	0,0044	0,0061	0,011	0,039
Thymus	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Schildklier	0,026	0,042	0,063	0,14	0,26	0,37
Baarmoeder	0,0066	0,0081	0,012	0,015	0,025	0,075
Overige organen	0,0032	0,004	0,006	0,0092	0,017	0,053
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0093	0,011	0,017	0,027	0,049	0,12

De effectieve dosis is 4,7 mSv/500 MBq (persoon van 70 kg).

De effectieve dosis die resulteert uit de toediening van een maximaal aanbevolen activiteit van 500 MBq technetium (^{99m}Tc)-exametazime voor een volwassene die 70 kg weegt, is ongeveer 4,7 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 500 MBq is de gebruikelijke op de hersenen gerichte bestralingsdosis 3,4 mGy en de gebruikelijke bestralingsdosis voor de cruciale organen nieren en schildklier is respectievelijk 34 mGy en 13 mGy.

Scintigrafie van gemarkeerde leukocyten

De hieronder vermelde gegevens zijn van ICRP 80:

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende activiteitseenheid (mGy/MBq)				
	Vol-wassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,010	0,012	0,018	0,026	0,043
Blaas	0,0026	0,0035	0,0052	0,0078	0,014
Botoppervlakken	0,016	0,021	0,034	0,061	0,15
Hersenen	0,0023	0,0029	0,0044	0,0070	0,013
Borst	0,0024	0,0029	0,0049	0,076	0,013
Galblaas	0,0084	0,010	0,016	0,025	0,036
Maag/darmkanaal					
Maag	0,0081	0,0096	0,014	0,020	0,032
Dunne darm	0,0046	0,0057	0,0087	0,013	0,021

Dikke darm	0,0043	0,0054	0,0084	0,012	0,021
Bovenste deel dikke darm	0,0047	0,0059	0,0093	0,014	0,023
Onderste deel dikke darm	0,0037	0,0048	0,0073	0,010	0,018
Hart	0,0094	0,012	0,017	0,025	0,044
Nieren	0,012	0,014	0,022	0,032	0,054
Lever	0,020	0,026	0,038	0,054	0,097
Longen	0,0078	0,0099	0,015	0,023	0,041
Spieren	0,0033	0,0041	0,0060	0,0089	0,016
Slok darm	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Ovaria	0,0039	0,0050	0,072	0,011	0,018
Alvleesklier	0,013	0,016	0,023	0,034	0,053
Rood merg	0,023	0,025	0,040	0,071	0,14
Huid	0,0018	0,0021	0,0034	0,0055	0,010
Milt	0,15	0,21	0,31	0,48	0,85
Testikels	0,0016	0,0021	0,0032	0,0051	0,0092
Thymus	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Schildklier	0,0029	0,0037	0,0058	0,0093	0,017
Baarmoeder	0,0034	0,0043	0,0065	0,0097	0,016
Overige organen	0,0034	0,0042	0,0063	0,0095	0,016
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062

De effectieve dosis die resulteert uit de toediening van een maximaal aanbevolen activiteit van 200 MBq technetium (^{99m}Tc)-exametazime voor een volwassene die 70 kg weegt, is ongeveer 2,2 mSv. Voor een toegediende activiteit van 200-500 MBq is de gebruikelijke bestralingsdosis voor de cruciale organen milt en rode merg respectievelijk 30 mGy en 4,6 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

De normale voorzorgsmaatregelen voor het hanteren van radioactieve materialen moeten in acht worden genomen en er moet een aseptische techniek worden gebruikt zodat de flaconinhoud steriel blijft.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot de isotopische markering van leukocyten

Tijdens de markeringsprocedure moeten bloed en bloedbestanddelen van de patiënt worden gehanteerd en deze kan potentieel met pathogenen geïnfecteerd zijn. Ter voorkoming van besmetting van de laborant die de markering uitvoert, dient deze tijdens de gehele procedure waterdichte handschoenen te dragen. Speciale voorzorgen moeten worden genomen bij het hanteren van naalden. Omdat met technetium (^{99m}Tc)-exametazime gemarkeerde leukocyten opnieuw bij de patiënt moeten worden geïnjecteerd, moeten bij de markeringsprocedure strikt aseptische voorwaarden in acht genomen worden. Voor dit doel mogen uitsluitend steriele reagentia en wegwerpartikelen van plastic worden gebruikt, en moet men steriele handschoenen dragen met een steriel kapje en masker. Meestal wordt de markering van leukocyten uitgevoerd in een laminaire afzuigkast of een cel-isolator, geïnstalleerd conform de in uw land geldende voorschriften.

Gelijktijdige markering van leukocyten van meerdere patiënten wordt afgeraden ter preventie van mogelijke kruisbesmetting.

De markering van leukocyten van verschillende patiënten moet op fysiek van elkaar gescheiden plaatsen plaatsvinden tenzij gesloten hulpmiddelen worden gebruikt. Te allen tijde moet een goede identificatie van de bloedproducten van de patiënt gewaarborgd zijn. Alle spuiten, buisjes en materialen die in contact komen met de bloedbestanddelen van de patiënt moeten duidelijk zijn gemarkeerd met de naam van de patiënt, een barcode en/of kleurcode.

Tijdens de markering van leukocyten met technetium (^{99m}Tc)-exametazime dient voorzichtigheid betracht te worden zodat de leukocyten niet beschadigd raken, aangezien dit ertoe zou leiden dat de radioactiviteit uit de cellen lekt, dat gemarkeerde leukocyten zich aan het vasculaire endothelieel

hechten (vooral in de microvasculatuur van de longen) en dat de motiliteit verloren gaat. Om aantasting van het radiofarmaceutische product en stralingsschade aan de gemarkeerde cellen te vermijden, moeten met technetium (^{99m}Tc)-exametazime gemarkeerde leukocyten zo spoedig mogelijk worden geïnjecteerd, maar uiterlijk 1 uur na de markering.

Procedure voor bereiding van technetium (^{99m}Tc)-exametazime voor intraveneuze injectie of *in vitro* leukocytenmarkering:

Werk aseptisch tijdens de hele procedure. Ook het optrekken uit de flacon moet aseptisch uitgevoerd worden. De flacons mogen pas worden geopend nadat de stop is gedesinfecteerd; de oplossing moet via de stop worden opgetrokken met behulp van een doseringsspuit voor eenmalig gebruik die voorzien is van de juiste bescherming en een steriele wegwerpsnaald, of met gebruikmaking van een toegestaan automatisch applicatiesysteem.

Indien de integriteit van deze flacon wordt aangetast, mag het product niet worden gebruikt.

- (1) Plaats de flacon in een afschermd container en neem de sluiting af met de meegeleverde desinfecterende tissue.
- (2) Gebruik een 10 ml spuit om in de afgeschermd flacon 5 ml steriel eluaat van een technetium (^{99m}Tc)-generator te injecteren (zie opmerking a - f). Voordat u de spuit uit de flacon terugtrekt, trekt u 5 ml gas uit de ruimte boven de oplossing om de druk in de flacon te normaliseren. Schud de afgeschermd flacon 10 seconden om ervoor te zorgen dat het poeder volledig oplost.
- (3) Analyseer de totale activiteit en bereken het volume dat zal worden geïnjecteerd of dat wordt gebruikt voor *in vitro* leukocytenmarkering met technetium (^{99m}Tc).
- (4) Vul de meegeleverde sticker in en plak deze op de flacon.
- (5) Gebruik binnen maximaal 60 minuten na bereiding. Werp al het ongebruikte materiaal weg.

Opmerkingen :

- a) Voor de grootste radiochemische zuiverheid bereidt u het preparaat met vers geëluëerd technetium (^{99m}Tc)-generator eluaat.
- b) Gebruik alleen eluaat dat minder dan 2 uur tevoren is geëluëerd uit een generator die minder dan 24 uur geleden is geëluëerd.
- c) U kunt 0,37-2,2 GBq (10-60 mCi) technetium (^{99m}Tc) aan de flacon toevoegen.
- d) Voor de bereiding kan het generator eluaat worden aangepast tot de juiste radioactieve concentratie (0,37-2,2 GBq in 5 ml) door verdunning met natriumchloride voor injectie.
- e) U dient pertechneetaat te gebruiken dat voldoet aan de specificaties die zijn voorgeschreven door de USP en BP/Ph.Eur. monografen inzake natriumpertechneetaat (^{99m}Tc)-injectie.
- f) De pH van de bereide injectie/het bereide markeringsmiddel ligt tussen 7,0-10.

Procedure voor separatie van leukocyten en de daaropvolgende *in vitro* markering met ^{99m}Tc -Exametazime Radiopharmacy Laboratory:

Werk aseptisch tijdens de hele procedure.

- 1) Trek 9 ml zuur-citraat-dextrose (ACD) (zie opmerking a) op in elk van twee plastic niet-gehepariniseerde spuiten van 60 ml.
- 2) Trek 51 ml bloed van de patiënt op in elke spuit; gebruik daarvoor een 19G infuusset met vleugelnaald. Sluit de spuiten af met een steriele beveiliging.
- 3) Voeg 2 ml sedimentatiemiddel (zie opmerking b) in elk van 5 universele containers of buisjes.
- 4) Zonder een naald aan de spuiten te bevestigen voegt u 20 ml bloed toe aan elk van de 5 universele buisjes met sedimentatiemiddel. Doe de resterende 20 ml bloed in een buisje zonder sedimentatiemiddel.

Om luchtballen en schuim te voorkomen, laat u het bloed voorzichtig langs de zijkanten van de buisjes lopen.

- 5) Meng het bloed en het sedimentatiemiddel door het buisje één keer voorzichtig rond te draaien. Verwijder de dop van het universele buisje en prik de aan de bovenkant gevormde bel met een steriele naald door. Doe de dop er weer op en laat de buisjes 30-60 minuten staan zodat de sedimentatie van de erythrocyten kan plaatsvinden.

- De benodigde tijd voor de sedimentatie van erythrocyten is afhankelijk van de toestand van de patiënt. Als richtlijn dient dit gestopt te worden wanneer het bloed zodanig is gesedimenteerd dat ongeveer het halve volume uit gesedimenteerde rode cellen bestaat.
- 6) Intussen centrifugeert u het buisje met 20 ml bloed zonder sedimentatiemiddel 10 minuten bij 2000 g. Dit produceert bovendrijvend celloos plasma met ACD dat bij kamertemperatuur wordt bewaard voor gebruik als middel voor celmarkering en herinjectie.
 - 7) Wanneer voldoende rode-celsedimentatie heeft plaatsgevonden (zie (5)), brengt u voorzichtig 15 ml aliquots van het troebele strokleurige supernatant over in schone universele buisjes. Wees voorzichtig zodat u geen gesedimenteerde erythrocyten mee optrekt. Het supernatant is plasma dat rijk is aan leukocyten en trombocyten (LRPRP). Gebruik geen naalden op de monsterspuiten zodat onnodige celschade wordt vermeden.
 - 8) Centrifugeer het LRPRP 5 minuten bij 150 g om supernatant trombocytenrijk plasma (PRP) te produceren plus een bolletje "gemengde" leukocyten.
 - 9) Breng zo veel mogelijk PRP over in schone universele buisjes en centrifugeer dit 10 minuten verder bij 2000 g om meer supernatant CFP-bevattend sedimentatiemiddel te krijgen. Dit wordt later gebruikt om de cellen na de markering te spoelen.
 - 10) Maak intussen de bolletjes "gemengde" leukocyten los door *heel* zachtjes tegen de universele buisjes te tikken en ze rond te draaien. Doe alle cellen met een spuit zonder eraan bevestigde naald in één buisje bij elkaar, en voeg met dezelfde spuit 1ml celloos plasma met ACD toe (uit stap 6); draai *voorzichtig* rond tot de inhoud weer gesuspendeerd is.
 - 11) Bereid een flacon Exametazim Radiopharmacy Laboratory met 5 ml technetium (^{99m}Tc)-generatorelmaat dat ongeveer 500 MBq (13,5 mCi) van $^{99m}\text{TcO}_4^-$ bevat (met behulp van de hierboven beschreven procedure).
 - 12) *Voeg onmiddellijk* na de bereiding 4 ml van de resulterende technetium (^{99m}Tc)-exametazimeoplossing toe aan de "gemengde" leukocyten in CFP (uit stap 10).
 - 13) *Draai het buisje voorzichtig* rond om alles te mengen en incubeer dan 10 minuten bij kamertemperatuur.
 - 14) Breng desgewenst onmiddellijk iets van het mengsel aan op de chromatografiestrips voor de bepaling van de radiochemische zuiverheid van het technetium (^{99m}Tc)-exametazime; zie ommezijde voor de instructies.
 - 15) Na voltooiing van de incubatie voegt u *voorzichtig* 10ml CFP bevattend sedimentatiemiddel (uit stap 9) toe aan de cellen, om het markeren te stoppen. Draai de cellen voorzichtig zodat ze zich mengen.
 - 16) Centrifugeer 5 minuten bij 150 g.
 - 17) Verwijder en bewaar al het supernatant.
Het is uiterst belangrijk dat alle supernatant dat ongebonden technetium (^{99m}Tc)-exametazime bevat, in dit stadium wordt verwijderd. Dit wordt het beste bereikt met behulp van een spuit met een dikke naald (19G).
 - 18) Suspendeer het met technetium (^{99m}Tc) gemarkeerde gemengde leukocytenpreparaat voorzichtig weer in 5-10 ml CFP dat ACD uit stap (6) bevat. Draai voorzichtig rond om te mengen.
 - 19) Meet de radioactiviteit in de cellen en in het supernatant uit stap (17). Bereken de markeringsefficiëntie (labelling efficiency, LE) die wordt gedefinieerd als de activiteit in de cellen als percentage van de som van de activiteit in de cellen en de activiteit in het supernatant. De markeringsefficiëntie is afhankelijk van het leukocytengetal van de patiënt en varieert met het volume van het eerste bloedmonster. Bij gebruik van de volumes in stap (2), kan een LE van ongeveer 55 % worden verwacht.
 - 20) Trek zonder een naald te bevestigen voorzichtig de gemarkeerde cellen op in een plastic, niet-gehepariniseerde spuit en sluit deze af met een steriele beveiliging. Meet de radioactiviteit.
 - 21) Gemarkeerde cellen zijn nu gereed voor herinjectie. Dit moet zonder vertraging worden uitgevoerd.

Opmerkingen:

- a) Zuur-citraat-dextrose (ACD) moet als volgt worden gemaakt:

NIH formule A. Voeg voor 1 liter 22 gram trisodiumcitraat, 8 g citroenzuur en 22,4 g dextrose toe en vul aan tot 1 liter met water voor injecties. Het product moet onder aseptische omstandigheden worden vervaardigd. Er zijn ook commerciële preparaten van het product verkrijgbaar. Het product moet worden bewaard onder de door de fabrikant geadviseerde omstandigheden en mag alleen worden gebruikt vóór de door de fabrikant vermelde uiterste gebruiksdatum.

- b) 6% hydroxyethylzetmeel moet onder aseptische omstandigheden worden vervaardigd. Er zijn commerciële preparaten van het product verkrijgbaar. Het product moet worden bewaard onder de door de fabrikant geadviseerde omstandigheden en mag alleen worden gebruikt vóór de door de fabrikant vermelde uiterste gebruiksdatum.

Kwaliteitscontrole

1. Meting van de radiochemische zuiverheid van ^{99m}Tc -Exametazim Radiopharmacy Laboratory (methode I)

Methode I

Meting radiochemische zuiverheid

Er kunnen drie potentiële radiochemische onzuiverheden aanwezig zijn in de bereide exametazime-injectie. Deze zijn een secundair ^{99m}Tc -exametazimecomplex, vrij pertechnetaat en gereduceerd gehydrolyseerd technetium (^{99m}Tc). U heeft een combinatie van twee chromatografiesystemen nodig voor de bepaling van de radiochemische zuiverheid van de injectie.

5 μl testmonsters worden met een naald aangebracht op ongeveer 2,5 cm afstand van de onderkant van twee ITLC/SG strips (2,5 cm x 20 cm). De strips worden dan onmiddellijk in geprepareerde opgaande chromatografische ontwikkelingschamfers geplaatst, één met butaan-2-één en de ander met 0,9 % zoutoplossing (1cm diep vers oplosmiddel). Na 15 cm elutie worden de strips verwijderd, de oplosmiddelkanten gemarkeerd, de strips gedroogd en wordt met geschikte apparatuur de distributie van activiteit bepaald.

Interpretatie van chromatogrammen

Systeem 1 (ITLC: butaan-2-één (methylethylketon))

Secundair ^{99m}Tc -exametazimecomplex en gereduceerd-gehydrolyseerd-technetium blijven op de plaats van herkomst.

Lipofiel ^{99m}Tc -exametazimecomplex en pertechnetaat migreren bij Rf 0,8-1,0.

Systeem 2 (ITLC: 0,9% zoutoplossing)

Lipofiel ^{99m}Tc -exametazimecomplex, secundair ^{99m}Tc -exametazimecomplex en gereduceerd gehydrolyseerd Tc blijven op de plaats van herkomst.

Pertechnetaat migreert bij Rf 0,8-1,0.

- (1) Bereken het percentage activiteit ten gevolge van zowel secundair ^{99m}Tc -exametazimecomplex en gereduceerd gehydrolyseerd technetium (^{99m}Tc) uit systeem 1 (A %). Bereken het percentage activiteit ten gevolge van pertechnetaat uit systeem 2 (B %).
- (2) De radiochemische zuiverheid (als percentage lipofiel ^{99m}Tc -exametazimecomplex) vindt u door:

$100 - (A \% + B \%)$ waarbij:

A % is het gehalte secundair ^{99m}Tc -exametazimecomplex en gereduceerd gehydrolyseerd technetium (^{99m}Tc).

B % vertegenwoordigt het gehalte pertechnetaat.

Een radiochemische zuiverheid van minstens 80% kan worden verwacht mits de testmonsters binnen 60 minuten na bereiding worden gebruikt en geanalyseerd.