

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exametazim Radiopharmacy Laboratory, 500 mikrogramów, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 500 mikrogramów eksametazymu.

Zestaw nie zawiera radionuklidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Sód – 0,52 mg na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

Biały proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki. Jest wskazany u dzieci, młodzieży i dorosłych.

Po radiooznakowaniu za pomocą nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu uzyskany roztwór eksametazymu technetu (^{99m}Tc) jest wskazany w:

Neurologia

Eksametazym technetu (^{99m}Tc) jest wskazany do stosowania w tomografii emisji pojedynczego fotonu (ang. *single photon emission tomography*, SPECT).

W badaniu SPECT perfuzji mózgu celem diagnostycznym jest wykrycie nieprawidłowości regionalnego mózgowego przepływu krwi. Dostatecznie udokumentowane są poniższe wskazania:

- diagnostyka pacjentów z chorobą mózgowo-naczyniową (w szczególności ostra faza udaru mózgu, przewlekłe niedokrwienie i przemijający napad niedokrwienności mózgu);
- przedoperacyjna lateralizacja i lokalizacja ognisk padaczkorodnych;
- diagnostyka pacjentów z podejrzeniem otępienia (w szczególności choroba Alzheimera i otępienie czołowo-skroniowe);
- metoda pomocnicza przy stwierdzaniu śmierci mózgu.

Choroby zakaźne lub zapalne

Wstrzyknięcia znakowanego technetem (^{99m}Tc) eksametazymu są również wskazane do wyznakowania leukocytów *in vitro* technetem ^{99m}Tc . Wyznakowane leukocyty są następnie ponownie wstrzykiwane do organizmu, a w celu uwidocznienia miejsc lokalizacji nieprawidłowych ognisk wykonuje się scyntyografię. Tę procedurę można wykorzystać w wykrywaniu ognisk miejscowego zakażenia (np. ropień w jamie brzusznej), w diagnostyce gorączki nieznanego pochodzenia oraz w ocenie stanów zapalnych niezwiązanych z infekcjami, takimi jak nieswoiste zapalenia jelit.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Sugerowany zakres aktywności przy podawaniu dożylnym u dorosłego pacjenta o średniej masie ciała (70 kg) to:

- badanie perfuzji mózgu za pomocą SPECT: 555-1110 MBq
- w scyntygrafii z użyciem znakowanych radioizotopem leukocytów: 185-370 MBq

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

W przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby ekspozycja na promieniowanie jonizujące może być zwiększona. Należy to wziąć pod uwagę przy obliczaniu podawanej aktywności.

Osoby w podeszłym wieku

W przypadku osób w podeszłym wieku swoiste dla tej grupy zmiany dawki nie są wymagane.

Dzieci i młodzież

Należy starannie rozważyć zastosowanie u dzieci i młodzieży, uwzględniając potrzeby kliniczne i oceniając stosunek ryzyka do korzyści w tej grupie pacjentów.

Aktywności, które mają być podawane dzieciom i młodzieży, można obliczyć zgodnie z zaleceniami karty dawkowania w populacji dzieci i młodzieży (wersja 5.7.2016) Europejskiego Stowarzyszenia Medycyny Nuklearnej (European Association of Nuclear Medicine, EANM), biorąc pod uwagę masę ciała danego pacjenta, przy użyciu danych podanych w tabeli poniżej.

Aktywność podana [MBq] = Aktywność wyjściowa × Wielokrotność

Aktywność wyjściowa wynosi 51,8 MBq w przypadku badania perfuzji mózgu za pomocą SPECT, przy czym minimalna aktywność to 100 MBq.

W przypadku scyntygrafii z użyciem znakowanych radioizotopem leukocytów aktywność wyjściowa wynosi 35 MBq, a minimalna 40 MBq.

Wielokrotności aktywności wyjściowej

Masa ciała: [kg]:	Wielokrotność	Masa ciała: [kg]:	Wielokrotność	Masa ciała: [kg]:	Wielokrotność
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	<u>11,29</u>
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

$$Aktywność\ podana\ [MBq] = Aktywność\ wyjściowa \times Wielokrotność$$

- W celu obliczenia podanej aktywności, wartość aktywności wyjściowej należy pomnożyć przez wielokrotności podane powyżej.
- Jeśli obliczona w ten sposób aktywność jest mniejsza niż minimalna aktywność zalecana, należy podać minimalną aktywność zalecaną.
- Nie należy przekraczać diagnostycznych poziomów referencyjnych obowiązujących w danym kraju!

Sposób podawania

- badanie perfuzji mózgu za pomocą SPECT – podanie dożylnie; radiofarmaceutyk należy wstrzyknąć nie wcześniej niż 10 minut, ale nie później niż 60 minut po rekonstytucji radioligandu;
- w scyntygrafii z użyciem znakowanych radioizotopem leukocytów – leukocyty są znakowane *in vitro*, a następnie wstrzykuje się je dożylnie.

Ze względu na ryzyko uszkodzenia tkanki należy bezwzględnie unikać wstrzyknięć pozanaczyniowych tego radioaktywnego produktu. Do stosowania wielodawkowego.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy należy przed podaniem pacjentowi rekonstruować. Instrukcje dotyczące rekonstrukcji i kontroli czystości radiochemicznej produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Przygotowanie pacjenta, patrz punkt 4.4.

Uzyskanie obrazu

Badanie perfuzji mózgu za pomocą SPECT

W celu uzyskania jak najlepszej jakości obrazu obrazowanie należy opóźnić o 30–90 minut po wstrzyknięciu. Obrazowanie powinno się zakończyć w ciągu 4 godzin po wstrzyknięciu.

Scyntygrafia z użyciem leukocytów znakowanych radioizotopem

Zwykle preferowana jest kamera gamma o dużym polu widzenia ziskoenergetycznym kolimatorem o wysokiej rozdzielczości.

Niezbędne są wcześniej wykonane badanie obrazowe miednicy i brzucha (u 20–30% dzieci czynność jelit obserwuje się w okresie do 1 godziny, a u 2–6% dorosłych do 3–4 godzin od wstrzyknięcia).

Obrazy kończyn należy uzyskiwać przez 10 minut/projekcję po 4–8 godzinach i co najmniej 15 minut/projekcję po 16–24 godzinach (szczególnie w przypadku zapalenia kości i szpiku). Pomocne może być badanie SPECT klatki piersiowej, brzucha/miednicy lub kręgosłupa.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję(-e) czynną(-e), na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którykolwiek ze składników wyznakowanego radiofarmaceutyku.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość wywołania nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej.

Jeśli pojawiają się reakcje nadwrażliwości lub anafilaktyczne, to należy natychmiast zaprzestać podawania produktu leczniczego i – jeśli to konieczne – wdrożyć leczenie dożylnie. W celu umożliwienia natychmiastowego działania w przypadkach nagłych musi być zapewniony bezzwłoczny dostęp do koniecznych w tym przypadku leków i sprzętu, takiego jak rurka intubacyjna i respirator.

Uzasadnienie indywidualnego wskaźnika korzyści do ryzyka.

Dla każdego pacjenta ekspozycja na promieniowanie musi być uzasadniona poprzez prawdopodobne korzyści. W celu uzyskania koniecznych informacji diagnostycznych podana aktywność powinna w każdym przypadku być tak niska, jak jest to w uzasadniony sposób osiągalne.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

U pacjentów z takim zaburzeniem konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie.

Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2.

Konieczne jest uważne rozważenie wskazania, ponieważ dawka skuteczna na jednostkę aktywności w MBq jest większa niż u dorosłych (patrz punkt 11).

Przygotowanie pacjenta

Pacjent powinien być dobrze nawodniony przed rozpoczęciem badania i należy go zachęcać do jak najczęstszego oddawania moczu w trakcie pierwszych godzin po badaniu w celu zmniejszenia narażenia na promieniowanie.

Badanie perfuzji mózgu za pomocą SPECT

Przed wykonaniem tego badania obrazowego pacjenci powinni unikać spożywania nadmiernej ilości środków pobudzających (takich jak kofeina, cola i napoje energetyzujące), alkoholu, palenia tytoniu i wszelkich leków, o których wiadomo, że wywierają wpływ na mózgowy przepływ krwi.

Po zabiegu

W ciągu pierwszych 12 godzin po wstrzyknięciu należy ograniczać bliski kontakt pacjenta z niemowlętami i kobietami w ciąży.

Specjalne ostrzeżenia

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

W zależności od czasu wstrzyknięcia ilość sodu podawanego pacjentowi może w niektórych przypadkach być większa niż 1 mmol. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów stosujących dietę niskosodową.

Tego produktu leczniczego nie wolno pacjentom podawać bez rekonstytucji za pomocą nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu.

Jedynie w przypadku ponownego wstrzyknięcia znakowanych produktem leczniczym Exametazime RADIOPHARMACY Laboratory leukocytów

Podczas przygotowywania znakowanych technetem (^{99m}Tc) leukocytów ważne jest, aby przed ich ponownym wstrzyknięciem pacjentowi wypłukać te komórki z czynników ułatwiających sedymentację, ponieważ materiały użyte do oddzielenia komórek mogą być przyczyną reakcji nadwrażliwości.

Manipulowanie ludzkimi komórkami (znakowanie leukocytów) niesie ze sobą ryzyko przeniesienia infekcji (HBV, HIV itp.).

Środki ostrożności dotyczące zagrożeń dla środowiska, patrz punkt 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono żadnych badań na ten temat i dotychczas nie zgłoszono żadnych przypadków interakcji lekowych.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym

W przypadku zamiaru podania radiofarmaceutyków kobiecie w wieku rozrodczym, należy upewnić się, że nie jest ona w ciąży. Należy zakładać, że kobieta, u której nie pojawiła się jedna miesiączka, jest w ciąży do czasu jej wykluczenia. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości co do ewentualnej ciąży (jeśli u kobiety nie pojawiła się spodziewana miesiączka, jeśli cykl miesięczkowy jest bardzo nieregularny itp.), należy zaproponować pacjentce alternatywne techniki bez użycia promieniowania jonizującego (jeśli takie są dostępne).

Ciąża

Badania z użyciem radionuklidów prowadzone u kobiet w ciąży wiążą się z otrzymaniem pewnej dawki promieniowania przez płód. Z tego względu w okresie ciąży należy przeprowadzać jedynie bezwzględnie konieczne badania, jeśli prawdopodobne korzyści znacznie przewyższają zagrożenia dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Przed podaniem preparatu radiofarmaceutycznego matce karmiącej piersią należy rozważyć, czy badanie można opóźnić do chwili, kiedy matka zakończy karmienie piersią i czy dany produkt leczniczy radiofarmaceutyczny jest odpowiedni, mając na względzie fakt przenikania związku radioaktywnego do mleka matki. Jeżeli podanie produktu leczniczego jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać na 12 godzin, a porcje mleka narażone na działanie produktu odrzucić. Karmienie piersią można wznowić, gdy poziom radioaktywności w mleku nie będzie powodował występowania dawki promieniowania większej niż 1 mSv. W tym okresie należy ograniczać bliski kontakt pacjentki z niemowlętami.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań na temat płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne Częstość nieznana	Wady dziedziczne. ¹
Łagodne i złośliwe nowotwory (w tym torbiele i polipy) Częstość nieznana	Indukcja nowotworów złośliwych. ¹
Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana Tylko w przypadku ponownego wstrzyknięcia wyznakowanych leukocytów Częstość nieznana	Nadwrażliwość, w tym wysypka, rumień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i świąd. Nadwrażliwość, w tym wysypka, rumień, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, świąd, reakcja anafaktoidalna lub wstrząs anafilaktoidalny.
Zaburzenia układu nerwowego Częstość nieznana	Ból głowy, zawroty głowy, parestezje.
Zaburzenia dotyczące naczyń krwionośnych Częstość nieznana	Nagłe zaczerwienienia
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe Częstość nieznana	Nudności i wymioty

Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz w miejscu podania produktu leczniczego Częstość nieznana	Stany przebiegające z astenią (np. złe samopoczucie, zmęczenie)
---	---

¹ Mające związek z promieniowaniem jonizującym

Inne zaburzenia

Narażenie na promieniowanie jonizujące wiąże się z indukcją nowotworów złośliwych oraz możliwością rozwoju wad dziedzicznych.

Ponieważ skuteczna dawka wynosi około 10,3 mSv, to po podaniu maksymalnej zalecanej aktywności wynoszącej 1110 MBq dorosłemu o masie ciała 70 kg, oczekuje się, że prawdopodobieństwo występowania tych działań niepożądanych jest niewielkie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania znakowanego technetem (^{99m}Tc) eksametazymu dawkę pochłoniętą przez pacjenta należy w miarę możliwości zmniejszyć poprzez zwiększenie eliminacji radionuklidu z organizmu osiąganej dzięki częstemu oddawaniu moczu i częstym wypróżnieniom. Pomocne może być oszacowanie zastosowanej skutecznej dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: radiofarmaceutyki diagnostyczne, związki technetu (^{99m}Tc), kod ATC: V09AA01 i V09HA02.

Efekty farmakodynamiczne

W stężeniach chemicznych stosowanych w celu badań diagnostycznych nie wydaje się, aby roztwór eksametazymu technetu (^{99m}Tc) wykazywał jakąkolwiek aktywność farmakodynamiczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badanie perfuzji mózgu za pomocą SPECT

Dystrybucja

Kompleks technetu (^{99m}Tc) - aktywnego składnika produktu, jest pozbawiony ładunku elektrycznego, lipofilny i ma dostatecznie małą masę cząsteczkową, aby przekroczyć barierę krew-mózg.

Po wstrzyknięciu dożylnym jest szybko usuwany z krwi.

Wychwył narządowy

Wychwyt przez mózg osiąga maksymalnie 3,5-7,0% wstrzykniętej dawki w ciągu jednej minuty od wstrzyknięcia.

Maksymalnie 15% aktywności mózgowej wypłukuje się z mózgu 2 minuty po wstrzyknięciu, po czym następuje niewielka utrata aktywności przez następne 24 godziny, z wyjątkiem fizycznego rozpadu technetu (^{99m}Tc).

Aktywność niezwiązana z mózgiem jest szeroko dystrybuowana w całym organizmie, szczególnie w mięśniach i tkankach miękkich.

Eliminacja

Około 20% wstrzykniętej dawki jest usuwane przez wątrobę natychmiast po wstrzyknięciu i wydalone przez układ wątrobowo-żółciowy.

Około 40% wstrzykniętej dawki jest wydalone przez nerki i mocz w ciągu 48 godzin po wstrzyknięciu, co powoduje ogólne zmniejszenie tła tworzonego przez wychwyt w mięśniach i tkankach miękkich.

Scyntygrafia z użyciem leukocytów znakowanych radioizotopem

Wyznakowane technetem (^{99m}Tc) leukocyty są dystrybuowane pomiędzy pulami marginalnymi w wątrobie (w ciągu 5 minut) i w śledzionie (w ciągu około 40 minut) oraz pulą krążącą (ta ostatnia stanowi około 50% puli leukocytów). Około 37% technetu (^{99m}Tc) związanego z komórkami można odzyskać z puli krążącej 40 minut po wstrzyknięciu. Aktywność technetu (^{99m}Tc) jest powoli wypłukiwana z komórek i częściowo wydalana przez nerki, a częściowo przez wątrobę do pęcherzyka żółciowego.

Powoduje to wzrost aktywności obserwowanej w jelitach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksykologicznych na myszach wykazano, że po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym w dawce 2,5 mg/kg mc. nie obserwuje się żadnych zgonów ani zmian patologicznych. Współczynnik bezpieczeństwa u ludzi wynosi 1750.

W badaniach toksykologicznych na myszach wykazano, że po pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym w dawce 0,15 mg/kg mc. nie obserwuje się żadnych zgonów ani zmian patologicznych. Współczynnik bezpieczeństwa u ludzi wynosi 105.

Nie istnieją żadne, istotne dla lekarza zlecającego, dodatkowe dane przedkliniczne o bezpieczeństwie wykorzystywane przy ustalaniu profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego stosowanego w zarejestrowanych wskazaniach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Lista substancji pomocniczych

Cyny (II) chlorek dwuwodny

Tetrasodu pirofosforan dziesięciowodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami z wyjątkiem tych, które wymieniono w punkcie 12.

6.3 Okres ważności

Rok.

Po radiooznakowaniu: 60 minut.

Po radiooznakowaniu nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Po radiooznakowaniu nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po radiooznakowaniu, patrz punkt 6.3.

Produkt należy przechowywać zgodnie z przepisami krajowymi dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt jest dostarczany w przezroczystej, bezbarwnej fiolce ze szkła typu I o pojemności 8 ml (typu I), z zamknięciem z gumy chlorobutylowej, z aluminiowym uszczelniaczem i zielonym wieczkiem typu flip-off.

1 opakowanie zawiera 3 fiolki wielodawkowe.

1 opakowanie zawiera 6 fiolek wielodawkowych.

1 opakowanie zawiera 1 fiolkę wielodawkową.

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania po 6 fiolek wielodawkowych.

Opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania po 6 fiolek wielodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ostrzeżenia ogólne

Produkty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane wyłącznie przez osoby do tego upoważnione w odpowiednich warunkach klinicznych, a ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie podlegają regulacjom prawnym i (lub) odpowiednim zezwoleniom wydawanym przez właściwe lokalne władze.

Radiofarmaceutyki powinny być przygotowane w sposób zapewniający odpowiednie warunki bezpieczeństwa radiologicznego i jakości farmaceutycznej. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu zapewnienia jałowości produktu leczniczego.

Zawartość fiolki przeznaczona jest wyłącznie do przygotowania roztworu znakowanego technetem (^{99m}Tc) eksametazymu i nie należy jej podawać bezpośrednio pacjentowi bez uprzedniego przejścia procedury przygotowawczej.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeśli w jakimkolwiek momencie przygotowywania tego produktu integralność fiolki zostanie naruszona, nie należy jej używać.

Zawartość zestawu przed przygotowaniem nie jest radioaktywna. Jednak po dodaniu *nadtechnecjanu* (^{99m}Tc) sodu w roztworze do wstrzykiwań według Ph. Eur. należy zastosować odpowiednie ekranowanie produktu końcowego.

Podawanie radiofarmaceutyków stwarza ryzyko dla innych osób związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem spowodowanym rozlaniem moczu, treści wymiotów itp. Z tego względu należy przesięgnąć środki ostrożności w zakresie ochrony radiologicznej zgodnie z przepisami krajowymi.

Procedury podawania należy przeprowadzać w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia produktu leczniczego oraz napromieniowania osób przeprowadzających zabieg. Obowiązkowe jest odpowiednie ekranowanie.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

RADIOPHARMACY Laboratory Kft.

Gyár u. 2.
2040 Budaörs
Węgry
(Budaörs Industrial and Technology Park, Gutenberg u. 125.)
Adres mailowy: info@radiopharmacylab.hu

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Techneet (^{99m}Tc) jest wytwarzany za pomocą generatora radionulidowego ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) i ulega rozpadowi emitując promieniowanie gamma o średniej energii 140 keV (jego okres półtrwania wynosi 6,02 godziny) do technetu (^{99}Tc), który ze względu na długi okres półtrwania wynoszący $2,13 \times 10^5$ lat – można uznać za quasi stabilny.

Badanie perfuzji mózgu za pomocą SPECT

Dane wymienione poniżej pochodzą z ICRP 128:

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi (mGy/MBq)					
	Dorośli	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok	Noworodek
Nadnercza	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024	0,066
Powierzchnia kości	0,0051	0,0064	0,0094	0,014	0,024	0,073
Mózg	0,0068	0,011	0,016	0,021	0,037	0,084
Piersi	0,0020	0,0024	0,0037	0,0056	0,0095	0,034
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,018	0,021	0,028	0,048	0,14	0,32
Przewód pokarmowy						
Ściana żołądka	0,0064	0,0085	0,012	0,019	0,036	0,14
Ściana jelita cienkiego	0,012	0,015	0,024	0,036	0,065	0,21
Ściana okrężnicy	0,017	0,022	0,035	0,055	0,1	0,29
Ściana górnej części jelita grubego	0,018	0,024	0,038	0,06	0,11	0,31
Ściana dolnej części jelita grubego	0,015	0,019	0,031	0,048	0,09	0,27
Ściana serca	0,0037	0,0047	0,0067	0,0097	0,016	0,05
Nerki	0,034	0,041	0,057	0,081	0,14	0,36
Wątroba	0,0086	0,011	0,016	0,023	0,04	0,092
Płuca	0,011	0,016	0,022	0,034	0,063	0,17
Mięśnie	0,0028	0,0035	0,005	0,0073	0,013	0,045

Przetyk	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Jajniki	0,0066	0,0083	0,012	0,017	0,027	0,081
Trzustka	0,0051	0,0065	0,0097	0,014	0,023	0,069
Szpik kostny czerwony	0,0034	0,0041	0,0059	0,008	0,014	0,042
Skóra	0,0016	0,0019	0,0029	0,0045	0,0083	0,032
Śledziona	0,0043	0,0054	0,0082	0,012	0,02	0,059
Jądra	0,0024	0,003	0,0044	0,0061	0,011	0,039
Grasica	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Tarczyca	0,026	0,042	0,063	0,14	0,26	0,37
Ściana pęcherza moczowego	0,023	0,028	0,033	0,033	0,056	0,15
Macica	0,0066	0,0081	0,012	0,015	0,025	0,075
Pozostałe narządy	0,0032	0,004	0,006	0,0092	0,017	0,053
Dawka skuteczna (mSv/MBq)	0,0093	0,011	0,017	0,027	0,049	0,12

Dawka skuteczna wynosi 10,3 mSv/1110 MBq (dla osoby o masie ciała wynoszącej 70 kg).

Dawka skuteczna wynikająca z podania maksymalnej zalecanej aktywności, czyli 1110 MBq eksametazymu technetu (^{99m}Tc), wynosi dla osoby dorosłej ważącej 70 kg około 10,3 mSv.

Dla podanej aktywności wynoszącej 740 MBq typowa dawka promieniowania dla mózgu (będącego narządem docelowym) wynosi 5,0 mGy, a typowa dawka/dawki promieniowania dla narządów krytycznych (nerek) wynosi 25,2 mGy.

Scyntygrafia z użyciem leukocytów znakowanych radioizotopem

Dane wymienione poniżej pochodzą z ICRP 128:

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podanej pacjentowi (mGy/MBq)				
	Dorośli	Dzieci 15 lat	Dzieci 10 lat	Dzieci 5 lat	Dzieci 1 rok
Nadnercza	0,012	0,012	0,018	0,026	0,043
Powierzchnia kości	0,016	0,021	0,034	0,061	0,15
Mózg	0,0023	0,0029	0,0044	0,0070	0,013
Piersi	0,0024	0,0029	0,0049	0,076	0,013
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,0084	0,010	0,016	0,025	0,036
Przewód pokarmowy					
Ściana żołądka	0,0081	0,0096	0,014	0,020	0,032
Ściana jelita cienkiego	0,0046	0,0057	0,0087	0,013	0,021
Ściana okrężnicy	0,0043	0,0054	0,0084	0,012	0,021
Ściana górnej części jelita grubego	0,0047	0,0059	0,0093	0,014	0,023
Ściana dolnej części jelita grubego	0,0037	0,0048	0,0073	0,010	0,018
Ściana serca	0,0094	0,012	0,017	0,025	0,044
Nerki	0,012	0,014	0,022	0,032	0,054
Wątroba	0,020	0,026	0,038	0,054	0,097
Płuca	0,0078	0,0099	0,015	0,023	0,041
Mięśnie	0,0033	0,0041	0,0060	0,0089	0,016
Przetyk	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Jajniki	0,0039	0,0050	0,072	0,011	0,018
Trzustka	0,013	0,016	0,023	0,034	0,053
Szpik kostny czerwony	0,023	0,025	0,040	0,071	0,14
Skóra	0,0018	0,0021	0,0034	0,0055	0,010
Śledziona	0,15	0,21	0,31	0,48	0,85
Jądra	0,0016	0,0021	0,0032	0,0051	0,0092
Grasica	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Tarczyca	0,0029	0,0037	0,0058	0,0093	0,017

Ściana pęcherza moczowego	0,0026	0,0035	0,0052	0,0078	0,014
Macica	0,0034	0,0043	0,0065	0,0097	0,016
Pozostałe narządy	0,0034	0,0042	0,0063	0,0095	0,016
Dawka skuteczna (mSv/MBq)	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062

Dawka skuteczna wynikająca z podania maksymalnej zalecanej aktywności, czyli 370 MBq eksametazymu technetu (^{99m}Tc), wynosi dla osoby dorosłej ważącej 70 kg około 4,1 mSv. W przypadku podanej aktywności wynoszącej 370 MBq typowa dawka/dawki promieniowania dla narządu krytycznego/narządów krytycznych, czyli śledziony i szpiku kostnego czerwonego, wynoszą odpowiednio 55,5 mGy i 8,51 mGy.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Oprócz stosowania technik aseptycznych w celu utrzymania sterylności zawartości fiolki należy przestrzegać zwykłych środków ostrożności dotyczących obchodzenia się z materiałami radioaktywnymi.

Środki ostrożności związane ze znakowaniem leukocytów

Podczas procedury znakowania ma się do czynienia z krwią i składnikami krwi pacjenta, które mogą być zakażone różnymi patogenami. W celu zapobiegania skażeniu osób wykonujących znakowanie podczas całej procedury należy nosić wodoodporne rękawiczki. Szczególną ostrożność powinno się zachować podczas kontaktu z igłami.

Ponieważ wyznakowane eksametazymem technetu (^{99m}Tc) leukocyty należy ponownie wstrzyknąć pacjentowi, to procedura znakowania wymaga zachowania ścisłych warunków aseptycznych. W tym celu należy używać wyłącznie sterylnych odczynników i jednorazowych plastikowych artykułów, a także sterylnych rękawiczek, czepka i maski. Zwykle znakowanie leukocytów odbywa się w komorze z przepływem laminarnym lub w izolatorze komórek – zainstalowanym zgodnie z lokalnymi przepisami.

W celu zapobiegania możliwemu łańcuchowi zakażeń nie zaleca się jednoczesnego znakowania leukocytów pochodzących od wielu pacjentów.

Znakowanie leukocytów pobranych od różnych pacjentów powinno odbywać się w fizycznie oddzielnych miejscach, chyba że używa się zamkniętych urządzeń. W każdym przypadku należy zagwarantować prawidłową identyfikację produktów krwiopochodnych pacjenta. Wszystkie strzykawki, próbówki oraz wszelkie materiały mające kontakt ze składnikami krwi pacjenta powinny być wyraźnie oznakowane nazwiskiem pacjenta, kodem kreskowym i (lub) kodem barwnym.

Podczas znakowania leukocytów eksametazymem technetu (^{99m}Tc) należy uważać, aby komórki nie uległy uszkodzeniu, ponieważ mogłoby to spowodować wyciek radioaktywności z komórek, adhezję wyznakowanych leukocytów do śródbłonna naczyniowego (szczególnie w mikrokrażeniu płuc) oraz utratę ich ruchliwości. W celu unikania rozkładu radiofarmaceutyków i uszkodzeń radiacyjnych wyznakowanych komórek znakowane eksametazymem technetu (^{99m}Tc) leukocyty należy jak najszybciej wstrzyknąć ponownie – nie później niż po upływie 1 godziny od wyznakowania.

Procedura przygotowania eksametazymu technetu (^{99m}Tc) do wstrzyknięć dożylnych lub przeprowadzanego *in vitro* znakowania leukocytów:

Przez cały trwania procedury należy stosować technikę aseptyczną. Pobrania powinny być wykonywane w warunkach aseptycznych. Fiolki nie mogą być otwierane przed zdezynfekowaniem korka, roztwór powinien być pobierany przez korek za pomocą strzykawki jednorazowego użytku wyposażonej w odpowiednią osłonę ochronną oraz sterylną igłę jednorazowego użytku lub przy użyciu autoryzowanego zautomatyzowanego systemu podawania.

Jeśli integralność fiolki jest naruszona, produkt leczniczy nie powinien być stosowany.

- (1) Umieścić fiolkę w pojemniku ochronnym (osłonie) i przetrzeć zamknięcie dostarczoną wacikiem nasączonym roztworem odkażającym.
- (2) Za pomocą strzykawki o pojemności 10 ml wstrzyknąć do fiolki z osłoną 5 ml jałowego eluatu z generatora technetowego (^{99m}Tc) (patrz uwagi a-f). Przed wycofaniem strzykawki z fiolki

należy pobrać 5 ml gazu z przestrzeni nad roztworem w celu wyrównania ciśnienia. Wyrząsać fiolką przez 10 sekund, co zapewnia całkowite rozpuszczenie się proszku.

- (3) Oznaczyć całkowitą aktywność i obliczyć objętość roztworu potrzebną do wstrzyknięcia lub do wykorzystania *in vitro* w metodzie znakowania leukocytów za pomocą technetu (^{99m}Tc).
- (4) Wypełnić dostarczoną etykietę i przymocować ją do fiołki.
- (5) Zużyć w ciągu maksymalnie 60 minut po rekonstytucji. Wyrzucić niewykorzystane materiały

Uwaga:

- a) W celu uzyskania największej czystości radiochemicznej rekonstruować świeżo eluowanym eluatom technetu (^{99m}Tc) uzyskanym z generatora ra.
- b) Używać tylko eluatu, który został wyluowany w okresie krótszym niż 2 godziny z generatora eluowanego w ciągu 24 godzin.
- c) Do próbówki można dodawać 0,37-2,2 GBq (10-60 mCi) technetu (^{99m}Tc).
- d) Przed rekonstytucją można skorygować eluat generatora w celu uzyskania prawidłowego stężenia radioaktywności (0,37-2,2 GBq na 5 ml) poprzez rozcieńczenie za pomocą roztworu chlorkiem sodu do wstrzykiwań.
- e) Nadtechnecjan zgodny ze specyfikacjami określonymi przez USP i BP/Ph.Eur. Należy korzystać z monografii na temat wstrzyknięć nadtechnecjanu (^{99m}Tc) sodu.
- f) pH przygotowanego do wstrzykiwania/wyznakowania środka mieści się w zakresie 7,0-10.

Procedura oddzielania leukocytów i następującego po niej znakowania *in vitro* za pomocą ^{99m}Tc -Exametazime RADIOPHARMACY Laboratory:

Przez cały czas stosować technikę aseptyczną.

- 1) Pobrać 9 ml kwaśnego cytrynianu dekstrozy (ACD) (patrz uwaga a) do każdej z dwóch 60-mililitrowych plastikowych nieheparynizowanych strzykawek.
- 2) Pobrać 51 ml krwi pacjenta do każdej strzykawki za pomocą zestawu infuzyjnego z igłą motylkową 19G. Zamknąć strzykawki przy użyciu sterylnych końcówek.
- 3) Dodać 2 ml środka ułatwiającego sedymentację (patrz uwaga b) do każdego/każdej z 5 pojemników lub probówek Universal.
- 4) Bez mocowania igły do strzykawek przelać 20 ml krwi do każdej z 5 probówek Universal zawierających środek ułatwiający sedymentację. Pozostałe 20 ml krwi przelać do próbówki bez środka ułatwiającego sedymentację.
W celu uniknięcia tworzenia się pęcherzyków i spieniania krew powinna spływać delikatnie po bokach probówek.
- 5) Wymieszać ze sobą krew i środek ułatwiający sedymentację za pomocą jednego delikatnego odwrócenia tubki. Zdjąć nasadkę z próbówki Universal i za pomocą sterylnej igły zlikwidować bąbelkę powietrza utworzonego na górze. Zamiast nasadki nałożyć korek i odstawić próbówki na 30-60 minut w celu sedymentacji erytrocytów.
Okres sedymentacji erytrocytów zależy od stanu pacjenta. Zaleca się przerwanie tego procesu po sedymentacji krwinek, dzięki której około połowa objętości próbówki przypada na opadłe erytrocyty.
- 6) W międzyczasie należy przez 10 minut odwirować próbówkę zawierającą 20 ml krwi bez środka wspomagającego sedymentację przy 2000 g. Pozwoli to na uzyskanie bezkomórkowego supernatantu osocza (CFP) zawierającego ACD, który przechowuje się w temperaturze pokojowej do wykorzystania jako medium w celu wyznakowania komórek i ponownego wstrzyknięcia.
- 7) Po osiągnięciu wystarczającej sedymentacji erytrocytów (patrz [5]) ostrożnie przenieść 15 ml podwielokrotności mętnego i słomkowego supernatantu do czystych probówek Universal. Uważać przy tym, aby nie przenosić osadu erytrocytów. Supernatant to osocze bogate w leukocyty i płytki krwi (LRPRP). Do pobierania próbek nie używać igieł do strzykawek w celu uniknięcia niepożądanego uszkodzenia komórek.
- 8) Przez 5 minut odwirować LRPRP przy 150 g, uzyskując tym samym supernatant osocza bogatopłytkowego (PRP) i „pelet” „pomieszanych” leukocytów.
- 9) Usunąć jak najwięcej PRP do czystych probówek Universal i przez 10 minut wirować dalej przy 2000 g, aby uzyskać więcej supernatantu – CFP zawierającego środek ułatwiający sedymentację. Wykorzysta się go do przemycia komórek po wyznakowaniu.
- 10) W międzyczasie poluzować „pelet” „pomieszanych” leukocytów poprzez *bardzo* delikatne opukiwanie i obracanie probówek Universal. Za pomocą strzykawki bez przymocowanej igły

zebrać wszystkie komórki w jednej probówce, a następnie za pomocą tej samej strzykawki dodać 1 ml osocza bezkomórkowego zawierającego ACD (z punktu 6) i *łagodnie* obracać, uzyskując ponowne zawieszenie komórek w roztworze.

- 11) Rekonstruować fiolkę Exametazime RADIOPHARMACY Laboratory za pomocą 5 ml eluatu z generatora technetu (^{99m}Tc) zawierającego około 500 MBq (13,5 mCi) $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (przy użyciu opisanej powyżej procedury).
- 12) *Natychmiast* po rekonstytucji dodać 4 ml powstałego roztworu eksametazymu technetu (^{99m}Tc) do leukocytów „wymieszanych” w CFP (z punktu 10).
- 13) *Łagodnie* obracać probówkę w celu wymieszania; inkubować przez 10 minut w temperaturze pokojowej.
- 14) W razie potrzeby natychmiast nałożyć paski chromatograficzne w celu oceny czystości radiochemicznej eksametazymu technetu (^{99m}Tc) – zgodnie z instrukcją na odwrocie strony.
- 15) Po zakończeniu inkubacji *ostrożnie* dodać do próbek 10 ml CFP zawierającego środek ułatwiający sedymentację (z punktu 9), aby zatrzymać proces znakowania. Delikatnie odwracać w celu ich wymieszania.
- 16) Wirować przy 150 g przez 5 minut.
- 17) Usunąć i zachować całą objętość supernatantu.
Jest bardzo ważne, aby na tym etapie usunąć cały supernatant zawierający niezwiązany eksametazym technetu (^{99m}Tc). Najlepiej można to osiągnąć za pomocą strzykawki z igłą o szerokim otworze (19G).
- 18) Delikatnie ponownie zawiesić wyznakowany technetem (^{99m}Tc) preparat wymieszanych leukocytów w 5-10 ml CFP zawierającego ACD (z punktu 6). Delikatnie obracać w celu wymieszania.
- 19) Zmierzyć radioaktywność w komórkach i supernatancie (z punktu 17). Obliczyć wydajność znakowania (LE), którą definiuje się jako odsetek w komórkach – odsetek sumy aktywności w komórkach i aktywności w supernatancie. Skuteczność znakowania zależy od liczby leukocytów pacjenta i będzie się zmieniać w zależności od objętości początkowej próbki krwi. Używając objętości z (punktu 2), można oczekiwać, że LE będzie wynosić około 55%.
- 20) Bez mocowania igły ostrożnie wciągnąć oznakowane komórki do plastikowej, nieheparynizowanej strzykawki i zamknąć ją jałową nasadką. Zmierzyć radioaktywność.
- 21) Znakowane komórki są teraz gotowe do ponownego wstrzyknięcia. Należy to niezwłocznie wykonać.

Uwaga:

- a) Kwaśny cytrynian dekstrozy (ACD) należy przygotować w następujący sposób:
Wzór A wg. NIH. W celu uzyskania 1 litra roztworu należy dodać do siebie 22 g cytrynianu trójsodowego, 8 g kwasu cytrynowego, 22,4 g dekstrozy i uzupełnić do 1 litra wodą do wstrzykiwań. Produkt należy wytwarzać w warunkach aseptycznych. Dostępne są również komercyjne preparaty tego produktu. Produkt należy przechowywać w warunkach zalecanych przez producenta i stosować tylko do podanej przez niego daty ważności.
- b) Środek powodujący sedymentację należy wytwarzać w warunkach aseptycznych. Dostępne są komercyjne preparaty tego produktu. Produkt należy przechowywać w warunkach zalecanych przez producenta i stosować tylko do podanej przez niego daty ważności.

Kontrola jakości

1. Pomiar czystości radiochemicznej ^{99m}Tc -Exametazime RADIOPHARMACY Laboratory (Metoda I)

Metoda I.

Pomiar czystości radiochemicznej

W procesie przygotowania iniekcji eksametazymu mogą być pojawić się trzy potencjalne zanieczyszczenia radiochemiczne. Należą do nich: wtórne kompleksy eksametazymu ^{99m}Tc , wolny nadtechnecjan i zredukowany oraz zhydrolizowany technet (^{99m}Tc). W celu określenia czystości radiochemicznej wstrzyknięcia konieczne jest skojarzenie dwóch układów chromatograficznych.

5 μl badanych próbek nanosi się igłą w odległości około 2,5 cm od dolnej krawędzi dwóch pasków ITLC/SG (2,5 cm x 20 cm). Paski następnie natychmiast umieszcza się w przygotowanych zbiornikach wywołujących do chromatografii wstępującej: jednym zawierającym oksym 2-butanonu oraz drugim zawierającym 0,9% wodny roztwór chlorku sodu (świeży rozpuszczalnik o

głębokości 1 cm). Po elucji 15 cm paski usuwa się, zaznacza czoła rozpuszczalników, paski suszy się a za pomocą odpowiednich urządzeń określa się rozkład aktywności.

Interpretacja chromatogramów

System 1 (ITLC: oksym 2-butanonu [keton metylo-etylowy])

Wtórny kompleks eksametazymu ^{99m}Tc i zredukowany hydrolizowany technet pozostają na starcie. Lipofilny kompleks eksametazymu Tc^{99m} i nadtechnecjan migrują przy wartościach R_f wynoszących 0,8-1,0.

System 2 (ITLC: 0,9% chlorek sodu)

Lipofilny kompleks eksametazymu Tc^{99m} , wtórny kompleks eksametazymu ^{99m}Tc i zredukowany oraz hydrolizowany Tc pozostają na starcie.

Nadtechnecjan migruje przy wartościach R_f wynoszących 0,8-1,0.

- (1) Z systemu 1 (A%) należy obliczyć odsetek aktywności pojawiającej się zarówno z powodu drugorzędowych kompleksów eksametazymu Tc^{99m} , jak i zredukowanego i zhydrolizowanego technetu (^{99m}Tc). Z systemu 2 (B%) należy obliczyć odsetek aktywności pojawiającej się z powodu nadtechnecjanu (B%).
- (2) Czystość radiochemiczna (jako odsetek lipofilnych kompleksów eksametazymu ^{99m}Tc) jest wyrażona wzorem:

$$100 - (A\% + B\%) \text{ gdzie:}$$

A% oznacza udział procentowy wtórnych kompleksów eksametazymu Tc^{99m} oraz zredukowanego i zhydrolizowanego technetu (^{99m}Tc).

B% oznacza udział procentowy nadtechnecjanu.

Można oczekiwać, że czystość radiochemiczna będzie wynosić co najmniej 80%, pod warunkiem że próbki do badań pobrano i przeanalizowano w ciągu 60 minut od rekonstrukcji.