

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Indium (^{111}In) Oxinate

(Curium Netherlands catalogusnummer: DRN 4908)

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Indium (^{111}In) chloride 37 MBq (1 mCi)

Oxine 0,025 mg

^{111}In valt uiteen door elektronenvangst met een halfwaardetijd van ongeveer 67 uur (2,8 dagen) en zendt gammastraling uit met als belangrijkste energieën 172 keV (91%) en 246 keV (94%). Door inwendige omzetting wordt ook röntgenstraling van 23 en 26 keV uitgezonden.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Radiofarmaceutische uitgangsooplossing.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Indium (^{111}In) oxine wordt gebruikt voor het in vitro radioactief labelen van geïsoleerde bloedcellen, die daarna intraveneus worden toegediend voor uiteenlopende onderzoeksdoeleinden waarbij van de aangewezen beeldvormende/telprocedures gebruik wordt gemaakt.

De onderzoeken waarbij met indium (^{111}In) gelabelde bloedcellen worden gebruikt, omvatten:

- Met (^{111}In) gelabelde leucocyten of granulocyten: onderzoek om de aanwezigheid en/of plaats van ontstekingsprocessen en abscessen vast te stellen tezamen met andere beeldvormende technieken, bijvoorbeeld de plaatsbepaling van een plaatselijke infectiehaard, zoals in het geval van een abdominaal abces, aantonen van botinfectie na plaatsing van een prothese, onderzoek naar febris e causa ignota en beoordeling van ontstekingen die niet met infectie gepaard gaan, zoals bepaalde inflammatoire darmziekten. In gebieden van het skelet die rood beenmerg bevatten, kan osteomyelitis zich voordoen als een plaats van verminderde opname van met (^{111}In) gelabelde leucocyten. Diffuse of lokale opname van met (^{111}In) gelabelde leucocyten in de longen dient met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, want dit kan het gevolg zijn van lokalisatie op het fysiologische grensvlak .
- Met (^{111}In) gelabelde bloedplaatjes (trombocyten): bepaling van de overlevingsduur en biologische verdeling van de bloedplaatjes, met name

de opname in milt en lever in geval van trombocytopenie, arteriële of veneuze trombose, aneurysmata en ontstekingsplaatsen bij het afstoten van transplantaten, b.v. van nier en pancreas.

- Met (^{111}In) gelabelde erythrocyten: onderzoek om aanwezigheid en/of plaats van een maag-darmbloeding vast te stellen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De flacon bevat een steriele, isotone oplossing voor de in vitro radioactieve labeling van bloedcellen, die vervolgens intraveneus worden toegediend.

4.2.1 Met (^{111}In) gelabelde leucocyten of granulocyten

De aanbevolen activiteit voor volwassenen en bejaarden bedraagt 7,4-30 MBq via intraveneuze toediening. Beginnen met scintigrafie ter opsporing van plaatselijke ophoping van met (^{111}In) gelabelde leucocyten is zinvol vanaf 3-6 uur na toediening. De relatieve ophoping in ontstekingslesies is echter veel duidelijker bij scintigrafie 24 uur na de injectie.

4.2.2 Met (^{111}In) gelabelde bloedplaatjes

De aanbevolen activiteit voor volwassenen en bejaarden bedraagt 1,85-3,7 MBq voor onderzoek naar de overlevingsduur van de bloedplaatjes en 3,7-18,5 MBq voor onderzoek naar de verdeling van de bloedplaatjes. In beide gevallen worden de gelabelde bloedplaatjes intraveneus toegediend. Bij onderzoek naar de overlevingsduur van de bloedplaatjes hangen het tijdstip van de monsternamen en het aantal monsters af van het doel van het onderzoek en de verwachte gemiddelde overlevingsduur. Geadviseerd wordt de monsters tenminste op de tijdstippen 20 minuten, respectievelijk 2, 3 en 4 uur na de injectie af te nemen en daarna elke dag gedurende maximaal tien dagen. Met scintigrafie ter detectie van de depositie van gelabelde bloedplaatjes, kan worden begonnen vanaf 2-6 uur na toediening. Geadviseerd wordt de beeldvorming met tussenpozen uit te voeren tot het tijdstip 48 of 72 uur na injectie bereikt is.

4.2.3 Met (^{111}In) gelabelde erythrocyten

De aanbevolen activiteit voor volwassenen en bejaarden bedraagt 3,7-18,5 MBq via intraveneuze toediening.

4.2.4 Toepassing bij kinderen

De aan kinderen toe te dienen activiteit kan bij benadering worden berekend door correctie van de activiteit voor volwassenen aan de hand van het gewicht, het lichaamsoppervlak of de leeftijd. Voor neonati en kinderen jonger dan ongeveer één jaar moet voorts rekening worden gehouden met de grootte van het doelorgaan ten opzichte van het gehele lichaam. Bij zeer jonge kinderen (tot één jaar) wordt om een beeldvorming van voldoende kwaliteit te verkrijgen minimaal een dosis van 10% van de voor volwassenen aanbevolen dosis geadviseerd. (Zie paragraaf 5.4.)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Mogelijkheid van overgevoeligheid of anafylactische reacties

Als zich overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet - indien nodig - worden gestart met een intraveneuze behandeling. Om onmiddellijke noodmaatregelen te kunnen treffen, dienen de juiste geneesmiddelen en uitrusting, zoals een endotracheaaltube en een beademingsapparaat, binnen handbereik aanwezig te zijn.

De inhoud van de flacon met indium (^{111}In)-oxine, radiofarmaceutische uitgangsooplossing is uitsluitend bestemd voor gebruik bij de radioactieve in vitro labeling van geïsoleerde bloedcellen en dient niet rechtstreeks aan de patiënt te worden toegediend.

De bij de celscheiding gebruikte materialen kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Het is noodzakelijk dat bloedcellen, voordat ze bij de patiënt opnieuw worden geïnjecteerd, gewassen worden zodat ze vrij zijn van reagentia die gebruikt worden voor de sedimentatie.

In de literatuur over de klinische toepassing van met Indium(^{111}In) gelabelde bloedcellen wordt hoofdzakelijk verwezen naar het gebruik van autologe bloedcellen; het is duidelijk dat er aan de toediening van donorcellen risico's kunnen zijn verbonden.

Individuele risico/baten afweging

Voor elke patiënt dient de blootstelling aan ioniserende straling gerechtvaardigd te zijn op basis van het verwachte voordeel. De toegediende activiteit dient zodanig te zijn dat de resulterende stralingsdosis zo laag mogelijk is voor het beoogde diagnostische resultaat.

Pediatrie patiënten

Voor informatie over gebruik bij pediatrie patiënten, zie rubriek 4.2. Het is noodzakelijk de indicatie zorgvuldig te overwegen, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon en is dus in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Van corticosteroïden en antibiotica is beschreven dat zij de opname van met Indium (^{111}In) gelabelde leucocyten in abscessen verminderen, maar de bewijzen zijn verre van duidelijk. Antibiotica die effectief zijn in de therapie, zouden naar verwachting de migratie van leucocyten kunnen belemmeren door vermindering van de chemotactische prikkel.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/ Contraceptie in mannen en vrouwen

Wanneer het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag naar eventuele zwangerschap te worden gedaan. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het van belang de blootstelling aan straling te beperken tot de minimale hoeveelheid die nodig is om de gewenste klinische informatie te verkrijgen. Overwogen moet worden of alternatieve methoden, waarbij geen ioniserende straling vrijkomt, in aanmerking komen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik in de zwangerschap bij de mens van met indium (^{111}In) gelabelde bloedcellen die met indium (^{111}In)-oxine behandeld zijn. Dierproeven hebben enige aanwijzingen voor teratogeniteit van indium opgeleverd.

Technieken met radionucliden die bij zwangeren worden toegepast, houden in dat ook de foetus aan straling wordt blootgesteld. Bij zwangerschap dienen slechts dringend noodzakelijke onderzoeken te worden uitgevoerd, wanneer het te verwachten 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 men wel het juiste radiofarmacon heeft gekozen gezien de in de moedermelk uitgescheiden radio-activiteit.

Indien de toediening van gelabelde bloedcellen noodzakelijk wordt geacht, is het niet nodig om de borstvoeding te onderbreken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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 voor bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn bekend voor Indium-111 gelabelde bloedcellen (oftewel de suspensie voor herinjectie van gelabelde bloedcellen):

Immuunsysteemaandoeningen:	
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Anaphylactische reacties, overgevoeligheid

Slechts enkele meldingen zijn ontvangen betreffende overgevoeligheid, blijkend uit huidreacties en gegeneraliseerde reacties, mogelijk anafylactisch van aard, na toediening van met indium (^{111}In) gelabelde bloedcellen. Verder dient er nota van te worden genomen dat de bij de celscheiding gebruikte materialen ook overgevoeligheidsreacties kunnen veroorzaken. Het is noodzakelijk dat bloedcellen, voordat ze bij de patiënt opnieuw worden geïnjecteerd, gewassen worden zodat ze vrij zijn van reagentia die sedimentatie veroorzaken (zie ook 4.4)

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Daar de effectieve dosis 10.8 mSv is voor gelabelde leucocyten (en 7.2 mSv voor gelabelde trombocyten) wanneer de maximaal aanbevolen activiteit van 30 MBq voor het labelen van leucocyten is toegediend (en 18.5 MBq in het geval van trombocyten) wordt verwacht dat deze bijwerkingen met een lage waarschijnlijkheid 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#).

4.9 Overdosering

In geval van abusievelijke toediening van een overdosis van met indium (^{111}In) gelabelde bloedcellen kan maar weinig ondersteunende behandeling worden gegeven, omdat de eliminatie van het radionuclide geheel van de normale fysiologische afbraak van de cellen afhankelijk is.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Inflammation and infection detection; Indium (111In) compounds. ATC-Code V09H B01

In de normaliter toegediende activiteiten oefenen met indium (^{111}In) gelabelde bloedcellen geen farmacologische effecten uit.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Indium vormt een verzadigd (1:3) complex met 8-hydroxychinoline (oxine). Dit complex is neutraal en lipofiel, waardoor het de celmembraan kan penetreren. Binnen de cel hecht indium zich stevig aan de bestanddelen van het cytoplasma; het vrijgekomen hydroxychinoline wordt door de cel afgegeven. Het wordt waarschijnlijk geacht dat bij het mechanisme van radioactieve labeling van bloedcellen met indium (^{111}In)-oxine een uitwisselingsreactie betrokken is tussen de hydroxychinolinedrager en subcellulaire bestanddelen, die indium krachtiger cheleren dan hydroxychinoline. De geringe stabiliteitsconstante van het indium-oxinecomplex, die op 10^{10} geschat wordt, verleent steun aan deze theorie.

Na herinjectie volgen met indium (^{111}In) gelabelde bloedcellen de banen van de niet-gelabelde cellen, waardoor ze visualisatie van de gebieden waar ze ophopen, mogelijk maken. Na injectie van gelabelde leucocyten bij gezonde vrijwilligers wordt ongeveer 60% van de dosis direct door de lever, de milt, het beenmerg en andere weefsels opgenomen. Er is slechts een zeer kort voorbijgaand oponthoud in de longen. De rest vertoont een exponentiële klaring uit de bloedsomloop met een halfwaardetijd tussen 5 en 10 uur, met als gevolg een uiteindelijke opname van circa 20% in de lever, 25% in de milt, 30% in het beenmerg en 25% in andere organen. De klaring uit totaal bloed en de biologische verdeling kunnen sterk wisselen naar gelang van de individuele ontvanger, de conditie van de ingespoten cellen en de toegepaste labeltechnieken.

Met indium (^{111}In) gelabelde leucocyten hopen zich op plaatsen van ontstekingsprocessen en abscessen op. Met indium (^{111}In) gelabelde erythrocyten (rode bloedlichaampjes) zijn niet verzwakt en gedragen zich bij herinjectie als niet-gelabelde bloedcellen. Ze blijven binnen het vaatstelsel en verlaten het alleen als de rode bloedlichaampjes worden vernietigd of tijdens een bloeding verloren gaan. Het indium (^{111}In) is sterk aan de cellen gebonden en wordt in het normale maag-darmkanaal vrijwel niet gesecreëerd, zodat visualisatie van het vaatstelsel gedurende 72 uur mogelijk wordt. De gelabelde rode bloedlichaampjes geven de aanwezigheid en/of de plaats van een occulte maag-darmbloeding aan.

Na intraveneuze injectie van met indium (^{111}In) gelabelde bloedplaatjes bij gezonde personen worden sommige ervan snel door de lever en milt opgenomen als gevolg van equilibratie met de in die organen aanwezige verzameling cellen. De overige cellen blijven gedurende een door de resterende levensduur van de bloedplaatjes bepaalde periode in de circulatie. Ongeveer 30% van de ingespoten dosis wordt onmiddellijk in de milt verdeeld en ongeveer 10% in de lever. De restactiviteit wordt uit de bloedsomloop

geklaard met een halfwaardetijd van ongeveer vier dagen en wordt in de milt (5%), de lever (20%), het beenmerg (25%) en andere weefsels (10%) verdeeld. Normaliter blijven bloedplaatjes in het bloed ongeveer negen dagen in leven, waarna ze afhankelijk van de levensduur worden vernietigd, voornamelijk in milt en beenmerg. Uiteenlopende ziektebeelden, zoals trombocytopenie, gaan met een korte overlevingsduur gepaard.

Met (^{111}In) gelabelde bloedplaatjes hopen zich ook op plaatsen van actieve trombusvorming en dreigende afstoting van een transplantaat op. De klaring van de activiteit van zowel gelabelde leucocyten als bloedplaatjes uit lever en milt verloopt zeer traag. Daarnaast is er een zeer geringe uitscheiding van de activiteit in hetzij urine of faeces. Eliminatie uit het lichaam vindt waarschijnlijk hoofdzakelijk plaats via verval tot stabiel cadmium, maar voor de berekening van de stralingsdosimetrie wordt ervan uitgegaan dat de klaring uit het lichaam analoog is aan die van geïoniseerd indium (halfwaardetijd 70 dagen).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Met indium (^{111}In) gelabelde bloedcellen die met indium (^{111}In)-oxine zijn behandeld, zijn na labeling levensvatbaar gebleken en nemen aan het normale celtransport in het lichaam deel. In met (^{111}In) gelabelde humane lymfocyten die met indium (^{111}In)-oxine zijn behandeld, zijn enkele chromosoomafwijkingen geconstateerd. Aangenomen wordt dat 8-hydroxychinoline na radioactieve labeling uit de gelabelde bloedcellen vrijkomt. Het 8-hydroxychinoline en het indium (^{111}In)-oxine dat eventueel niet heeft gereageerd, worden vervolgens verwijderd tijdens de bewerking van de cellen vóór toediening. Niettemin zijn er studies uitgevoerd die laten zien dat er geen symptomen van toxiciteit werden waargenomen die aan de toediening zouden kunnen worden toegeschreven toen indium (^{111}In)-oxine (equivalent aan 0,3 mg oxine/kg) aan ratten werd toegediend.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Indium (^{111}In) Oxinaat:

- Azijnzuur watervrij, natriumactaat trihydraat, natriumchloride, zoutzuur, ferrichloride hexahydraat en water voor injecties.

- pH = 2,5-3,5.

Trisbuffer:

- Trometamol, zoutzuur en water voor injecties.

- pH = 7,9-8,1

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Indium (^{111}In)-oxine is een specifiek middel ter labeling van bloedcellen en in aanwezigheid van totaal bloed zal het snel met indium (^{111}In) gemerkt transferrine vormen. Bij de bereiding van radioactief te labelen bloedcellen is derhalve voorzichtigheid geboden om te zorgen voor de scheiding van ongewenste bloedcellen en andere bloedeiwitten. Het is van belang dat al het bij de bereiding van reagentia gebruikte glaswerk grondig wordt

schoongemaakt opdat het absoluut vrij is van onzuiverheden in de vorm van spoortjes metaalionen.

6.3 Houdbaarheid

Indium (In111) Oxinate is houdbaar tot 1 dag na activiteitsreferentietijdstip. Het activiteitsreferentietijdstip en het einde van de houdbaarheidstermijn staan vermeld op het etiket van de verpakking. De trisbuffer is houdbaar tot 3 jaar na de dag van fabricage.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Het product bevat geen conserveermiddel. De opslag moet voldoen aan de nationale voorschriften met betrekking tot radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Indium (In111) Oxinate: 1 ml oplossing in een 10 ml injectieflacon (Type 1, Ph.Eur) afgesloten met een broombutyl rubber stop en gefelst met een blanco, aluminium felskap, geleverd in een loden afscherming.

Trisbuffer: 3 ml oplossing in een 10 ml injectieflacon (Type 1, Ph.Eur) afgesloten met een broombutyl rubber stop en gefelst met een gele, aluminium felskap.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Radioactieve geneesmiddelen mogen uitsluitend worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in een daarvoor bestemde klinische omgeving. De ontvangst, opslag, het gebruik, vervoer en de afvoer vallen onder de voorschriften en/of betreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radioactieve geneesmiddelen dienen te worden bereid met inachtneming van zowel stralingsveiligheids- als farmaceutische kwaliteitseisen. Adequate aseptische voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

Als gedurende de bereiding de flacons beschadigd worden, mogen deze niet meer gebruikt worden.

Toediening moet plaatsvinden op een manier die het risico op contaminatie en externe straling voor het personeel minimaliseert. Adequate afscherming is verplicht.

Toediening van radioactieve geneesmiddelen brengt risico's voor anderen met zich mee, bestaand uit uitwendige bestraling of besmetting via gemorste urine, braaksel, etc. Er moeten daarom stralingsbeschermende maatregelen worden getroffen, in overeenstemming met de landelijke regelgeving.

Instructies voor verwijdering van afval:

Men dient ongebruikt radioactief ¹¹¹In oxinaat te laten vervallen totdat de

radioactiviteit een dusdanig laag niveau heeft bereikt dat de stof, volgens de plaatselijke regelgeving, niet langer als radioactief wordt beschouwd. Hierna kan de stof als ongevaarlijk afval worden verwijderd. Ongebruikte injectieflacons met trisbuffer kunnen als ongevaarlijk afval worden verwijderd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Nederland

Tel.: 0224 567890

Fax: 0224 567045

**8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

RVG 57697

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 1996

Datum van laatste verlenging: 23 januari 2016

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 15 mei 2019

11. STRALINGSDOSIMETRIE

De gegevens zijn ontleend aan ICRP nr. 53, International Commission on Radiological Protection, *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*, Pergamon Press, 1988 (*Annals of ICRP*, jaargang 18 (1-4), 1987).

Met (^{111}In) gelabelde leucocyten:

Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)

Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	3,1E-01	4,0E-01	5,9E-01	8,2E-01	1,4E+00
Blaaswand	7,2E-02	1,0E-01	1,6E-01	2,4E-01	4,1E-01
Botoppervlak	3,5E-01	5,0E-01	8,0E-01	1,4E+00	2,9E+00
Borst	9,0E-02	9,0E-02	1,5E-01	2,3E-01	3,9E-01
Maag-darmkanaal					
Maagwand	2,8E-01	3,3E-01	4,9E-01	6,8E-01	1,1E+00
Dunne darm	1,6E-01	1,9E-01	2,9E-01	4,3E-01	7,1E-01
Wand bovenste deel dikke darm	1,6E-01	1,9E-01	3,0E-01	4,7E-01	7,8E-01
Wand onderste deel dikke darm	1,3E-01	1,6E-01	2,4E-01	3,3E-01	5,4E-01
Hart	1,7E-01	2,1E-01	3,0E-01	4,3E-01	7,3E-01
Nieren	3,3E-01	3,9E-01	6,0E-01	8,7E-01	1,4E+00
Lever	7,1E-01	8,8E-01	1,3E+00	1,8E+00	3,2E+00
Longen	1,6E-01	2,1E-01	3,1E-01	4,6E-01	8,1E-01
Ovariën	1,2E-01	1,7E-01	2,4E-01	3,5E-01	5,6E-01
Pancreas	5,2E-01	6,1E-01	9,1E-01	1,3E+00	2,1E+00
Rode merg	6,9E-01	8,8E-01	1,3E+00	2,3E+00	4,5E+00
Milt	5,5E+00	7,6E+00	1,1E+01	1,7E+01	3,0E+01
Testikels	4,5E-02	6,4E-02	9,9E-02	1,5E-01	2,8E-01
Schilddklier	6,1E-02	9,0E-02	1,3E-01	2,1E-01	3,8E-01
Uterus	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,0E-01	5,0E-01
Overig weefsel	1,1E-01	1,4E-01	2,0E-01	3,0E-01	5,3E-01
EDE (mSv/MBq)	5,9E-01	7,9E-01	1,2E+00	1,8E+00	3,2E+00

Met (¹¹¹In) gelabelde bloedplaatjes:

Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende activiteit (mGy/MBq)

Orgaan	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	3,7E-01	4,7E-01	7,2E-01	1,0E+00	1,8E+00
Blaaswand	6,6E-02	9,2E-02	1,4E-01	2,2E-01	3,9E-01
Botoppervlak	2,3E-01	3,2E-01	5,1E-01	8,7E-01	1,8E+00
Borst	1,0E-01	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,9E-01
Maag-darmkanaal					
Maagwand	3,5E-01	4,1E-01	6,0E-01	8,3E-01	1,4E+00
Dunne darm	1,4E-01	1,7E-01	2,7E-01	4,2E-01	7,4E-01
Wand bovenste deel dikke darm	1,4E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,7E-01	8,0E-01
Wand onderste deel dikke darm	9,7E-02	1,3E-01	2,0E-01	2,9E-01	5,0E-01
Hart	3,9E-01	4,8E-01	7,1E-01	1,0E+00	1,8E+00
Nieren	4,1E-01	5,0E-01	7,6E-01	1,1E+00	1,8E+00
Lever	7,3E-01	9,1E-01	1,3E+00	1,9E+00	3,4E+00
Longen	2,8E-01	3,6E-01	5,5E-01	8,5E-01	1,5E+00
Ovariën	9,8E-02	1,3E-01	2,0E-01	3,1E-01	5,3E-01
Pancreas	6,6E-01	7,5E-01	1,1E+00	1,6E+00	2,6E+00
Rode merg	3,6E-01	4,6E-01	6,8E-01	1,1E+00	2,1E+00
Milt	7,5E+00	1,0E+01	1,5E+01	2,3E+01	4,1E+01
Testikels	4,3E-02	6,0E-02	9,1E-02	1,4E-01	2,7E-01
Schildklier	8,1E-02	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	5,4E-01
Uterus	9,5E-02	1,2E-01	1,8E-01	2,8E-01	4,9E-01
Overig weefsel	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,1E-01	5,6E-01
EDE (mSv/MBq)	7,0E-01	9,3E-01	1,4E+00	2,1E+00	3,7E+00

ICRP 80 geeft 3.6E-01 mSv/MBq als effectieve dosis voor volwassen betreffende Indium(¹¹¹In) gelabelde leukocyten. De effectieve dosis ten gevolge van een toegediende activiteit van 30 MBq met indium (¹¹¹In) gelabelde leucocyten bedraagt in dat geval 10,8 mSv.

Verder geeft ICRP 80 3.9E-01 mSv/MBq als effectieve dosis voor volwassen betreffende Indium(¹¹¹In) gelabelde bloedplaatjes. De effectieve dosis ten gevolge van een toegediende activiteit van 18,5 MBq met indium (¹¹¹In) gelabelde bloedplaatjes bedraagt 7,2 mSv. Deze effectieve doses liggen in dezelfde orde van grootte als die ten gevolge van sommige veel uitgevoerde radiografische onderzoeken.

Toediening van 3 MBq met (¹¹¹In) gelabelde leucocyten aan zeer jonge kinderen (tot één jaar) resulteert in een door de milt geabsorbeerde dosis van 90 mGy en een EDE van 9,6 mSv. Zo resulteert toediening van 1,85 MBq met (¹¹¹In) gelabelde bloedplaatjes in een door de milt geabsorbeerde dosis van 76 mGy en een EDE van 6,8 mSv.

In ICRP nr. 53 zijn geen gegevens beschikbaar over de stralingsdosimetrie van met (¹¹¹In)-gelabelde erythrocyten. Echter gebaseerd op dezelfde methodologie is het volgende EDE berekend:

	volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
EDE (mSv/MBq)	4,0E-01	4,0E-01	7,0E-01	1,1E+00	2,0E+00

Het EDE ten gevolge van een toegediende activiteit van 18,5 MBq met indium (¹¹¹In) gelabelde erythrocyten bedraagt 7,4 mSv.

12 INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOAKTIEVE GENEESMIDDELEN

Voor toediening aan patiënten bestemde radiofarmaca dienen op zodanige wijze door de gebruiker te worden bereid dat aan de eisen van zowel de beveiliging tegen straling als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De aangewezen aseptische voorzorgen dienen te worden genomen ter handhaving van de steriliteit tijdens de gehele procedure van radioactieve labeling en van de steriliteit van de indium (¹¹¹In)-oxineoplossing.

Gezien de geringe massa van de in het product aanwezige chemische stoffen worden geen andere voorzorgen voor de omgang ermee aanbevolen dan die welke wegens de radioactieve en farmaceutische aard van het product nodig zijn. De normale voorzorgen bij de omgang met radioactieve materialen dienen in acht te worden genomen.

Instructies voor het labelen van bloedcellen

Het labelen van leucocyten

- 1 In een 50 ml spuit
 - 4,5 ml ACD
 - 30 ml bloed
 - 3 ml hydroxyethyl starch
- 2 Meng rustig, laat het gedurende 45-60 minuten staan op de plunger
- 3 Plaats het met bloedplaatjes verrijkte plasma (PLRP) via een butterfly systeem in steriele flacons/tubes. Vermijd contaminatie met erythrocyten
- 4 Centrifugeer het PLRP gedurende 5-10 minuten bij 130-170 g
- 5 Verwijder al het bovenstaande plasma en plaats dit in steriele flacons/tubes
- 6 Resuspendeer de celpellet in 2 ml (phosphate buffer solution of fysiologische zoutoplossing)
- 7 Centrifugeer het bovenstaande plasma gedurende 10 minuten bij 1000 g
- 8 Plaats het bovenstaande plasma in een steriele flacon
- 9 Voeg 0,4 ml trisbuffer toe aan 1 ml indium oxinaat. Aanbevolen wordt om de trisbuffer toe te voegen net voor het preparaat wordt toegediend

aan de bloedcellen om adsorptie aan de glazen flacon on injectiespuit te voorkomen.

- 10 Laat 4-37 MBq indium oxinaat gedurende 15 minuten incuberen met de celsuspensie
- 11 Zuur het plasma aan tot pH 6,5 (0,8 ml ACD per 10 ml plasma)
- 12 Voeg 5 ml ACD plasma toe aan gelabelde celsuspensie
- 13 Centrifugeer dit gedurende 5 minuten bij 170 g, bewaar het bovenstaande plasma om de activiteit te meten (=A)
- 14 Resuspendeer in 2-5 ml ACD plasma en meet de activiteit (=B)
- 15 Bereken het labelingspercentage ($=B/A+B \times 100\%$)

Thrombocyten labeling:

- 42,5 ml bloed wordt verzameld in 7,5 ml ACD en gedurende 15 minuten gecentrifugeerd bij 200 g. Het bovenstaande met bloedplaatjes verrijkt plasma (PLRP) wordt met een injectiespuit verzameld en aangezuurd met ACD, 0,1 ml per ml PLRP. Het PLRP wordt gecentrifugeerd bij 640 g.
- Na verwijdering van het bovenstaande bloedplaatjes verarmd plasma (PPP), wordt de pellet geresuspendeerd in 3 ml fysiologisch zoutoplossing.
- Voeg 0,4 ml trisbuffer toe aan 1 ml indium oxinaat. Aanbevolen wordt om de trisbuffer toe te voegen net voor het preparaat wordt toegediend aan de bloedcellen om adsorptie aan de glazen flacon on injectiespuit te voorkomen.
- Label de trombocytensuspensie met 4-37 MBq ^{111}In oxinaat. Laat dit gedurende 20 minuten incuberen bij kamertemperatuur. Wanneer de incubatie voltooid is, wordt 5 ml PPP toegevoegd en wordt de radioactiviteit gemeten.
- Vrij (ongebonden) indium wordt verwijderd (als bovenstaand) door centrifugeren bij 1000 g gedurende 15 minuten. De trombocyten worden geresuspendeerd in 3 ml PPP.
- Extra PPP wordt toegevoegd tot een volume van 5 ml en de radioactiviteit wordt gemeten voor de berekening van het labelingsrendement. De suspensie is nu klaar voor injectie.