

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Exametazim Radiopharmacy Laboratorium 500 mikrogramů kit pro radiofarmakum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mikrogramů exametazimu.

Radionuklid není součástí kitu.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Sodík 0,52 mg v jedné injekční lahvičce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum

Bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům. Je indikován k léčbě dětí, dospívajících a dospělých pacientů.

Po označení roztokem technecistanu-(^{99m}Tc) sodného je výsledný roztok technecium-(^{99m}Tc) exametazimu indikován k léčbě následujících onemocnění:

Neurologie

Technecium (^{99m}Tc) exametazim je indikován pro použití při jednofotonové emisní počítačové tomografii (SPECT).

Při SPECT perfuze mozku je diagnostickým cílem odhalení abnormalit regionálního průtoku krve mozkem. Dostatečně byly zdokumentovány následující indikace:

- Hodnocení stavu pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním (zejména akutní mozkovou mrtvicí, chronickou ischemií a tranzitorní ischemickou atakou)
- Předoperační lateralizace a lokalizace epileptogenních ložisek
- Hodnocení stavu pacientů s podezřením na demenci (zejména Alzheimerovu chorobu a frontotemporální demenci)
- Adjuvantní metoda při diagnóze mozkové smrti

Infekční nebo zánětlivá onemocnění

Injekce technecium (^{99m}Tc) exametazimu je také indikována ke značení leukocytů techneciem-99m *in vitro*, přičemž označené leukocyty jsou opětovně podány pacientovi a scintigraficky se zobrazí místo jejich lokalizace. Tento postup lze použít ke zjištění polohy infekčních ložisek (např. abscesů v břišní oblasti), při vyšetření horečky neznámého původu a při hodnocení zánětlivých stavů, které nejsou spojeny s infekcí, např. zánětlivé onemocnění střev.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí pacienti

Doporučené rozmezí aktivity pro intravenózní podání dospělému pacientovi s průměrnou tělesnou hmotností (70 kg):

- V případě SPECT perfuze mozku: 555–1 110 MBq
- V případě scintigrafie značenými leukocyty: 185–370 MBq

Porucha funkce ledvin/jater

V případě poruchy funkce ledvin nebo jater je možná zvýšená expozice záření. To je třeba vzít v úvahu při výpočtu aktivity, která má být podána.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná žádná zvláštní úprava dávky.

Pediatrická populace

Použití u dětí a dospívajících by se mělo pečlivě zvážit na základě klinických potřeb a vyhodnocení poměru rizika/přínosu v této skupině pacientů.

Aktivity podávané dětem a dospívajícím je třeba vypočítat podle doporučení dávkovací karty pro pediatrické pacienty Evropské asociace nukleární medicíny (EANM) (verze 5.7.2016) pro danou tělesnou hmotnost pacienta s použitím údajů v tabulce níže.

$A[\text{MBq}]_{\text{podávaná}} = \text{základní aktivita} \times \text{násobek}$

Pro SPECT perfuze mozku je základní aktivita 51,8 MBq a minimální aktivita 100 MBq.

Pro scintigrafii značenými leukocyty je základní aktivita 35 MBq a minimální aktivita 40 MBq

Násobek základní aktivity

Hmotnost [kg]	Násobek	Hmotnost [kg]	Násobek	Hmotnost [kg]	Násobek
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

$$A[\text{MBq}]_{\text{podávaná}} = \text{základní aktivita} \times \text{násobek}$$

- Podanou aktivitu vypočteme vynásobením hodnoty základní aktivity výše uvedenými násobky.
- Je-li výsledná aktivita nižší než minimální doporučená aktivita, je třeba podat minimální aktivitu.
- Nesmí se překročit národní diagnostické referenční úrovně!

Způsob podání

- V případě SPECT perfuze mozku: intravenózní podání. Radiofarmakum je třeba podat injekcí nejdříve 10 minut a nejpozději 60 minut po rekonstituci radioligandu.
- V případě scintigrafie značenými leukocyty: Leukocyty se označí in vitro a označené leukocyty jsou následně určeny k intravenóznímu podání.

Z důvodu možného poškození tkáně je třeba se striktně vyhnout podání tohoto radioaktivního přípravku extravazální injekcí. K vícedávkovému použití.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento přípravek je třeba před podáním pacientovi rekonstituovat. Návod k rekonstituci a kontrole radiochemické čistoty léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Příprava pacienta viz bod 4.4.

Snímání obrazu:

SPECT perfuze mozku

Pro dosažení co nejlepší kvality snímku je třeba snímkování odložit na dobu 30-90 minut po injekci. Snímkování je třeba dokončit do 4 hodin po injekci.

Scintigrafie značenými leukocyty

Obvykle se používá gama kamera s velkým zorným polem s nízkoenergetickým kolimátorem s vysokým rozlišením.

U pánve a břicha je nezbytné rané pořízení snímků (aktivitu ve střevech lze pozorovat u 20 %–30 % dětí do 1 h a u 2 %–6 % dospělých do 3–4 h po injekci). Snímky končetin je třeba pořizovat po dobu 10 min/zobrazení po 4–8 h a nejméně 15 min/zobrazení po 16–24 h (zejména u osteomyelitidy).

Užitečné mohou být snímky SPECT hrudníku, břicha/pánve nebo páteře.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku(y), na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakoukoli složku označeného radiofarmaka.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí

Jestliže se objeví hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit a v případě potřeby zahájit intravenózní léčbu. Aby bylo možné v akutním případě provést okamžitý zákrok, je třeba mít okamžitě k dispozici nezbytné léčivé přípravky a vybavení, např. endotracheální kanylu a ventilátor.

Individuální odůvodnění přínosů a rizik

U každého pacienta musí být expozice záření odůvodnitelná pravděpodobným přínosem. Podaná aktivita má být v každém případě co nejnižší, jaké lze adekvátně dosáhnout, aby byly získány požadované diagnostické informace.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik vzhledem k možnosti zvýšené expozice záření.

Pediatrická populace

Informace o použití u pediatrické populace naleznete v bodě 4.2.

Vyžaduje se pečlivé zvážení indikace, protože efektivní dávka na MBq je vyšší než u dospělých (viz bod 11).

Příprava pacienta

Pacient má být před začátkem vyšetření dobře hydratován a během prvních hodin po vyšetření nabádán k vyprazdňování tak často, jak je to možné, aby se radiace snížila.

SPECT perfuze mozku

Před vyšetřením se pacienti mají pokud možno vyhnout nadměrné spotřebě povzbuzujících prostředků (jako je kofein, koka-kola a energetické nápoje), alkoholu, kouření a veškerým lékům, o kterých je známo, že ovlivňují průtok krve mozky.

Po vyšetření

Během prvních 12 hodin po injekci je třeba omezit úzký kontakt pacienta s malými dětmi a těhotnými ženami.

Zvláštní upozornění

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

V závislosti na době podání injekce může být obsah sodíku podaného pacientovi v některých případech větší než 1 mmol. To je třeba brát v úvahu u pacienta, který drží dietu s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek bez rekonstituce technecianem (^{99m}Tc) sodným nesmí být pacientům podán.

Pouze opětovné podání leukocytů značených přípravkem Exametazim Radiopharmacy Laboratorium

Při přípravě leukocytů značených techneciem- (^{99m}Tc) je podstatné, aby před jejich opětovným podáním pacientovi byly buňky promytím zbaveny sedimentačních činidel, protože látky používané k separaci buněk mohou vyvolat hypersenzitivní reakce.

Manipulace s lidskými buňkami (značení leukocytů) představuje riziko potenciálního přenosu infekcí (HBV, HIV atd.).

Opatření související s nebezpečím pro životní prostředí jsou uvedena v bodě 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí a dosud nebyly hlášeny žádné lékové interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Má-li být radiofarmakum podáno ženě ve fertilním věku, je důležité stanovit, zda žena je či není těhotná. Každá žena, u níž se nedostavila menstruace, musí být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. V případě pochybností ohledně možného těhotenství (jestliže se u ženy nedostavila menstruace nebo jestliže je menstruace velmi nepravidelná atd.) je třeba pacientce nabídnout alternativní metody nevyužívající ionizační záření (pokud takové existují).

Těhotenství

Radionuklidové postupy prováděné u těhotných žen také představují dávku záření pro plod. Proto se během těhotenství pacientky smí provádět jen takové nezbytné vyšetření, jehož očekávaný přínos vysoce převyšuje rizika, která výkon představuje pro matku a plod.

Kojení

Před podáním radiofarmaka kojící matce je třeba zvážit možnost odložení podání radionuklidu na dobu, kdy matka přestane kojit, a vzhledem k vylučování aktivity do mateřského mléka je nutné vybrat nevhodnější radiofarmakum. Pokud je podání radiofarmaka považováno za nutné, je třeba kojení na 12 hodin přerušit a odstříkané mléko zlikvidovat. Kojení lze obnovit za předpokladu, že úroveň v mléku nezpůsobí radiační zátěž dítěte vyšší než 1 mSv.

Během této doby je třeba omezit úzký kontakt pacientky s kojencem.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie sledující účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Vrozené, familiární a genetické vady Není známo	Dědičné defekty ¹
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Není známo	Indukce nádorového onemocnění ¹
Poruchy imunitního systému Není známo Pouze opětné podání značených leukocytů Není známo	Hypersenzitivita včetně vyrážky, erytému, kopřivky, angioedému, pruritu Hypersenzitivita včetně vyrážky, erytému, kopřivky, angioedému, pruritu, anafylaktoidní reakce nebo anafylaktoidního šoku
Poruchy nervového systému Není známo	Bolest hlavy, závrať, parestezie
Cévní poruchy Není známo	Zrudnutí
Gastrointestinální poruchy Není známo	Nevolnost, zvracení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Není známo	Astenické stavy (např. nevolnost, únava)

¹ V souvislosti s ionizujícím zářením.

Jiná onemocnění

Expozice ionizujícímu záření je spojena s možností vzniku nádorového onemocnění a potenciálním vznikem vrozených vad.

Vzhledem k tomu, že při podání maximální doporučené aktivity 1 110 MBq dospělému pacientovi o hmotnosti 70 kg je efektivní dávka asi 10,3 mSv, je pravděpodobnost výskytu těchto nežádoucích účinků nízká.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě radiačního předávkování technecium (^{99m}Tc) exametazimem by měla být dávka absorbovaná pacientem pokud možno snížena zvýšením eliminace radionuklidu z těla častým močením a častou defekací. Pomocí může odhad účinné dávky, která byla aplikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka, sloučeniny technecia (^{99m}Tc), ATC kód: V09AA01 a V09HA02.

Farmakodynamické účinky

Při chemických koncentracích používaných pro diagnostická vyšetření se zdá, že roztok technecium (^{99m}Tc) exametazimu nevykazuje žádnou farmakodynamickou aktivitu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

SPECT perfuze mozku

Distribuce

Komplex technecia (^{99m}Tc) s účinnou látkou je bez náboje, lipofilní a s dostatečně nízkou molekulovou hmotností na to, aby procházel hematoencefalickou bariérou.

Po intravenózní injekci se rychle vylučuje z krve.

Absorpce v orgánech

Během jedné minuty po injekci je dosaženo maxima absorpce podané dávky v mozku (3,5-7,0 %).

Do 2 minut po injekci se z mozku vymyje až 15 % aktivity a po dobu následujících 24 hodin jsou další ztráty aktivity malé, nepočítá-li se fyzikální rozpad technecia (^{99m}Tc).

Aktivita přítomná mimo mozkovou tkáň je distribuována po celém těle, zejména do svalů a měkkých tkání.

Eliminace

Okamžitě po injekci je přibližně 20 % injekčně podané dávky odstraněno játry a vyloučeno hepatobiliárním systémem.

Během 48 hodin po injekci se přibližně 40 % injekčně podané dávky vyloučí ledvinami a močí a tím se sníží pozadí ve svalích a měkkých tkáních.

Scintigrafie značenými leukocyty

Leukocyty značené techneciem- ^{99m}Tc se distribuují mezi marginálním poolem jater (během 5 minut) a sleziny (během asi 40 minut) a cirkulujícím poolem (kde představují asi 50 % leukocytární hotovosti). Z cirkulující krve je možné získat 40 min po injekci přibližně 37 % leukocytů označených techneciem- ^{99m}Tc . Aktivita technecia- ^{99m}Tc se z krvinek pomalu vymývá a vylučuje se částečně ledvinami a částečně játry do žlučníku.

To má za následek zvýšené množství aktivity viditelné ve střevech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích u myši bylo prokázáno, že při podání jediné dávky 2,5 mg/kg intravenózní injekcí nebyla pozorována žádná smrt nebo patologické změny. Lidský bezpečnostní faktor 1750.

V toxikologických studiích u myši bylo prokázáno, že při podání jediné dávky 0,15 mg/kg intravenózní injekcí nebyla pozorována žádná smrt nebo patologické změny. Lidský bezpečnostní faktor 105.

Nejsou k dispozici žádné další předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti, které by měly význam pro předepisujícího lékaře při rozpoznání bezpečnostního profilu přípravku používaného pro schválené indikace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát chloridu cínatého

Dekahydrát difosforečnanu sodného

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

6.3 Doba použitelnosti

1 rok.

Po radioaktivním označení: 60 minut

Radioaktivně značený přípravek uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Radioaktivně značený přípravek chraňte před chladem nebo mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání radioaktivně označeného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

Radiofarmaka je nutné uchovávat v souladu s národními předpisy o radioaktivních látkách.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek je dodáván v čiré bezbarvé injekční 8ml lahvičce z borosilikátového skla typu I dle Ph.Eur. uzavřené zátkou z chlorobutylové pryže a hliníkovým uzávěrem se zeleným odklápěcím víčkem.

1 balení obsahuje 3 vícedávkové injekční lahvičky

1 balení obsahuje 6 vícedávkových injekčních lahviček

1 balení obsahuje 1 vícedávkovou injekční lahvičku

Sada 2 balení s 6 vícedávkovými injekčními lahvičkami

Sada 4 balení s 6 vícedávkovými injekčními lahvičkami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná upozornění

Radiofarmaka smějí přejímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určených zdravotnických zařízeních. Jejich příjem, uchovávání, používání, přeprava a likvidace podléhají předpisům a/nebo odpovídajícímu povolení příslušného úřadu.

Příprava radiofarmak musí být v souladu s radiační bezpečností i s požadavky na farmaceutickou kvalitu. Je nutné dodržovat vhodná aseptická opatření.

Obsah injekční lahvičky je určen pouze pro použití při přípravě technecium (^{99m}Tc) exametazimu a nemá být podáván přímo pacientovi bez předchozího provedení přípravného postupu.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Jestliže je kdykoli během přípravy tohoto přípravku narušena integrita injekční lahvičky, přípravek se nesmí používat.

Obsah kitu není před bezprostřední přípravou radioaktivní. Po přidání injekce *technecistanu* (^{99m}Tc) *sodného*, *Ph.Eur.*, je však nutné zajistit odpovídající stínění konečného přípravku.

Podávání radiofarmak představuje pro ostatní osoby riziko z vnějšího ozáření nebo kontaminace rozlitou močí, zvratky atd. Proto je nutné přijmout opatření na ochranu před radioaktivním zářením v souladu s místními předpisy.

Podávání přípravku se má provádět tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace léčivého přípravku a ozáření osob, které s ním nakládají. Odpovídající stínění je povinné.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Radiopharmacy Laboratórium Kft.

Gyár u. 2, 10324/66

2040 Budaörs

Maďarsko

e-mail: info@radiopharmacylab.hu

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

88/539/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 3. 2025

11. DOZIMETRIE

Technecium (^{99m}Tc) se vyrábí pomocí generátoru ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) a rozkládá se za emise gama záření s průměrnou energií 140 keV a poločasem 6,02 hodin na technecium (^{99}Tc), které lze vzhledem k dlouhému poločasu rozpadu $2,13 \times 10^5$ let považovat za kvazistabilní.

SPECT perfuze mozku

Údaje uvedené níže jsou převzaty z publikací ICRP 128:

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (mGy/ MBq)					
	Dospělý	15 let	10 let	5 let	1 rok	Novorozenec
Nadledviny	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024	0,066
Povrch kostí	0,0051	0,0064	0,0094	0,014	0,024	0,073
Mozek	0,0068	0,011	0,016	0,021	0,037	0,084
Prsa	0,00206	0,0024	0,0037	0,0056	0,0095	0,034
Stěna žlučníku	0,018	0,021	0,028	0,048	0,14	0,32
GI trakt						
Stěna žaludku	0,0064	0,0085	0,012	0,019	0,036	0,14
Stěna tenkého střeva	0,012	0,015	0,024	0,036	0,065	0,21
Stěna tračníku	0,017	0,022	0,035	0,055	0,1	0,29
Stěna horní části tlustého střeva	0,018	0,024	0,038	0,06	0,11	0,31
Stěna dolní části tlustého střeva	0,015	0,019	0,031	0,048	0,09	0,27
Srdeční stěna	0,0037	0,0047	0,0067	0,0097	0,016	0,05
Ledviny	0,034	0,041	0,057	0,081	0,14	0,36
Játra	0,0086	0,011	0,016	0,023	0,04	0,092
Plíce	0,011	0,016	0,022	0,034	0,063	0,17
Svaly	0,0028	0,0035	0,005	0,0073	0,013	0,045

Jícen	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Vaječníky	0,0066	0,0083	0,012	0,017	0,027	0,081
Slinivka břišní	0,0051	0,0065	0,0097	0,014	0,023	0,069
Červená kostní dřeň	0,0034	0,0041	0,0059	0,008	0,014	0,042
Kůže	0,0016	0,0019	0,0029	0,0045	0,0083	0,032
Slezina	0,0043	0,0054	0,0082	0,012	0,02	0,059
Varlata	0,0024	0,003	0,0044	0,0061	0,011	0,039
Brzlík	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Štítná žláza	0,026	0,042	0,063	0,14	0,26	0,37
Stěna močového měchýře	0,023	0,028	0,033	0,033	0,056	0,15
Děloha	0,0066	0,0081	0,012	0,015	0,025	0,075
Zbývající orgány	0,0032	0,004	0,006	0,0092	0,017	0,053
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,0093	0,011	0,017	0,027	0,049	0,12

Efektivní dávka je 10,3 mSv/1 110 MBq (70kg jedinec).

Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 1 110 MBq technecium (^{99m}Tc) exametazimu dospělému pacientovi o hmotnosti 70 kg je přibližně 10,3 mSv.

Při podané aktivitě 740 MBq odpovídá typická dávka záření pro cílový orgán mozek hodnotě 5,0 mGy a typická dávka záření pro kritické orgány (ledviny) hodnotě 25,2 mGy.

Scintigrafie značenými leukocyty

Údaje uvedené níže jsou převzaty z publikací ICRP 128:

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity (mGy/ MBq)				
	Dospělý	15 let	10 let	5 let	1 rok
Nadledviny	0,012	0,012	0,018	0,026	0,043
Povrch kostí	0,016	0,021	0,034	0,061	0,15
Mozek	0,0023	0,0029	0,0044	0,0070	0,013
Prsa	0,0024	0,0029	0,0049	0,076	0,013
Stěna žlučníku	0,0084	0,010	0,016	0,025	0,036
GI trakt					
Stěna žaludku	0,0081	0,0096	0,014	0,020	0,032
Stěna tenkého střeva	0,0046	0,0057	0,0087	0,013	0,021
Stěna tračníku	0,0043	0,0054	0,0084	0,012	0,021
Stěna horní části tlustého střeva	0,0047	0,0059	0,0093	0,014	0,023
Stěna dolní části tlustého střeva	0,0037	0,0048	0,0073	0,010	0,018
Srdeční stěna	0,0094	0,012	0,017	0,025	0,044
Ledviny	0,012	0,014	0,022	0,032	0,054
Játra	0,020	0,026	0,038	0,054	0,097
Plíce	0,0078	0,0099	0,015	0,023	0,041
Svaly	0,0033	0,0041	0,0060	0,0089	0,016
Jícen	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Vaječníky	0,0039	0,0050	0,072	0,011	0,018
Slinivka břišní	0,013	0,016	0,023	0,034	0,053
Červená kostní dřeň	0,023	0,025	0,040	0,071	0,14
Kůže	0,0018	0,0021	0,0034	0,0055	0,010
Slezina	0,15	0,21	0,31	0,48	0,85
Varlata	0,0016	0,0021	0,0032	0,0051	0,0092
Brzlík	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Štítná žláza	0,0029	0,0037	0,0058	0,0093	0,017
Stěna močového měchýře	0,0026	0,0035	0,0052	0,0078	0,014
Děloha	0,0034	0,0043	0,0065	0,0097	0,016
Zbývající orgány	0,0034	0,0042	0,0063	0,0095	0,016
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062

Efektivní dávka vyplývající z podání maximální doporučené aktivity 370 MBq technecium (^{99m}Tc) exametazimu dospělému pacientovi o hmotnosti 70 kg je přibližně 4,1 mSv.

Při podané aktivitě 370 MBq odpovídá typická dávka záření pro kritické orgány slezinu a červenou kostní dřeň hodnotám 55,5 mGy, respektive 8,51 mGy.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Je nutné dodržovat obvyklá bezpečnostní opatření pro manipulaci s radioaktivními látkami a pro zachování sterility obsahu injekční lahvičky používat aseptickou techniku.

Opatření související se značením leukocytů

Během postupu značení je třeba manipulovat s krví a krevními složkami pacienta, které mohou být potenciálně infikovány patogeny. Aby nedošlo ke kontaminaci osoby, která značení provádí, tato osoba má po celou dobu postupu používat nepropustné rukavice. Zvláštní opatření je třeba při manipulaci s jehlami.

Vzhledem k tomu, že leukocyty značené technecium (^{99m}Tc) exametazimem mají být reinjekovány pacientovi, je nutné během postupu značení striktně dodržovat aseptickou techniku. Proto je nutné používat pouze sterilní činidla a jednorázové plastové materiály a mít na sobě sterilní rukavice, čepici a roušku. Značení leukocytů se obvykle provádí v boxu s laminárním prouděním nebo izolátoru buněk, které musí být nainstalovány v souladu s místními předpisy.

Současné značení leukocytů více pacientů se nedoporučuje, aby se zabránilo možné křížové kontaminaci.

Pokud nejsou používána uzavřená zařízení, je třeba značení leukocytů různých pacientů provádět na fyzicky oddělených místech. Vždy je třeba zajistit správnou identifikaci krevních produktů pacienta. Všechny stříkačky, hadičky i veškeré materiály, které přijdou do kontaktu s krevními složkami pacienta, je třeba zřetelně označit jménem pacienta, čárovým kódem a/nebo barevným kódem.

Během značení leukocytů technecium (^{99m}Tc) exametazimem je třeba dbát na to, aby se leukocyty nepoškodily, protože by tak mohlo dojít k úniku radioaktivity z buněk, adhezi označených leukocytů k vaskulárnímu endotelu (zejména v mikrovaskulatuře plic) a ztrátě pohyblivosti. Aby se zamezilo degradaci radiofarmaka a radiačnímu poškození označených buněk, je nutné leukocyty značené technecium (^{99m}Tc) exametazimem reinjekovat co nejdříve, a ne později než 1 hodinu po označení.

Postup přípravy technecium (^{99m}Tc) exametazimu k intravenóznímu injekčnímu podání nebo ke značení leukocytů *in vitro*:

Po celou dobu používejte aseptickou techniku. Odběry musí probíhat za aseptických podmínek. Lahvičky se nesmí otevírat před dezinfekcí zátky a roztok je třeba odebrat přes zátku pomocí injekční stříkačky na jedno použití vybavené vhodným ochranným stíněním a sterilní jehlou na jedno použití, nebo pomocí schváleného automatizovaného aplikačního systému.

Pokud je narušena celistvost injekční lahvičky, přípravek se nesmí použít.

- (1) Vložte lahvičku do stínícího kontejneru a zátku otřete dezinfekčním tampónem, který je součástí kitu.
- (2) Injekční stříkačkou o objemu 10 ml přidejte do stíněné lahvičky 5 ml sterilního eluátu z generátoru technecia (^{99m}Tc) (viz poznámky a - f). Před vytažením stříkačky z lahvičky natáhněte z prostoru nad roztokem 5 ml plynu, aby se v lahvičce normalizoval tlak. Stíněnou lahvičkou trepejte po dobu 10 sekund, aby se prášek zcela rozpustil.
- (3) Změřte celkovou aktivitu a vypočítejte objem, který má být podán nebo použit pro značení leukocytů techneciem (^{99m}Tc) *in vitro*.
- (4) Vyplňte přiložený štítek a nalepte na lahvičku.
- (5) Roztok použijte nejpozději do 60 minut po rekonstituci. Všechnen nepoužitý materiál zlikvidujte.

Poznámka:

- a) Nejvyšší radiochemické čistoty dosáhnete při rekonstituci s čerstvě eluovaným eluátem z generátoru technecia (^{99m}Tc).
- b) Použijte pouze eluát získaný nejpozději před 2 hodinami z generátoru technecia (^{99m}Tc), který byl eluován v průběhu předchozích 24 hodin.
- c) Do lahvičky se může přidat 0,37-2,2 GBq (10-60 mCi) technecia (^{99m}Tc).

- d) Před rekonstitucí lze eluát z generátoru upravit na požadovanou radioaktivní koncentraci (0,37-2,2 GBq v 5 ml) zředěním injekčním roztokem chloridu sodného.
- e) Použitý technecistan by měl vyhovovat požadavkům uvedeným v USP a BP/Ph.Eur. Je třeba použít monografie o injekčních roztocích technecistanu (^{99m}Tc) sodného.
- f) pH připravené injekce/značené látky je v rozmezí 7,0-10.

Postup separace leukocytů a následného značení in vitro přípravkem ^{99m}Tc -Exametazim Radiopharmacy Laboratorium:

Po celou dobu používejte aseptickou techniku.

- 1) Do obou 60ml plastových neheparinizovaných stříkaček natáhněte 9 ml roztoku kyseliny citrónové a dextrózy (ACD) (viz poznámka a).
- 2) Do každé stříkačky odeberte 51 ml pacientovy krve pomocí infuzního setu s jehlou s křídélky 19G. Stříkačky uzavřete sterilním uzávěrem.
- 3) Do každé z pěti univerzálních nádob nebo zkumavek naberte 2 ml sedimentačního činidla (viz poznámka b).
- 4) Do každé z pěti univerzálních zkumavek se sedimentačním činidlem rozdělte stříkačkou bez jehly po 20 ml krve. Zbývajících 20 ml krve vstříkněte do zkumavky bez sedimentačního činidla. Aby se netvořily bubliny a pěna, spouštějte krev pomalu po stěně zkumavky.
- 5) Jedním opatrným převrácením smíchejte krev se sedimentačním činidlem. Odstraňte víčko z univerzální zkumavky a sterilní jehlou propíchněte bublinu, která vznikla nahoře. Znovu nasadte víčko a nechte zkumavky stát po dobu 30-60 min, aby mohla proběhnout sedimentace erytrocytů. Doba sedimentace erytrocytů závisí na zdravotním stavu pacienta. Sedimentaci je třeba ukončit, když erytrocyty sedimentovaly asi do poloviny objemu vzorku krve, což lze použít jako vodítko.
- 6) Mezitím odstředějte zkumavku s 20 ml krve bez sedimentačního činidla po dobu 10 minut při 2000 g. Tím získáte supernatant s plazmou bez krvinek (CFP), která obsahuje ACD. Vzorek se uschová při pokojové teplotě pro použití při značení buněk a reinjekci pacientovi.
- 7) Po dostatečné sedimentaci erytrocytů (viz bod postupu (5)) opatrně přeneste do čistých univerzálních zkumavek 15ml alikvotní podíly zakaleného, slámově zabarveného supernatantu. Dejte pozor, abyste nenatáhli sedimentované erytrocyty. Supernatant obsahuje plazmu s leukocyty a destičkami (LRPRP). Na odběrových stříkačkách nepoužívejte jehly, aby nedošlo k poškození buněk.
- 8) Plazmu s leukocyty a destičkami odstředějte po dobu 5 min. při 150 g, tím získáte supernatant s plazmou bohatou na destičky a peletu „smíšených“ leukocytů.
- 9) Do čisté univerzální zkumavky odeberte co nejvíce plazmy bohaté na destičky a dalším odstředěním po dobu 10 min při 2000 g získáte více supernatantu plazmy bez krvinek obsahující sedimentační činidlo. Ta se použije k promytí krvinek po jejich označení.
- 10) Mezitím rozvolněte pelety „smíšených“ leukocytů *velmi* jemným poklepáváním a promícháváním univerzální zkumavky. Pomocí stříkačky bez injekční jehly přeneste všechny krvinky do jedné zkumavky a pak stejnou stříkačkou přidejte 1 ml plazmy bez krvinek obsahující roztok ACD (viz. výše bod 6) a *jemným* vířením resuspendujte.
- 11) Obsah lahvičky s přípravkem Exametazim Radiopharmacy Laboratorium rekonstituuje s 5 ml eluátu z generátoru technecia (^{99m}Tc) obsahujícího asi 500 MBq (13,5 mCi) $^{99m}\text{TcO}_4$ (použitím postupu popsáno výše).
- 12) *Bezprostředně* po rekonstituci přidejte ke „smíšeným“ leukocytům v plazmě bez krvinek 4 ml výsledného roztoku technecium (^{99m}Tc) exametazimu (viz výše bod 10).
- 13) *Opatrným* vířením promíchejte a inkubujte po dobu 10 minut při pokojové teplotě.
- 14) Je-li třeba stanovit radiochemickou čistotu technecium (^{99m}Tc) exametazimu, ihned nakapejte vzorek na chromatografické proužky, jak uvedeno na druhé straně.
- 15) Po dokončení inkubace *opatrně* přidejte ke krvinkám 10 ml plazmy bez krvinek obsahující sedimentační činidlo (viz výše bod 9) a tím se značení ukončí. Vzorek opatrně převraťte, aby se krvinky promíchaly.
- 16) Odstředějte při 150 g po dobu 5 minut.
- 17) Odstraňte všechnen supernatant a uschovejte.

Je nutné, aby byl všechnen supernatant, který obsahuje nenavázaný technecium (^{99m}Tc) exametazim, v této fázi odstraněn. Toho lze nejlépe dosáhnout použitím stříkačky se silnou jehlou (19 G).

- 18) Směsné leukocyty značené techneciem (^{99m}Tc) mírně resuspendujte v 5–10 ml plazmy bez krvinek obsahující ACD z bodu (6). Mírným zviřením vzorek promíchejte.
- 19) Změřte radioaktivitu krvinek a supernatantu z bodu (17). Vypočítejte účinnost značení, která je definována jako aktivita v krvinkách vyjádřená jako procento součtu množství aktivity v krvinkách a aktivity v supernatantu. Účinnost značení závisí na počtu leukocytů v krvi pacienta a liší se podle objemu původního vzorku krve. Použijí-li se objemy z bodu (2), lze očekávat účinnost značení asi 55 %.
- 20) Bez použití jehly opatrně natáhněte značené krvinky do plastové neheparizované stříkačky a uzavřete ji sterilním uzávěrem. Změřte radioaktivitu.
- 21) Značené krvinky jsou nyní připraveny k opětovné injekci. Podání je třeba provést neprodleně.

Poznámka:

- a) Roztok kyseliny citronové a dextrózy (ACD) se připravuje následovně:
Vzorec NIH A. Na 1 litr přidejte 22 g citranu trojsodného, 8 g kyseliny citronové, 22,4 g dextrózy a doplňte do 1 litru vodou na injekci. Roztok je třeba připravovat za aseptických podmínek. Tento přípravek se vyrábí také komerčně. Přípravek je třeba uchovávat za podmínek doporučených výrobcem a použít pouze do doby expirace udané výrobcem.
- b) Sedimentační činidlo je třeba připravovat za aseptických podmínek. Tento přípravek se vyrábí komerčně. Přípravek je třeba uchovávat za podmínek doporučených výrobcem a použít pouze do doby expirace udané výrobcem.

Kontrola kvality

1. Měření radiochemické čistoty přípravku ^{99m}Tc Exametazim Radiopharmacy Laboratorium (Metoda I)

Metoda I.

Měření radiochemické čistoty

V připravené injekci exametazimu mohou být přítomny tři možné radiochemické nečistoty. Jsou to sekundární komplex ^{99m}Tc exametazimu, volný technecistan a redukované hydrolyzované technecium (^{99m}Tc). Pro určení radiochemické čistoty injekce je potřebná kombinace dvou chromatografických systémů.

5 μl hodnocené vzorky se nanese jehlou na dva proužky ITLC/SG (2,5 cm x 20 cm) přibližně 2,5 cm od dolního okraje. Proužky se pak okamžitě vloží do připravených chromatografických komor se vzestupným uspořádáním, přičemž jedna obsahuje butan-2-on a druhá 0,9% vodný roztok chloridu sodného (Obě čerstvě připravené fáze dosahují výšky 1 cm). Po eluci do vzdálenosti 15 cm se proužky vyjmou, označí se čelo rozpouštědla, proužky se usuší a vhodným zařízením se určí rozdělení aktivity.

Interpretace chromatogramů

Systém 1 (ITLC: butan-2-on (metyletylketon))

Sekundární komplex ^{99m}Tc exametazimu a redukované hydrolyzované technecium zůstávají na startu.

Lipofilní komplex ^{99m}Tc exametazimu a technecistan migrují do R_f 0,8-1,0.

Systém 2 (ITLC: 0,9% chlorid sodný)

Lipofilní komplex ^{99m}Tc exametazimu, sekundární komplex ^{99m}Tc exametazimu a redukované hydrolyzované technecium zůstávají na startu.

Technecistan migruje do R_f 0,8-1,0.

- (1) Vypočítá se procento aktivity sekundárního komplexu ^{99m}Tc exametazimu a redukovaného hydrolyzovaného technecia (^{99m}Tc) ze systému 1 (A %). Vypočítá se procento aktivity technecistanu ze systému 2 (B %).
- (2) Radiochemická čistota (vyjádřená procentem lipofilního komplexu ^{99m}Tc exametazimu) je dána:

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

A % představuje množství sekundárního komplexu ^{99m}Tc exametazimu a redukovaného hydrolyzovaného technecia (^{99m}Tc).

B % představuje množství technecistanu.

Jestliže se vzorky odeberou a analyzují během 60 minut od rekonstituce, lze očekávat radiochemickou čistotu nejméně 80 %.