

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ceretek 0,5 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere injectieflacon bevat 0,5 mg exametazime (werkzaam bestanddeel).

De radionuclide is geen onderdeel van deze kit.

Hulpstoffen met bekend effect:

De gereconstitueerde injectie bevat natrium: 1,77 mg/injectieflacon.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

Voor reconstitutie met natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) oplossing voor injectie (niet in deze kit inbegrepen).

Een wit poeder

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Na reconstitutie met natriumpertechnetaat- (^{99m}Tc) oplossing voor injectie is de verkregen oplossing van Technetium (^{99m}Tc) Exametazime geïndiceerd voor gebruik met single foton emissie tomografie (SPECT) bij kinderen, adolescenten en volwassenen voor (differentiaal) diagnose van regionale cerebrale doorbloedingsstoornissen, zoals bij:

- Patiënten met cerebrovasculaire aandoeningen (met name acute beroerte, chronische ischemie en voorbijgaande ischemische aanval) (volwassenen);
- Pre-chirurgische lateralisatie en lokalisatie van epileptogene foci, in aanvulling op MRI of CT-scan (kinderen, adolescenten en volwassenen);
- Patiënten met vermoedelijke dementie (met name de ziekte van Alzheimer en fronto-temporale dementie), in aanvulling op MRI of CT-scan (volwassenen).

Infectieuze of inflammatoire ziekten (kinderen, adolescenten en volwassenen)

Technetium (^{99m}Tc) Exametazime Injectie is ook geïndiceerd voor *in vitro* ^{99m}Tc -leukocyten-labelling. De gelabelde leukocyten worden daarna opnieuw geïnjecteerd, waarna scintigrafie wordt uitgevoerd teneinde beelden te kunnen vormen van de lokalisatieplaatsen. Deze procedure kan worden toegepast voor de detectie van focale infecties (bijv. abscessen in de maagstreek), bij het onderzoek van pyrexia van onbekende oorsprong en bij de evaluatie van inflammatoire condities niet geassocieerd met infecties zoals inflammatoire darmaandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

- (1) voor hersen-scintigrafie, 555 - 1110 MBq
- (2) voor *in vivo* lokalisatie van technetium-99m-gelabelde leucocyten, 185 - 370 MBq

Paediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten dient zorgvuldig te worden overwogen en moet gebaseerd zijn op klinische behoeften en de baat/risico verhouding bij deze patiëntengroep.

De activiteiten die aan kinderen en adolescenten moeten worden toegediend, kunnen worden berekend volgens de aanbevelingen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) Pediatric Dosage Card (versie 5.7.2016) voor een bepaald patiëntgewicht, zoals hieronder weergegeven. Nationale diagnostische referentieniveaus mogen niet worden overschreden.

- Voor hersen-scintigrafie

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

- Voor *in vivo* lokalisatie van technetium-99m-gelabelde leucocyten

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

Gewoonlijk wordt de diagnostische procedure slechts éénmaal toegepast.

Nier- en leverinsufficiëntie

Er moet zorgvuldig worden overwogen hoeveel activiteit moet worden toegediend, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel moet worden gereconstitueerd vóór toediening aan de patiënt.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 12.

Voor patiëntvoorbereiding, zie rubriek 4.4.

De toedieningswijze is een direct intraveneuze injectie voor hersen-scintigrafie studies of een intraveneuze injectie van gelabelde leukocyten na labelling *in vitro*.

Tomografische (SPECT) beeldvorming met collimatie in hoge resolutie dient te worden uitgevoerd na een vertraging van 30-90 minuten na injectie en voltooiing van de beeldvorming binnen 4 uur na injectie, indien mogelijk. Aanbevolen beeldvormingsparameters zijn hoekbemonstering $\leq 3^\circ$ met 20 tot 30 seconden per projectie en een richtingsminimum van 5 miljoen totaal gedetecteerde incidenten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de componenten van het gelabelde radiofarmaceutische product.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijkheid van optreden van overgevoeligheid of anafylactische reacties

Er moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van overgevoeligheid waaronder ernstige anafylactisch/anafylactoïde reacties die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Indien overgevoeligheid of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt worden en moet er - indien nodig - overgegaan worden naar een intraveneuze behandeling. Om in spoedgevallen hulp te kunnen bieden moeten de noodzakelijke medicatie en apparatuur zoals endotracheale tube en een beademingsapparaat onmiddellijk voorhanden zijn.

Enkel voor herinjectie met Ceretec gelabelde leukocyten:

Bij het prepareren van ^{99m}Tc -gelabelde leukocyten is het essentieel dat de cellen worden gezuiverd van sedimentatiestoffen voordat zij weer in de patiënt worden geïnjecteerd, omdat deze materialen, gebruikt voor de celscheiding, hypergevoelighedsreacties kunnen veroorzaken.

Individuele baten / risico bepaling

Voor iedere patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling vanuit een oogpunt van het te verwachten voordeel gerechtvaardigd zijn. De toegediende radioactiviteit moet zodanig zijn dat de stralingsdosis als gevolg daarvan zo laag mogelijk wordt gehouden, rekening houdend met het beoogde diagnostische resultaat dat verkregen dient te worden.

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij deze patiënten moeten de voordelen/risico's zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrie patiënten

Voor informatie over het gebruik bij pediatrie patiënten, zie rubriek 4.2. De toegediende activiteit voor kinderen moet worden bepaald op basis van het lichaamsgewicht en moet zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is voor diagnostische beeldkwaliteit.

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt dient vóór de aanvang van het onderzoek voldoende gehydrateerd te zijn en aangespoord te worden om zo veel mogelijk de blaas te ledigen gedurende de eerste uren na het onderzoek om de straling te verminderen.

Specifieke waarschuwing

Afhankelijk van de tijd van injectie-conditionering voor de patiënt, kan de inhoud van natrium in sommige gevallen groter zijn dan 1 mmol. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot gevaren voor de omgeving zijn beschreven in rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd en tot dusverre zijn geen geneesmiddelinteracties gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer het noodzakelijk is radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dient altijd navraag te worden gedaan naar eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die overtijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel is het uitermate belangrijk dat blootstelling aan straling niet groter is dan voor het verkrijgen van de gewenste klinische informatie strikt nodig. Andere technieken, die niet gebruikmaken van ioniserende straling, dienen te worden overwogen.

Zwangerschap:

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van dit product tijdens de zwangerschap van vrouwen. Onderzoeken met betrekking tot de voortplanting bij dieren zijn niet uitgevoerd. Technieken met radionucliden die bij zwangeren worden toegepast, houden ook in dat de foetus aan straling wordt blootgesteld. Bij zwangerschap dienen slechts dringend noodzakelijke onderzoeken te worden uitgevoerd, wanneer het waarschijnlijke voordeel opweegt tegen het door de moeder en haar foetus gelopen risico.

Borstvoeding:

Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder de borstvoeding heeft beëindigd en of wel het geschiktste radiofarmacon is gekozen, vanwege de afscheiding van activiteit in moedermelk. Indien toediening noodzakelijk wordt geacht, dient de borstvoeding te worden onderbroken gedurende 12 uur en moet de afgekolfde moedermelk worden vernietigd.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1,000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ tot $< 1/1,000$), zeer zelden ($< 1/10,000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Overgevoeligheid waaronder huiduitslag, erytheem, urticaria, angio-oedeem, pruritus

Enkel voor herinjectie met Ceretec gelabelde leukocyten:

Niet bekend: overgevoeligheid waaronder huiduitslag, erytheem, urticaria, angio-oedeem, pruritus, anafylactoïde reactie of anafylactoïde shock

Zenuwstelselaandoeningen

Niet bekend: Hoofdpijn, duizeligheid, paraesthesie

Bloedvataandoeningen

Niet bekend: opvliegers

Maagdarmstelselaandoeningen

Niet bekend: Misselijkheid, braken

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: Asthenie (bijv. malaise, vermoeidheid)

Blootstelling aan ioniserende straling hangt samen met kankerinductie en een kans op ontwikkeling van erfelijke defecten. Omdat de effectieve dosis die voortvloeit uit de toediening van een (maximale aanbevolen) activiteit van 1110 MBq voor een volwassene van 70 kg, ongeveer 10,3 mSv is, zijn deze bijwerkingen met een lage waarschijnlijkheid te verwachten.

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

Als een teveel aan straling wordt toegediend, moet worden aangeraden vaak te urineren en te defeceren om de door de patiënt geabsorbeerde dosis zo klein mogelijk te maken.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: radiofarmaca voor diagnostiek, Centraal Zenuwstelsel,
ATC code: V09AA01

Farmacotherapeutische categorie: radiofarmaca voor diagnostiek, ontsteking en infectie detectie,
ATC code: V09HA02

Na intraveneuze injectie van het [^{99m}Tc]exametazime-complex passeert een gedeelte hiervan direct de bloed-hersen barrière (first-pass extractie). De daaropvolgende conversie van het [^{99m}Tc]-complex in een minder lipofiele vorm is verantwoordelijk voor de retentie ervan in de hersenen. De distributie van het aldus geabsorbeerde [^{99m}Tc]-complex wordt bepaald door de plaatselijke doorbloeding en kan door middel van de SPECT-techniek worden zichtbaar gemaakt.

Een aantal neurologische en psychiatrische aandoeningen gaan gepaard met afwijkingen van dit perfusiepatroon. Hierdoor is onderzoek naar de [^{99m}Tc] exametazime opname in de hersenen bruikbaar als hulpmiddel voor de (differentiaal)-diagnose van cerebrale aandoeningen zoals bloedingen, voorbijgaande ischemische aanvallen (TIA), dementie (in het bijzonder dementie van het Alzheimer-type) en epilepsie.

De concentraties aan [^{99m}Tc]exametazime en [^{99m}Tc]exametazime gelabelde leucocyten die gedurende de onderzoeken optreden zijn dermate laag dat geen farmacodynamische effecten worden waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- (1) Directe intraveneuze injectie
Het ^{99m}Tc complex van de actieve ingrediënt heeft geen lading, is lipofiel en heeft een voldoende laag molecuulgewicht om de bloed-hersens barrière te kunnen passeren. Na een intraveneuze injectie wordt het snel uit het bloed verwijderd. De opname in de hersenen bereikt een maximum van 3,5 - 7,0% van de geïnjecteerde dosis binnen één minuut nadat de injectie is toegediend. Maximaal 15% van de cerebrale activiteit verlaat de hersenen 2 minuten na de injectie, waarna er weinig verlies van activiteit is gedurende de volgende 24 uur, behalve door het natuurlijk verval van ^{99m}Tc . De activiteit die niet geassocieerd is met de hersenen is algemeen door het lichaam verspreid, vooral in het spierweefsel en de zachte weefsels. Circa 20% van de geïnjecteerde dosis wordt onmiddellijk na de injectie, door de lever verwijderd en uitgescheiden via het hepatobiliaire systeem. Circa 40% van de geïnjecteerde dosis wordt uitgescheiden via de nieren en de urine gedurende een periode van 48 uur na de injectie. Dit resulteert in een reductie in de algemene achtergrond van spierweefsel en zachte weefsels.
- (2) Injectie van gelabelde leucocyten
Technetium- ^{99m}Tc -gelabelde leukocyten worden verdeeld over de lever (binnen 5 minuten) de milt (binnen circa 40 minuten) en de circulatie. Laatstgenoemde vertegenwoordigt circa 50% van de totale hoeveelheid leukocyten en 40 minuten na injectie is een recovery van circa 37% van het cel-gebonden ^{99m}Tc uit deze fractie mogelijk. ^{99m}Tc activiteit wordt langzaam uit de cellen geëluëerd en wordt gedeeltelijk uitgescheiden via de nieren en gedeeltelijk via de lever naar de galblaas. Dit resulteert in hogere activiteit die wordt waargenomen in het darmkanaal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voor wat betreft het veiligheidsprofiel van het product, dat wordt toegepast voor de geautoriseerde indicaties, zijn er zijn geen aanvullende gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek relevant voor de voorschrijver.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Tin(II)chloride dihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

52 weken vanaf de dag van fabricage.
Na reconstitutie: 30 minuten. Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer of koelkast bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Opslag van radiofarmaca dient in overeenstemming te zijn met de nationale regelgeving voor radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt geleverd in een 10ml glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik en bevat een steriel gevriesdroogd poeder. De flacon is voorzien van een chlorobutyl rubber afsluiting en een metalen verzegeling.

Verpakkingsgrootte:

Iedere kit bevat 1, 2 of 5 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegd personeel in daarvoor ingerichte klinische omstandigheden. Ontvangst, opslag, gebruik, vervoer en afvoer moeten voldoen aan de reglementen en/of van toepassing zijnde vergunningen van plaatselijke daarvoor bevoegde officiële instanties.

Radiofarmaca dienen door de gebruiker zodanig te worden bereid dat voldaan wordt aan veiligheidseisen ten aanzien van zowel straling als aan farmaceutische kwaliteitseisen. Passende voorzorgsmaatregelen aangaande de steriliteit moeten worden genomen.

De inhoud van de injectieflacons is uitsluitend bestemd voor gebruik bij de bereiding van technetium (^{99m}Tc) exametazime injectie en dient niet direct te worden toegediend aan de patiënt zonder eerst de bereidingsprocedure te volgen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 12.

Als op enig moment tijdens in de bereiding van dit product de integriteit van deze injectieflacon is aangetast mag het niet worden gebruikt.

De manier van toedienen moet rekening houden met een minimaal risico op contaminatie van het geneesmiddel en de stralingsblootstelling van de persoon die het product manipuleert. Adequate afscherming is verplicht.

De inhoud van de kit vóór reconstitutie is niet radioactief. Nadat echter (^{99m}Tc) natriumpertechnetaat toegevoegd is, moet het uiteindelijke preparaat afdoende afgeschermd blijven.

Toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens uitwendige straling of verontreiniging door morsen van urine, braken enz. Derhalve moeten voorzorgen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GE Healthcare B.V.
De Rondom 8
5612 AP Eindhoven
Nederland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 16226

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 6 december 1995

Datum van laatste hernieuwing: 6 december 2015

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 12: 1 december 2022.

11 DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd door een ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generator en vervalt onder emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halveringstijd van 6,02 uur tot (^{99}Tc)-technetium, wat door zijn lange halveringstijd van $2,13 \times 10^5$ jaar als bijna stabiel kan worden beschouwd.

Hersenscintigrafie

De tabel hieronder laat de dosimetrie zien volgens ICRP Publicatie 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015) na toediening van ^{99m}Tc -exametazime aan volwassenen.

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)					
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar	Pasgeborene
Bijnieren	5,3E - 03	6,7E-03	9,9E-03	1,4E-02	2,4E-02	6,6E-02
Botoppervlakken	5,1E - 03	6,4E-03	9,4E-03	1,4E-02	2,4E-02	7,3E-02
Hersenen	6,8E - 03	1,1E-02	1,6E-02	2,1E-02	3,7E-02	8,4E-02
Borst	2,0E - 03	2,4E-03	3,7E-03	5,6E-03	9,5E-03	3,4E-02
Galblaaswand	1,8E - 02	2,1E-02	2,8E-02	4,8E-02	1,4E-01	3,2E-01
Maag-darmkanaal						
Maagwand	6,4E - 03	8,5E-03	1,2E-02	1,9E-02	3,6E-02	1,4E-01
Wand dunne darm	1,2E - 02	1,5E-02	2,4E-02	3,6E-02	6,5E-02	2,1E-01
Wand dikke darm	1,7E - 02	2,2E-02	3,5E-02	5,5E-02	1,0E-01	2,9E-01
(bovenste ddeel	1,8E - 02	2,4E-02	3,8E-02	6,0E-02	1,1E-01	3,1E-01)
(onderste deel	1,5E - 02	1,9E-02	3,1E-02	4,8E-02	9,0E-02	2,7E-01)
Hartwand	3,7E - 03	4,7E-03	6,7E-03	9,7E-03	1,6E-02	5,0E-02
Nieren	3,4E - 02	4,1E-02	5,7E-02	8,1E-02	1,4E-01	3,6E-01
Lever	8,6E - 03	1,1E-02	1,6E-02	2,3E-02	4,0E-02	9,2E-02
Longen	1,1E - 02	1,6E-02	2,2E-02	3,4E-02	6,3E-02	1,7E-01
Spieren	2,8E - 03	3,5E-03	5,0E-03	7,3E-03	1,3E-02	4,5E-02
Slokdarm	2,6E - 03	3,3E-03	4,7E-03	6,9E-03	1,1E-02	4,1E-02
Ovaria	6,6E - 03	8,3E-03	1,2E-02	1,7E-02	2,7E-02	8,1E-02
Pancreas	5,1E - 03	6,5E-03	9,7E-03	1,4E-02	2,3E-02	6,9E-02
Rood merg	3,4E - 03	4,1E-03	5,9E-03	8,0E-03	1,4E-02	4,2E-02
Huid	1,6E - 03	1,9E-03	2,9E-03	4,5E-03	8,3E-03	3,2E-02
Milt	4,3E - 03	5,4E-03	8,2E-03	1,2E-02	2,0E-02	5,9E-02
Testes	2,4E - 03	3,0E-03	4,4E-03	6,1E-03	1,1E-02	3,9E-02
Thymus	2,6E - 03	3,3E-03	4,7E-03	6,9E-03	1,1E-02	4,1E-02
Schildklier	2,6E - 02	4,2E-02	6,3E-02	1,4E-01	2,6E-01	3,7E-01
Blaaswand	2,3E - 02	2,8E-02	3,3E-02	3,3E-02	5,6E-02	1,5E-01
Uterus	6,6E - 03	8,1E-03	1,2E-02	1,5E-02	2,5E-02	7,5E-02
Andere weefsels	3,2E - 03	4,0E-03	6,0E-03	9,2E-03	1,7E-02	5,3E-02
Effectieve dosis (mSv/MBq)	9,3E - 03	1,1E-02	1,7E-02	2,7E-02	4,9E-02	1,2E-01

De effectieve dosis als gevolg van de toediening van een (maximaal aanbevolen) activiteit van 1110 MBq voor een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 10,3 mSv. Voor een toegediende activiteit van 740 MBq is de typische stralingsdosis voor het doelorgaan (hersenen) 5,0 mGy en de typische stralingsdosis/doses voor het kritieke orgaan (nieren) is 25,2 mGy.

In vivo lokalisatie van technetium-99m-gelabelde leucocyten

De tabel hieronder laat de dosimetrie zien volgens ICRP Publicatie 128 (International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances: Ann ICRP 2015).

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	1,2E-02	1,2E-02	1,8E-02	2,6E-02	4,3E-02
Botoppervlakken	1,6E-02	2,1E-02	3,4E-02	6,1E-02	1,5E-01
Hersenen	2,3E-03	2,9E-03	4,4E-03	7,0E-03	1,3E-02
Borst	2,4E-03	2,9E-03	4,9E-03	7,6E-03	1,3E-02
Galblaaswand	8,4E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,5E-02	3,6E-02
Maag-darm kanaal					
Maagwand	8,1E-03	9,6E-03	1,4E-02	2,0E-02	3,2E-02
Wand dunne darm	4,6E-03	5,7E-03	8,7E-03	1,3E-02	2,1E-02
Wand dikke darm	4,3E-03	5,4E-03	8,4E-03	1,2E-02	2,1E-02
(bovenste deel	4,7E-03	5,9E-03	9,3E-03	1,4E-02	2,3E-02)
(onderste deel	3,7E-03	4,8E-03	7,3E-03	1,0E-02	1,8E-02)
Hartwand	9,4E-03	1,2E-02	1,7E-02	2,5E-02	4,4E-02
Nieren	1,2E-02	1,4E-02	2,2E-02	3,2E-02	5,4E-02
Lever	2,0E-02	2,6E-02	3,8E-02	5,4E-02	9,7E-02
Longen	7,8E-03	9,9E-03	1,5E-02	2,3E-02	4,1E-02
Spieren	3,3E-03	4,1E-03	6,0E-03	8,9E-03	1,6E-02
Slokdarm	3,5E-03	4,2E-03	5,8E-03	8,6E-03	1,5E-02
Ovaria	3,9E-03	5,0E-03	7,2E-03	1,1E-02	1,8E-02
Pancreas	1,3E-02	1,6E-02	2,3E-02	3,4E-02	5,3E-02
Rood merg	2,3E-02	2,5E-02	4,0E-02	7,1E-02	1,4E-01
Huid	1,8E-03	2,1E-03	3,4E-03	5,5E-03	1,0E-02
Milt	1,5E-01	2,1E-01	3,1E-01	4,8E-01	8,5E-01
Testes	1,6E-03	2,1E-03	3,2E-03	5,1E-03	9,2E-03
Thymus	3,5E-03	4,2E-03	5,8E-03	8,6E-03	1,5E-02
Schildklier	2,9E-03	3,7E-03	5,8E-03	9,3E-03	1,7E-02
Blaas	2,6E-03	3,5E-03	5,2E-03	7,8E-03	1,4E-02
Uterus	3,4E-03	4,3E-03	6,5E-03	9,7E-03	1,6E-02
Overige weefsels	3,4E-03	4,2E-03	6,3E-03	9,5E-03	1,6E-02
Effectieve dosis (mSv/MBq)	1,1E-02	1,4E-02	2,2E-02	3,4E-02	6,2E-02

De effectieve dosis als gevolg van de toediening van een (maximaal aanbevolen) activiteit van 370 MBq voor een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 4,1 mSv.

12 INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Overeenkomstig de vereisten van de Good Manufacturing Practice voor geneesmiddelen moeten de juiste voorzorgsmaatregelen voor asepsis worden genomen. De gebruikelijke veiligheidsvoorschriften voor het werken met bloedproducten dienen in acht te worden genomen tijdens de bereiding en toediening van de gelabelde leucocyten.

Onttrekkingen moeten worden uitgevoerd onder aseptische omstandigheden. De flacons mogen niet worden geopend voor het desinfecteren van de stop. De oplossing dient via de stop te worden opgetrokken met behulp van een enkele dosis injectiespuit uitgerust met geschikte afscherming en een wegwerp steriele naald of met behulp van een erkend geautomatiseerd applicatie-systeem. Als op enig moment tijdens in de bereiding van dit product de integriteit van deze injectieflacon is aangetast mag het niet worden gebruikt.

Methode voor het prepareren van ^{99m}Tc -exametazime voor intraveneuze injectie of *in vitro* leukocyten-labelling:

Altijd aseptische technieken toepassen.

- (1) De flacon in een beschermende container plaatsen en de rubber afsluiting reinigen met een isopropylalcohol doekje.
- (2) Met een 10ml injectiespuit, 5ml van het steriele eluaat, afkomstig van een ^{99m}Tc generator (zie opmerking 1 - 6), inspuiten in de afgeschermdde flacon. Voordat de injectiespuit uit de flacon wordt getrokken, 5ml van het gas afzuigen uit de ruimte boven de oplossing teneinde de druk in de flacon te normaliseren. De afgeschermdde flacon 10 seconden lang schudden zodat het poeder geheel is opgelost.
- (3) De totale activiteit analyseren en de totale hoeveelheid berekenen die moet worden ingespoten of die wordt gebruikt voor *in vitro* ^{99m}Tc -leukocyten labelling.
- (4) Het bijgeleverde etiket invullen en op de flacon bevestigen.
- (5) Gebruiken binnen maximaal 30 minuten na reconstitutie. Eventueel niet gebruikt materiaal weggoaien.

Opmerkingen:

- (1) Voor de hoogste radiochemische zuiverheid, reconstituieren met vers geëluëerd ^{99m}Tc generator-eluaat.
- (2) Uitsluitend pertechneaat elueren van een generator die minder dan 24 uur geleden eerder werd geëluëerd. Het pertechneaat binnen 2 uur na elutie gebruiken.
- (3) 0,37 - 1,11 GBq (10 - 30 mCi) ^{99m}Tc kan aan de flacon worden toegevoegd.
- (4) Voor reconstitutie, kan van het generator-eluaat de correcte radioactieve concentratie (0,37 - 1,11 GBq in 5 ml) worden ingesteld, door verdunning met een steriele 0,9% natriumchloride oplossing.
- (5) Pertechneaat conform de specificaties zoals beschreven in de Ph.Eur. monografie Natrium-pertechneaat [^{99m}Tc] Injectie, moet worden gebruikt.
- (6) De pH van de gereconstitueerde injectie/labelling moet liggen tussen 9,0 - 9,8.

Methode voor het scheiden van leukocyten en daarop volgende *in vitro* labelling met ^{99m}Tc -exametazime

Altijd aseptische technieken toepassen.

- (1) Trek 9 ml van een zuur-citraat-dextrose oplossing (ACD) (a) op in ieder van twee 60 ml plastic, niet met heparine bewerkte, injectiespuiten.
- (2) Trek 51 ml van het bloed van de patiënt op in iedere injectiespuit. Gebruik een 19G vlindernaald infusieset. De spuiten sluiten met steriele afsluitdopjes.
- (3) 2 ml sedimentatiemiddel (b) in ieder van vijf 'Universal' containers of buizen plaatsen.
- (4) Zonder een naald op de injectiespuiten te bevestigen, 20 ml bloed overbrengen in ieder van de 5 'Universal' buizen met sedimentatiemiddel. De resterende 20 ml bloed in een buis zonder sedimentatiemiddel overbengen.

TIP: Teneinde het vormen van luchtbelllen en schuimvorming te voorkomen, het bloed voorzichtig langs de zijkanalen van de buizen laten stromen.

- (5) Het bloed en het sedimentatiemiddel mengen door de buizen eenmaal voorzichtig om te draaien. De dop van de 'Universal' buis verwijderen en de bel doorprikken die zich aan de bovenkant heeft gevormd. Gebruik hiervoor een steriele naald. De dop terug plaatsen en de buizen 30 - 60 minuten laten staan zodat erythrocytensedimentatie plaats kan vinden.

TIP: De periode die noodzakelijk is voor erythrocyten-sedimentatie is afhankelijk van de conditie van de patiënt. Als richtlijn dient de periode te worden beëindigd als het bloed zodanig is gesedimenteerd dat circa de helft van het volume bestaat in de vorm van gesedimenteerde rode bloedlichaampjes.

- (6) In de tussentijd, de buis centrifugeren welke 20 ml bloed bevat zonder sedimentatiemiddel. Dit dient te geschieden met 2000 g gedurende 10 minuten. Hierdoor zal een supernatant celvrij plasma ontstaan (CFP) dat ACD bevat, dat op kamertemperatuur wordt bewaard en dat zal worden gebruikt als een medium voor cel-labelling en herinjectie.
- (7) Als voldoende sedimentatie van rode bloedlichaampjes heeft plaatsgevonden (zie [5]), 15 ml porties van het troebele stro-gekleurde supernatant voorzichtig overbrengen naar schone 'Universal' buizen. Zorg ervoor dat geen gesedimenteerde erythrocyten worden meegezogen. Het supernatant is een plasma dat rijk is aan leukocyten en bloedplaatjes (LRPRP).

TIP: Geen naalden gebruiken op bemonsteringsspuiten teneinde onnodige celbeschadiging te voorkomen.

- (8) De LRPRP gedurende 5 minuten centrifugeren onder 150 g zodat een plaat gemengde leukocyten en een supernatant plasma ontstaat dat rijk is aan bloedplaatjes (PRP).
- (9) Zoveel mogelijk PRP in schone 'Universal' buizen plaatsen en verder 10 minuten lang centrifugeren onder 2000 g zodat meer supernatant, celvrij plasma (CFP) wordt verkregen met een sedimentatiemiddel. Dit zal worden gebruikt voor het wassen van de cellen na labelling.
- (10) In de tussentijd 'gemengde' leukocyten losmaken door de 'Universal' buizen zeer voorzichtig om te draaien en daar zeer voorzichtig op te tikken. Met een injectiespuit zonder naald, alle cellen in één buis plaatsen en vervolgens met dezelfde injectiespuit, 1 ml celvrij plasma met ACD toevoegen (vanuit [6]) en voorzichtig opnieuw een suspensie creëren door de buis zeer voorzichtig om te draaien.
- (11) Een flacon Ceretec reconstitueren met 5 ml ^{99m}Tc generator-eluaat met een gehalte van circa 500 MBq (13,5 mCi) aan ^{99m}Tc (gebruik de hierboven beschreven procedure).
- (12) *Onmiddellijk* na reconstitutie, 4 ml van de ontstane ^{99m}Tc -exametazime-oplossing toevoegen aan de 'gemengde' leukocyten in CFP (vanuit [10]).
- (13) Mengen door *voorzichtig* rond te draaien en 10 minuten incuberen bij kamertemperatuur.
- (14) Zonodig, onmiddellijk de chromatografische stroken beoordelen voor evaluatie van de radiochemische zuiverheid van de ^{99m}Tc -exametazime. Zie de instructie op deze pagina.

- (15) Na incubatie zeer zorgvuldig 10 ml CFP met het sedimentatiemiddel (zie 9) toevoegen aan de cellen, teneinde de labelling te onderbreken. Voorzichtig omkeren zodat de cellen worden gemengd.
- (16) Gedurende 5 minuten centrifugeren bij 150 g.
- (17) Alle supernatant verwijderen en bewaren.

TIP: Het is essentieel dat alle supernatant, welke het ongebonden ^{99m}Tc -exametazime bevat, nu wordt verwijderd. Dit kan het best geschieden met een injectiespuit met een naald met brede opening (19G).

- (18) Het ^{99m}Tc gelabelde gemengde leukocyten-preparaat voorzichtig weer oplossen in 5 - 10 ml CFP met ACD (uit [6]). Mengen door voorzichtig rond te draaien.
- (19) De radioactiviteit in de cellen en in de supernatant meten (uit [17]). De labellingefficiëntie (LE) berekenen die wordt gedefinieerd door de activiteit in de cellen als een percentage van de gezamenlijke activiteit in supernatant en cellen.

TIP De labeling-efficiëntie is afhankelijk van de leukocyten-telling van de patiënt en zal fluctueren met het volume van het aanvankelijke bloedmonster. Gebruik makend van de volumes vermeld onder (2), kan een LE van circa 55% worden verwacht.

- (20) Zonder een naald aan te brengen, de gelabelde cellen voorzichtig in een plastic injectiespuit zuigen die met een bloedstollingsremmend middel (heparine) is behandeld. Afsluiten met een steriel afsluitdopje. De radioactiviteit meten.
- (21) De gelabelde cellen kunnen nu opnieuw worden ingespoten. Dit dient onmiddellijk te geschieden.

Opmerking:

- (a) Zuur-citraat-dextrose (ACD) dient als volgt te worden samengesteld:
NIH Formule A voor 1,0 liter: 22 g trinitriumcitraat, 8 g pentaandizuur, 22,4 g dextrose toevoegen en Water voor Injectie Ph.Eur. toevoegen tot een totaal volume van 1,0 liter ontstaat. Het product dient onder steriele omstandigheden te worden vervaardigd. Als alternatief zijn ook commerciële preparaten beschikbaar. Het product dient opgeslagen te worden onder de omstandigheden zoals door de fabrikant aanbevolen en kan tot op de door de fabrikant opgegeven vervaldatum gebruikt worden.
- (b) Sedimentatiemiddel dient onder steriele omstandigheden vervaardigd te worden. Commerciële sedimentatiemiddelen zijn beschikbaar. Hantering en gebruik van sedimentatiemiddelen moeten in overeenstemming zijn met de aanbeveling en instructies van de fabrikant.

Kwaliteitscontrole

In de gereconstitueerde exametazime-injectie kunnen drie potentiële radiochemische onzuiverheden aanwezig zijn. Deze zijn een secundair ^{99m}Tc -exametazime-complex, vrij pertechnetaat en gereduceerd/gehydrolyseerd- ^{99m}Tc . Een combinatie van 2 chromatografische systemen is noodzakelijk voor het definiëren van de radiochemische zuiverheid van de injectie.

Testmonsters worden met een naald aangebracht op circa 2,5 cm vanaf de onderkant van twee GMCP-SA stroken (2 cm (\pm 2 mm) x 20 cm). De strips worden dan onmiddellijk in chromatografische ontwikkeltanks geplaatst waarvan één 2-butanon (methylethylketon=MEK) en de andere 0.9% natriumchloride in water bevat (1cm vers oplosmiddel). Na een elutie van 14 cm, worden de stroken verwijderd. De oplosmiddelenfronten worden gemerkt, gedroogd en de distributie van de activiteit wordt vastgesteld met daarvoor geschikte apparatuur.

Interpretatie van de chromatogrammen

Systeem 1 (GMCP-SA:2-butanon (MEK))

Secundair ^{99m}Tc exametazime complex en gereduceerd/gehydrolyseerd-technetium blijven op het startpunt.

Lipofiel ^{99m}Tc exametazime complex en pertechnetaat: Rf 0,8-1,0.

Systeem 2 (GMCP-SA: 0.9% natriumchloride)

Lipofiel ^{99m}Tc exametazime complex, secundair ^{99m}Tc exametazime complex en gereduceerd/gehydrolyseerd-Tc blijven op het startpunt.

Pertechnetaat: Rf 0,8-1,0.

- (1) Bereken het percentage activiteit veroorzaakt door zowel het secundair ^{99m}Tc - exametazime complex en het gereduceerde/gehydrolyseerde- ^{99m}Tc uit systeem 1 (A%). Bereken het percentage van de activiteit als gevolg van de pertechnetaat uit systeem 2 (B%).
- (2) De radiochemische zuiverheid (als een percentage lipofiel ^{99m}Tc -exametazime complex) wordt verkregen met behulp van de volgende formule:
 $100-(A\% + B\%)$ Hierbij:
vertegenwoordigt A% het gehalte aan secundair ^{99m}Tc -exametazime complex
vertegenwoordigt B% het gehalte aan pertechnetaat.

Er kan een radiochemische zuiverheid van tenminste 80% worden verwacht, mits de testmonsters binnen 30 minuten na het oplossen worden genomen en geanalyseerd.