

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Eksametazim Radiopharmacy Laboratory 500 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mikrogramov eksametazima

Radionuklid ni del kompleta.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 0,52 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Komplet za pripravo radiofarmaka

bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene. Zdravilo je indicirano pri odraslih in starejših. Za pediatrično populacijo glejte poglavje 4.2.

Po radioaktivnem označevanju z raztopino natrijevega [^{99m}Tc]pertechnetata je dobljena raztopina [^{99m}Tc]tehnecij-eksametazim indicirana za:

Nevrologija

[^{99m}Tc]tehnecij-eksametazim je indiciran za uporabo pri enofotonski emisijski računalniški tomografiji (SPECT).

Diagnostični cilj perfuzijske scintigrafije možganov (SPECT možganov) je zaznavanje anomalij v regionalnem možganskem krvnem obtoku. Naslednje indikacije so v zadostni meri dokumentirane:

- ocena bolnikov s cerebravaskularno boleznijo (specifično akutna možganska kap, kronična ishemija in prehodni ishemični napad),
- lateralizacija in lokalizacija epileptogenega žarišča pred kirurškim posegom,
- ocena bolnikov s sumom na demenco (specifično Alzheimerjeva bolezen in frontotemporalna demenca),
- ocena bolnikov z migrenami,
- adjuvantna tehnika pri diagnozi možganske smrti.

Nalezljive ali vnetne bolezni

Diagnostični cilj pri nalezljivih ali vnetnih boleznih je tkivo ali strukture, v katerih se zadržujejo označeni levkociti.

Pri nalezljivih ali vnetnih boleznih so v zadostni meri dokumentirane naslednje indikacije:

- lokalizacija nenormalnega žarišča, ki služi kot vodilo pri etiološki diagnozi v primeru povišane telesne temperature neznanega izvora,
- diagnoza okužbe v primeru suma na osteomielitis (z ali brez vsadkov) in suma na okužbo proteze kolka ali kolena.
- Zaznavanje obsega vnetja v primeru vnetne črevesne bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in starejša populacija

Priporočen razpon aktivnosti pri odraslem bolniku s povprečno telesno maso (70 kg) z intravenskim injiciranjem je za:

- perfuzijsko scintigrafijo možganov (SPECT možganov): 350–500 MBq
- scintigrafijo z označenimi levkociti: 200 MBq

Levična/jetrna okvara

V primeru ledvične ali jetrne okvare se lahko poveča izpostavljenost ionizirajočemu sevanju. To je treba upoštevati pri izračunu aplicirane aktivnosti.

Pediatrična populacija

Uporabo pri otrocih in mladostnikih se mora skrbno pretehtati glede na klinične potrebe in oceno razmerja med koristjo in tveganjem pri tej skupini bolnikov. Varnost in učinkovitost pri pediatrični

populaciji še nista bili dokazani. Zlasti je treba razmisliti o alternativnih tehnikah, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja.

Aktivnosti, ki se bodo aplicirale pri otrocih in mladostnikih, se lahko izračunajo skladno s priporočili kartice za odmerjanje pri pediatrični skupini Evropskega združenja za nuklearno medicino (EANM – *European Association off Nuclear Medicine*). Aktivnost, ki se bo aplicirala pri otrocih in mladostnikih, se lahko izračuna tako, da se izhodiščna aktivnost (za namene izračuna) pomnoži s koeficienti, odvisnimi od telesne mase, ki so navedeni v spodnji preglednici.

$A[\text{MBq}]_{\text{aplicirana}} = \text{izhodiščna aktivnost} \times \text{koeficient}$

Pri perfuzijski scintigrafiji možganov (SPECT možganov) se priporoča izhodiščna aktivnost 51,8 MBq in minimalna aktivnost 100 MBq.

Pri scintigrafiji z označenimi levkociti se priporoča izhodiščna aktivnost 35 MBq in minimalna aktivnost 40 MBq.

Telesna masa [kg]	Koeficient	Telesna masa [kg]	Koeficient	Telesna masa [kg]	Koeficient
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

Način uporabe

- Perfuzijska scintigrafija možganov (SPECT možganov): intravenska uporaba. Radiofarmak se injicira nič prej kot 10 minut in nič pozneje kot 60 minut po rekonstituciji radioliganda.

- Za scintigrafijo z označenimi levkociti: Levkociti so označeni *in vitro* in tako označeni levkociti so indicirani za intravensko uporabo.

Zaradi možnih poškodb tkiva se je treba dosledno izogibati ekstravazalnemu injiciranju tega radioaktivnega zdravila. Za večodmerno uporabo.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo je treba pred dajanjem bolniku rekonstituirati. Za navodila glede rekonstitucije in kontrole radiokemične čistote zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Za pripravo bolnika glejte poglavje 4.4.

Zajem slik

Perfuzijska scintigrafija možganov (SPECT možganov)

Za najboljšo kakovost slike je treba slikanje izvesti šele od 30 do 90 minut po injiciranju. Glede na uporabljeno napravo za slikanje s troglavimi kamerami traja približno od 20 do 25 minut (npr. 120 projekcij, 40 projekcij na glavo, 20–25 s/projekcijo), čas slikanja z dvoglavimi kamerami pa približno 30 minut (npr. 120 projekcij, 60 projekcij na detektor, 30 s/projekcijo). Slikanje se mora končati najpozneje v štirih urah po injiciranju.

Scintigrafija z označenimi levkociti

Običajno je najprimernejša gama kamera s širokim vidnim poljem, opremljena z nizkoenergijskim visokoločljivim kolimatorjem.

Pomembno je zgodnje slikanje medenice in trebuha (pri 20–30 % otrok je aktivnost v črevesju vidna že po eni uri in pri 2–6 % odraslih že po 3–4 urah po injiciranju). Slike udov je treba zajeti za 10 min/polje od 4. do 8. ure in vsaj 15 min/polje od 16. do 24. ure (zlasti v primeru osteomielitisa).

Posnetki SPECT prsnega koša, trebuha/medenice ali hrbtenice utegnejo biti koristni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino(-e) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali katero koli sestavino označenega radiofarmaka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možnost preobčutljivosti ali anafilaktičnih reakcij

Če se pojavi preobčutljivost ali anafilaktične reakcije, je treba takoj prekiniti aplikacijo zdravila in po potrebi uvesti intravensko zdravljenje. Za zagotovitev takojšnjega ukrepanja v nujnih primerih morajo biti takoj na voljo potrebna zdravila in oprema, kot sta endotrahealna cevka in ventilator.

Individualna utemeljitev razmerja med koristmi in tveganji

Za vsakega bolnika mora biti izpostavljenost sevanju utemeljena z verjetnimi koristmi. Aplicirana aktivnost mora biti v vsakem primeru tako majhna, kolikor je razumno dosegljivo, da se pridobijo potrebne diagnostične informacije.

Levična ali jetrna okvara

Potreben je tehten premislek o razmerju med koristmi in tveganji pri teh bolnikih, saj je možna povečana izpostavljenost sevanju.

Pediatrična populacija

Za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Treba je skrbno preučiti indikacijo, saj je učinkoviti odmerek, izražen v MBq, pri otrocih večji kot pri odraslih (glejte poglavje 11).

Priprava bolnika

Bolnik mora biti pred začetkom preiskave dobro hidriran in naročiti mu je treba, da v prvih urah po preiskavi čim pogosteje urinira, saj bo to zmanjšalo njegovo izpostavljenost sevanju.

Perfuzijska scintigrafija možganov (SPECT možganov)

Bolniki se morajo pred slikanjem po možnosti izogibati čezmernim stimulansom (kot so kofein, kokakola in energijske pijače), alkoholu, kajenju in drugim drogam, za katere je znano, da vplivajo na možganski krvni obtok.

Po postopku

V prvih 12 urah po injiciranju je treba omejiti tesne stike z otroki in nosečimi ženskami.

Posebna opozorila

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enota odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Glede na čas dajanja injekcije je lahko količina natrija, ki ga prejme bolnik, v nekaterih primerih večja od 1 mmol. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nizkim vnosom natrija.

Bolnikom ni dovoljeno dati pripravka brez rekonstitucije z natrijevim [^{99m}Tc]pertehnetatom.

Samo ponovno injicirani levkociti, označeni z zdravilom Eksametazim Radiopharmacy Laboratory

Pri pripravi levkocitov, označenih s [^{99m}Tc]tehnecij, je pomembno, da se iz celic pred ponovnim injiciranjem v bolnika izperejo sedimentacijska sredstva, saj lahko materiali, uporabljeni pri ločevanju celic, povzročijo preobčutljivostne reakcije.

Manipulacija celic človeškega izvora (označevanje levkocitov) vključuje tveganje za potencialni prenos okužb (HBV, HIV itd.).

Previdnostni ukrepi glede nevarnosti za okolje so navedeni v poglavju 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli in doslej niso poročali o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje dajanje radiofarmakov ženski v rodni dobi, je pomembno ugotoviti, ali je morda noseča. Pri vsaki ženski, ki ji je izostala menstruacija, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja dvom glede nosečnosti (če je ženski izostala menstruacija, če je njena menstruacija zelo neredna ipd.), je treba bolnici ponuditi alternativne tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo).

Nosečnost

Postopki z radionuklidi, ki se izvajajo pri nosečnicah, vključujejo tudi odmerek sevanja, ki ga prejme zarodek. Zato je treba med nosečnostjo opraviti samo nujne preiskave, kadar je možna korist precej večja od tveganja, kateremu sta izpostavljena mati in zarodek.

Dojenje

Pred uporabo radiofarmakov pri doječi materi je treba razmisliti o odložitvi uporabe radionuklida, dokler mati ne neha dojiti, in o najustreznejši izbiri radiofarmakov, pri čemer je treba upoštevati izločanje aktivnosti v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje prekiniti za 12 ur, izčrpano mleko pa zavreči. Dojenje se lahko nadaljuje, ko raven aktivnosti v mleku ne povzroči odmerka sevanja za otroka, večjega od 1 mSv.

V tem prvem obdobju je treba omejiti tesne stike z dojenčki.

Plodnost

Študij o plodnosti niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanje strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni imunskega sistema neznana Samo ponovno injicirani označeni levkociti neznana	Preobčutljivost, vključno z izpuščajem, eritemom, urtikarijo, angioedemom, pruritusom. Preobčutljivost, vključno z izpuščajem, eritemom, urtikarijo, angioedemom, pruritusom, anafilaktično reakcijo ali anafilaktičnim šokom.
Bolezni živčevja neznana	Glavobol, omotica, parestezija
Žilne bolezni neznana	Zardevanje
Bolezni prebavil neznana	Slabost, bruhanje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije neznana	Astenična stanja (npr. nelagodje, utrujenost)

Druge bolezni

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z indukcijo raka in potencialom za razvoj dednih napak.

Ker učinkoviti odmerek pri največji priporočeni aktivnosti 500 MBq znaša 4,7 mSv, je verjetnost, da se bodo te neželene reakcije pojavile, nizka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru apliciranja prevelikega odmerka radioaktivnega sevanja s [^{99m}Tc]tehneций-eksametazimom je treba absorbirati odmerek, ki ga je prejel bolnik, kjer je to mogoče, zmanjšati s povečanim izločanjem radionuklida iz telesa s pogostim odvajanjem urina in blata. Morda bo koristno, da se oceni aplicirani učinkoviti odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki, spojine, označene s ^{99m}Tc (tehneций-99m), oznaka ATC: V09AA01 in V09HA02.

Farmakodinamični učinki

Pri kemičnih koncentracijah, ki se uporabljajo za diagnostične preiskave, se zdi, da [^{99m}Tc]tehnecij-eksametazim nima nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih učinkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Perfuzijska scintigrafija možganov (SPECT možganov)

Porazdelitev

[^{99m}Tc]tehnecij kompleks zdravilne učinkovine je brez naboja, lipofilen in ima dovolj nizko molekularno maso za prehajanje skozi krvno-možgansko pregrado.

Po intravenskem injiciranju se hitro izloči iz krvi.

Privzem v organe

Privzem v možgane doseže največ 3,5–7,0 % injiciranega odmerka v eni minuti po injiciranju.

Do 15 % možganske aktivnosti se izpere iz možganov v 2 minutah po injiciranju, nato pa je mogoče v naslednjih 24 urah opaziti minimalno izgubo aktivnosti, razen s fizičnim propadanjem [^{99m}Tc]tehnecija.

Aktivnost, ki ni povezana z možgani, se široko porazdeli po telesu, zlasti v mišice in mehka tkiva.

Izločanje

Izločanje poteka v glavnem preko jeter in po hepatobiliarni poti, kjer se 20 % injiciranega odmerka izloči takoj po injiciranju.

Izločanje poteka v glavnem preko ledvic in z urinom, kjer se 40 % injiciranega odmerka izloči v 48 urah po injiciranju, kar vodi v zmanjšanje v ozadju splošnih mišic in mehkih tkiv.

Scintigrafija z označenimi levkociti

S [^{99m}Tc]tehnecij označeni levkociti se porazdelijo med marginalni periferni del jeter (v 5 minutah) in marginalni periferni del vranice (v približno 40 minutah) ter osrednji cirkulirajoči del (srednji predstavlja približno 50 % zbira levkocitov). Približno 37 % [^{99m}Tc]tehnecija, povezanega s celicami, so 40 minut po injiciranju odkrili v osrednjem cirkulirajočem delu. [^{99m}Tc]tehnecija se počasi izpira iz celic in se delno izloči skozi ledvice in delno skozi jetra v žolčnik.

Ti rezultati povečujejo raven aktivnosti, opažene v črevesju.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah pri miših niso zabeležili nobenih smrti ali patoloških sprememb pri enkratnem intravenskem (i.v.) injiciranju v odmerku 2,5 mg/kg. Faktor varnosti za človeka je 1750.

V toksikoloških študijah pri miših niso zabeležili nobenih smrti ali patoloških sprememb pri enkratnem intravenskem (i.v.) injiciranju v odmerku 0,15 mg/kg. Faktor varnosti za človeka je 105.

Drugih predkliničnih podatkov o varnosti, ki bi bili za osebo, ki predpiše zdravilo, pomembni pri prepoznavanju varnostnega profila zdravila, uporabljenega za odobrene indikacije, ni na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kositrov(II) klorid dihidrat

tetranatrijev pirofosfat dekahidrat

dušik

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 12.

6.3 Rok uporabnosti

12 mesecev.

Po radiološkem označevanju: 60 minut

Po radiološkem označevanju ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi 2 °C - 8 °C.

Ne zamrzujte. Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja radiološko označenega zdravila glejte poglavje 6.3.

Shranjevanje radiofarmakov mora biti skladno z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Zdravilo je pakirano v 8-mililitrskih prosojnih, brezbarvnih vialah iz borosilikatnega stekla tipa I (Ph.Eur.), zatesnjenim z zaporko iz klorobutilne gume in prekrivnim aluminijastim zamaškom z zelenim dvižnim (»flip-off«) pokrovčkom.

1 pakiranje vsebuje 3 večodmerne viale

1 pakiranje vsebuje 6 večodmernih vial

Vzorčno pakiranje: 1 večodmerna viala

Komplet s po 2 škatlama s 6 večodmernimi vialami

Komplet s po 4 škatlami s 6 večodmernimi vialami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati le pooblaščenim osebam v posebnem temu namenjenem kliničnem okolju. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja pristojnih uradnih organov.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki izpolnjuje tako zahteve glede zaščite pred radioaktivnim sevanjem kot tudi zahteve glede farmacevtske kakovosti. Uvesti je treba ustrezne aseptične previdnostne ukrepe.

Vsebina vial je incidirana izključno za pripravo [^{99m}Tc]tehnecij-eksametazim in se je ne sme dajati bolniku brez predhodne priprave.

Za navodila glede rekonstitucije pred dajanjem glejte poglavje 12.

Če je kadar koli med pripravo zdravila integriteta vial ogrožena, se ne sme uporabiti.

Vsebina kompleta pred sprotno pripravo ni radioaktivna. Vendar je treba po dodatku *natrijevega* [^{99m}Tc]pertehnetata raztopina za injiciranje, Ph. Eur., ohranjati ustrezno zaščito končnega pripravka.

Uporaba radiofarmakov ustvarja tveganje za druge osebe zaradi zunanjega sevanja ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba upoštevati nacionalne predpise o ukrepih za zaščito pred sevanjem.

Postopek uporabe je treba izvesti tako, da je tveganje za kontaminacijo zdravila in za obsevanje osebja najmanjše. Obvezna je ustrezna zaščita.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Radiopharmacy Laboratory Ltd

2040 Budaörs, Gyár st. 2 Madžarska

(Budaörs Industrial and Technology Park Gutenberg st. 125)

tel.: +36-23-886-950, 886-951

faks: +36-23-886-955

e-pošta: info@radiopharmacylab.hu

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/22/02922/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.7.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.7.2021

11. DOZIMetrija

[^{99m}Tc]tehnecij se tvori s pomočjo generatorja [$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$] in z emisijo gama sevanja s povprečno energijo 140 keV in razpolovno dobo 6,02 ure razpada v tehnecij [^{99}Tc], ki glede na dolgo razpolovno dobo $2,13 \times 10^5$ let velja za skoraj stabilnega.

Perfuzijska scintigrafija možganov (SPECT možganov)

Spodnji podatki so zajeti iz dokumenta ICRP 80:

Organ	Absorbirani odmerek na enoto aplicirane aktivnosti (mGy/MBq)					
	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto	Novorojenčki
Nadledvične žleze	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024	0,066
Sečni mehur	0,023	0,028	0,033	0,033	0,056	0,15
Površine kosti	0,0051	0,0064	0,0094	0,014	0,024	0,073
Možgani	0,0068	0,011	0,016	0,021	0,037	0,084
Dojka	0,00206	0,0024	0,0037	0,0056	0,0095	0,034
Žolčnik	0,018	0,021	0,028	0,048	0,14	0,32
Prebavila						
Želodec	0,0064	0,0085	0,012	0,019	0,036	0,14
Tanko črevo	0,012	0,015	0,024	0,036	0,065	0,21
Debelo črevo	0,017	0,022	0,035	0,055	0,1	0,29
Zgornje debelo črevo	0,018	0,024	0,038	0,06	0,11	0,31
Spodnje debelo črevo	0,015	0,019	0,031	0,048	0,09	0,27
Srce	0,0037	0,0047	0,0067	0,0097	0,016	0,05
Ledvice	0,034	0,041	0,057	0,081	0,14	0,36
Jetra	0,0086	0,011	0,016	0,023	0,04	0,092
Pljuča	0,011	0,016	0,022	0,034	0,063	0,17
Mišice	0,0028	0,0035	0,005	0,0073	0,013	0,045
Požiralnik	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Jajčniki	0,0066	0,0083	0,012	0,017	0,027	0,081
Trebušna slinavka	0,0051	0,0065	0,0097	0,014	0,023	0,069
Rdeči kostni mozeg	0,0034	0,0041	0,0059	0,008	0,014	0,042
Koža	0,0016	0,0019	0,0029	0,0045	0,0083	0,032
Vranica	0,0043	0,0054	0,0082	0,012	0,02	0,059
Testisi	0,0024	0,003	0,0044	0,0061	0,011	0,039
Priželjc	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Ščitnica	0,026	0,042	0,063	0,14	0,26	0,37
Maternica	0,0066	0,0081	0,012	0,015	0,025	0,075
Ostali organi	0,0032	0,004	0,006	0,0092	0,017	0,053
Efektivni odmerek (mSv/MBq)	0,0093	0,011	0,017	0,027	0,049	0,12

Efektivni odmerek 4,7 mSv pri obsevanju s 500 MBq aktivnosti (odrasla oseba, ki tehta 70 kg). Efektivni odmerek, ki je posledica uporabe največje priporočene aktivnosti 500 MBq tehnecij [^{99m}Tc] eksametazimina pri odraslem s telesno maso 70 kg, znaša približno 4,7 mSv. Za aplicirano aktivnost 500 MBq je običajni odmerek sevanja za ciljne možgane 3,4 mGy ter običajni odmerek sevanja za kritične organe, kot sta sečni mehur in ščitnica, 34 mGy oziroma 13 mGy.

Scintigrafija z označenimi levkociti

Spodnji podatki so zajeti iz dokumenta ICRP 80:

Organ	Absorbirani odmerek na enoto aplicirane aktivnosti (mGy/MBq)				
	Odrasli	15 let	10 let	5 let	1 leto
Nadledvične žleze	0,010	0,012	0,018	0,026	0,043
Sečni mehur	0,0026	0,0035	0,0052	0,0078	0,014
Površine kosti	0,016	0,021	0,034	0,061	0,15
Možgani	0,0023	0,0029	0,0044	0,0070	0,013

Dojka	0,0024	0,0029	0,0049	0,076	0,013
Žolčnik	0,0084	0,010	0,016	0,025	0,036
Prebavni trakt					
Želodec	0,0081	0,0096	0,014	0,020	0,032
Tanko črevo	0,0046	0,0057	0,0087	0,013	0,021
Debelo črevo	0,0043	0,0054	0,0084	0,012	0,021
Zgornje debelo črevo	0,0047	0,0059	0,0093	0,014	0,023
Spodnje debelo črevo	0,0037	0,0048	0,0073	0,010	0,018
Srce	0,0094	0,012	0,017	0,025	0,044
Ledvice	0,012	0,014	0,022	0,032	0,054
Jetra	0,020	0,026	0,038	0,054	0,097
Pljuča	0,0078	0,0099	0,015	0,023	0,041
Mišice	0,0033	0,0041	0,0060	0,0089	0,016
Požiralnik	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Jajčniki	0,0039	0,0050	0,072	0,011	0,018
Trebušna slinavka	0,013	0,016	0,023	0,034	0,053
Rdeči kostni mozeg	0,023	0,025	0,040	0,071	0,14
Koža	0,0018	0,0021	0,0034	0,0055	0,010
Vranica	0,15	0,21	0,31	0,48	0,85
Testisi	0,0016	0,0021	0,0032	0,0051	0,0092
Priželje	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Ščitnica	0,0029	0,0037	0,0058	0,0093	0,017
Maternica	0,0034	0,0043	0,0065	0,0097	0,016
Ostali organi	0,0034	0,0042	0,0063	0,0095	0,016
Efektivni odmerek (mSv/MBq)	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062

Efektivni odmerek, ki je posledica uporabe največje priporočene aktivnosti 200 MBq tehnecij [^{99m}Tc] eksametazimina pri odraslem s telesno maso 70 kg, znaša približno 2,2 mSv.

Za uporabljeno aktivnost 200 MBq je običajni odmerek sevanja za kritične organe, kot sta vranica in rdeči mozeg, 30 mGy oziroma 4,6 mGy

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Poleg aseptične tehnike za ohranjanje sterilnosti vsebine vial je treba upoštevati tudi običajne varnostne previdnostne ukrepe za ravnanje z radioaktivnimi materiali.

Previdnostni ukrepi, povezani z označevanjem levkocitov

Postopek označevanja vključuje ravnanje s krvjo in komponentami krvi bolnika, ki bi lahko bil okužen s patogeni. Za preprečevanje okužb operaterja, ki izvaja označevanje, mora operater ves čas postopka nositi vodotesne rokavice. Pri uvajanju igel je potrebna posebna previdnost.

Ker je levkocite, označene s [^{99m}Tc]tehnecij-eksametazim, treba ponovno injicirati v bolnika, je za postopek označevanja treba dosledno zagotavljati aseptične pogoje. V ta namen se morajo uporabljati izključno sterilni reagenti in plastični pripomočki, nositi je treba sterilne rokavice, kapo in masko. Običajno se označevanje levkocitov izvaja v laminariju ali brezprašni komori, ki je nameščena skladno z lokalnimi predpisi.

Sočasno označevanje levkocitov pri večjem številu bolnikov se odsvetuje, da se prepreči morebitna navzkrižna kontaminacija.

Označevanje levkocitov pri večjem številu bolnikov se mora izvajati na ločenih lokacijah, razen če so uporabljene zaprte naprave. Pri tem je treba ves čas zagotavljati pravilno identifikacijo krvnih proizvodov bolnika. Vse brizge, cevke in kateri koli material, ki prihaja v stik s komponentami krvi bolnika, je treba jasno označiti z bolnikovim imenom, črtno kodo in/ali barvno oznako.

Med označevanjem levkocitov s [^{99m}Tc]tehnecij-eksametazim je treba paziti, da se levkociti ne poškodujejo, saj bi to povzročilo uhajanje radioaktivnosti iz celic, vezavo označenih levkocitov na žilni endotelij (zlasti v mikrovaskulaturi pljuč) in izgubo gibljivosti. V izogib razgradnji

radiofarmaka in sevalne poškodbe pri označenih celicah se mora s [^{99m}Tc]tehnecij-eksametazim označene levkocite ponovno injicirati čim prej, vendar ne pozneje kot 1 uro po označevanju.

Postopek za pripravo [^{99m}Tc]tehnecij-eksametazim za intravensko injiciranje ali označevanje levkocitov *in vitro*:

Ves čas se mora uporabljati aseptična tehnika. Odvzeme je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Vial se ne sme odpreti pred dezinfekcijo zamaška. Raztopino je treba odvzeti skozi zamašek z uporabo enoodmerne brizge z ustreznim ščitnikom in sterilno iglo za enkratno uporabo ali odobrenega sistema za avtomatizirano aplikacijo.

Če je integriteta vial ogrožena, se zdravila ne sme uporabiti.

- (1) Vialo namestite v zaščitni vsebnik in zaporko obrišite s priloženim zložencem za razkuževanje.
- (2) Z 10-ml brizgo v vialo v zaščitnem vsebniku injicirajte 5 ml sterilnega izpirka iz generatorja [^{99m}Tc]tehnecija (glejte opombe a–f). Preden brizgo umaknete iz vial, povlecite 5 ml plina iz prostora nad raztopino, da izravnate atmosferski tlak v viali. Vialo v zaščitnem vsebniku stresajte 10 sekund, da se prašek povsem raztopi.
- (3) Izmerite celokupno aktivnost in izračunajte volumen, ki se mora injicirati ali uporabiti pri označevanju levkocitov s [^{99m}Tc]tehnecijem *in vitro*.
- (4) Izpolnite priloženo nalepko in jo pritrdite na vialo.
- (5) Uporabite najpozneje v 60 minutah po rekonstituciji. Morebiten neuporabljen material zavržite.

Opomba:

- a) Za zagotavljanje najvišje radiokemične čistote za rekonstitucijo uporabite sveže izprani izpirek generatorja [^{99m}Tc]tehnecija.
- b) Uporabite samo izpirek, ki je bil najpozneje pred 2 urama izpran iz generatorja, ki se je izpiral v zadnjih 24 urah.
- c) V vialo se lahko doda 0,37–2,2 GBq (10–60 mCi) [^{99m}Tc]tehnecija.
- d) Pred rekonstitucijo lahko izpirek generatorja prilagodite na pravilno koncentracijo radioaktivnosti (0,37–2,2 GBq v 5 ml), tako da ga razredčite z natrijevim kloridom za injiciranje.
- e) Uporabiti je treba pertehnetat, ki ustreza tehničnim zahtevam, predpisanim v monografijah Farmakopeje Združenih držav (USP) in Britanske farmakopeje (BP)/Evropske farmakopeje (Ph.Eur.) za natrijev [^{99m}Tc]pertehnetat raztopina za injiciranje.
- f) Razpon pH-vrednosti pripravljene sredstva za injiciranje/označevanje je 7,0–10.

Postopek za ločevanje levkocitov in naknadno označevanje z zdravilom [^{99m}Tc]Eksametazim Radiopharmacy Laboratory *in vitro*:

Ves čas je treba uporabljati aseptično tehniko.

- 1) V dve 60-ml plastični neheparinizirani brizgi povlecite 9 ml kislinske citratne dekstroze (ACD, Acid Citrate-Dextrose) (glejte opombo a).
- 2) V vsako brizgo z infuzijskim setom z metuljčkom z velikostjo igle 19 G odzemetite 51 ml krvi bolnika. Brizgi zaprite s sterilnimi nastavki.
- 3) V vsako od petih univerzalnih vsebnikov ali epruvet odmerite 2 ml sedimentacijskega sredstva (glejte opombo b).
- 4) V vsako od petih univerzalnih epruvet s sedimentacijskim sredstvom odmerite 20 ml krvi brez igle na brizgah. Preostalih 20 ml krvi odmerite v epruveto brez sedimentacijskega sredstva. Da preprečite nastanek mehurčkov in pene, pustite, da kri počasi steče po steni epruvete.
- 5) Kri in sedimentacijsko sredstvo premešate tako, da epruveto enkrat nežno obrnete z glavo navzdol. Snemite pokrovček univerzalne epruvete in mehurček na gladini prebodite s sterilno iglo. Znova namestite pokrovček in epruvete pustite v pokončnem položaju 30–60 minut, da se izvede sedimentacija eritrocitov.
Čas, potreben za sedimentacijo eritrocitov, je odvisen od bolezenskega stanja bolnika. Na splošno velja, da se preiskava prekine, ko polovico volumna sedimentirane krvi predstavljajo sedimentirani eritrociti.
- 6) Medtem epruveto, v kateri je 20 ml krvi brez sedimentacijskega sredstva, 10 minut centrifugirajte pri 2000 g. S tem se pridobi supernatant oziroma plazma brez celic (CFP, Cell-Free Plasma), ki vsebuje ACD. Supernatant, ki se hrani pri sobni temperaturi, se uporablja kot sredstvo za označevanje celic in ponovno injiciranje.

- 7) Ko se doseže zadostna sedimentacija eritrocitov (glejte (5)), previdno prenesite 15 ml alikvotov motnega, rahlo rumenkastega supernatanta v čiste univerzalne epruvete. Pazite, da pri tem ne povlečete sedimentiranih eritrocitov. Supernatant je z levkociti in trombociti bogata plazma (LRPRP). Da se preprečijo nepotrebne poškodbe celic, skupaj z brizgami za vzorčenje ne uporabljajte igel.
- 8) LRPRP 5 minut centrifugirajte pri 150 g, da pridobite supernatant, s trombociti bogato plazmo (PRP) in pelete z »mešanimi levkociti«.
- 9) Čim več s trombociti bogate plazme prenesite v čiste univerzalne epruvete in slednje še 10 minut centrifugirajte pri 2000 g, da pridobite še več supernatanta oziroma plazme brez celic (CFP), ki vsebuje sedimentacijsko sredstvo. To se uporabi za izpiranje celic po koncu označevanja.
- 10) Medtem sprostite pelete z »mešanimi« levkociti tako, da *zelo* nežno potrkate univerzalne epruvete in jih obračate. Z brizgo brez pritrjene igle združite vse celice v eni epruveti in nato z isto brizgo dodajte 1 ml plazme brez celic, ki vsebuje ACD (glejte 6), in epruveto *nežno* obračajte, da jo resuspendirate.
- 11) Vialo z zdravilom Eksametazim Radiopharmacy Laboratory rekonstituirajte s 5 ml izpirka generatorja [^{99m}Tc]tehnečija, ki vsebuje približno 500 MBq (13,5 mCi) (^{99m}TcO₄) pertehnetata (po zgoraj opisanem postopku).
- 12) 4 ml pridobljene raztopine [^{99m}Tc]tehnečij-eksametazima takoj po rekonstituciji dodajte »mešanim« levkocitom v plazmi brez celic (CFP) (glejte 10.).
- 13) *Nežno* obračajte, da premešate, in 10 minut inkubirajte pri sobni temperaturi.
- 14) Po potrebi takoj obarvajte trakove za kromatografijo, da ocenite radiokemično čistoto [^{99m}Tc]tehnečij-eksametazima, kot je navedeno na drugi strani.
- 15) Po koncu inkubacije celicam *previdno* dodajte 10 ml plazme brez celic (CFP), ki vsebuje sedimentacijsko sredstvo (glejte 9), da prekinete označevanje. Nežno obrnite epruveto s celicami, da jih premešate.
- 16) Centrifugirajte 5 minut pri 150 g.
- 17) Odstranite in shranite celotni supernatant.
Pomembno je, da se na tej stopnji odstrani celoten supernatant, ki vsebuje prosti [^{99m}Tc]tehnečij-eksametazim. To je mogoče doseči z uporabo brizge z iglo s širokim premerom odprtine (19 G).
- 18) S [^{99m}Tc]tehnečij označen pripravek mešanih levkocitov nežno resuspendirajte v 5- do 10-ml plazme brez celic (CFP), ki vsebuje ACD iz točke (6). Nežno obračajte, da premešate.
- 19) Izmerite radioaktivnost v celicah in v supernatantu iz točke (17). Izračunajte učinkovitost označevanja (LE, Labelling Efficiency), ki je opredeljena kot odstotni delež vsote aktivnosti v celicah in aktivnosti v supernatantu. Učinkovitost označevanja je odvisna od števila levkocitov pri bolniku in se spreminja glede na volumen vzorca krvi na izhodišču. Z uporabo volumnov v točki (2) se pričakuje, da LE znaša približno 55 %.
- 20) Označene celice previdno povlecite v plastično neheparinizirano brizgo brez pritrjene igle in jo zaprite s sterilnim nastavkom. Izmerite radioaktivnost.
- 21) Označene celice so zdaj pripravljene na ponovno injiciranje. To je treba opraviti brez odlašanja.

Opomba:

- a) Kislinska citratna dekstroza (ACD) mora imeti naslednjo sestavo:
NIH Formula A. Za 1 liter raztopine dodajte 22 g trinatrijevega citrata, 8 g citronske kisline, 22,4 g dekstroze in za preostanek do 1 litra uporabite vodo za injiciranje. Izdelek je treba pripraviti v aseptičnih pogojih. Na voljo so tudi komercialni pripravki izdelka. Izdelek je treba hraniti pri pogojih, ki jih priporoča proizvajalec, in ga je dovoljeno uporabljati samo do datuma izteka roka uporabnosti proizvajalca.
- b) 6-odstotni hidroksietil škrob je treba pripraviti v aseptičnih pogojih. Na voljo so komercialni pripravki izdelka. Izdelek je treba hraniti pri pogojih, ki jih priporoča proizvajalec, in ga je dovoljeno uporabljati samo do datuma izteka roka uporabnosti proizvajalca.

Kontrola kakovosti

1. Meritev radiokemične čistote zdravila [^{99m}Tc]Eksametazim Radiopharmacy Laboratory (metoda I)

Metoda I.

Meritev radiokemične čistote

Pripravljena injekcija eksametazima lahko vsebuje tri možne radiokemične nečistote. Te vključujejo sekundarni kompleks $[^{99m}\text{Tc}]$ -eksametazima, prosti pertehnetat in reducirani hidrolizirani $[^{99m}\text{Tc}]$ tehnecij. Za določanje radiokemične čistote injekcije sta potrebna dva kromatografska sistema.

Z iglo 5- μl vzorca aplicirajte približno 2,5 cm nad spodnjim koncem dveh trakov za tankoplastno kromatografijo hitre izvedbe, prevlečenih s silikagelom (ITLC-SG) (2,5 cm \times 20 cm). Trakova se takoj za tem potopita v pripravljeni razvijalni komori za ascendentno kromatografijo, pri čemer je v eni butan-2-on, v drugi pa 0,9-% raztopina natrijevega klorida (sveže topilo, globina 1 cm). Po 15-minutni eluciji trakova odstranimo, označimo fronti topila, trakova posušimo in porazdelitev aktivnosti določimo z ustrežno opremo.

Interpretacija kromatogramov

Sistem 1 (ITLC: butan-2-on (metil etil keton))

Sekundarni kompleks $[^{99m}\text{Tc}]$ -eksametazima in reducirani hidrolizirani tehnecij sta enaka kot na izhodišču.

Lipofilni kompleks $[^{99m}\text{Tc}]$ -eksametazima in pertehnetat migrirata pri Rf 0,8–1,0.

Sistem 2 (ITLC: 0,9-% natrijev klorid)

Lipofilni kompleks $[^{99m}\text{Tc}]$ -eksametazima, sekundarni kompleks $[^{99m}\text{Tc}]$ -eksametazima in reducirani hidrolizirani tehnecij so enaki kot na izhodišču.

Pertehnetat migrira pri Rf 0,8–1,0.

- (1) Izračunajte odstotni delež aktivnosti, ki je posledica obeh, sekundarnega kompleksa $[^{99m}\text{Tc}]$ -eksametazima in reduciranega hidroliziranega $[^{99m}\text{Tc}]$ tehnecija iz sistema 1 (A %). Izračunajte odstotni delež aktivnosti, ki je posledica pertehnetata iz sistema 2 (B %).
- (2) Radiokemična čistota (kot odstotek lipofilnega kompleksa $[^{99m}\text{Tc}]$ -eksametazima) se izračuna:

$$100 - (A \% + B \%), \text{ pri čemer:}$$

A % predstavlja raven sekundarnega kompleksa $[^{99m}\text{Tc}]$ -eksametazima in reduciranega hidroliziranega $[^{99m}\text{Tc}]$ tehnecija.

B % predstavlja raven pertehnetata.

Pričakovana radiokemična čistota je lahko najmanj 80 odstotna, pod pogojem, da so se vzorci odvzeli in analizirali v 60 minutah po rekonstituciji.