

КОМПЕТЕНТНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060676
Разрешение №	ВГ/МК/МБ-61174
Одобрено на	12-12-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Церетек 500 микрограма кит за радиофармацевтичен препарат
Ceretek 500 micrograms kit for radiopharmaceutical preparation

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 микрограма экзаметахим (*exametazime*).

Церетек се разтваря с инжекционен разтвор на натриев пертехнетат (^{99m}Tc) (не е включен в този кит) за приготвяне на инжекционен разтвор на технеций (^{99m}Tc) экзаметахим.

Помощно вещество с известно действие

Преди разтваряне продуктът съдържа натрий: 1,77 mg/флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти с контролиран прием на натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Кит за радиофармацевтичен препарат.
Бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

След разтваряне с инжекционен разтвор на натриев пертехнетат (^{99m}Tc), разтворът на технеций (^{99m}Tc) экзаметахим е показан при възрастни, деца и юноши за:

Неврология

Инжекционният разтвор на технеций (^{99m}Tc) экзаметахим е предназначен за употреба при единична фотонна емисионна томография (SPECT). В мозъка, перфузионната SPECT има за цел откриването на аномалии в регионалния мозъчен кръвоток, включително:

- Оценка на пациенти с мозъчно-съдова болест (особено остър инсулт, хронична исхемия и преходен исхемичен пристъп);
- Предхирургична латерализация и локализация на епилептични огнища;
- Оценка на пациенти с предполагаема деменция (по-специално болест на Алцхаймер и фронтотемпорална деменция);
- Адювантна техника при диагностика на мозъчна смърт.

Инфекциозни или възпалителни заболявания

Инжекционният разтвор на технеций (^{99m}Tc) экзаметахим е предназначен за *in vivo* маркиране



на левкоцити с технеций-99m, които впоследствие се реинжектират и се провежда сцинтиграфия за изобразяване на тяхната локализация. Тази процедура може да се използва за визуализиране на локална инфекция (напр. абсцес в коремната кухина), при изследване на температурно състояние (пирексия) с неизвестен произход и при оценка на възпалителни състояния, които не са свързани с инфекция, като възпаление в областта на червата.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Пътят на прилагане е директното интравенозно инжектиране при мязъчна сцинтиграфия и интравенозно инжектиране на маркирани левкоцити след тяхното *in vitro* маркиране.

Дозировка

Възрастни

- При мозъчна сцинтиграфия
- 555 - 1110 MBq
- При *in-vivo* локализиране на маркирани с технеций-99m левкоцити
- 185 - 370 MBq

Педиатрична популация

Употребата при деца и юноши трябва да бъде внимателно преценена въз основа на клиничната необходимост и оценка на съотношението риск/полза при тази група пациенти.

Прилаганите активности при деца и юноши могат да бъдат определени съгласно препоръките на *European Association of Nuclear Medicine (EANM) Paediatric Dosage Card (Version 5.7, 2016)* в зависимост от теглото на пациента, както е показано на таблицата по-долу. Националните диагностични референтни нива не трябва да бъдат превишавани.

- При мозъчна сцинтиграфия

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

- При *in-vivo* локализиране на маркирани с технеций-99m левкоцити

Тегло (kg)	Активност (MBq)	Тегло (kg)	Активност (MBq)	Тегло (kg)	Активност (MBq)
3	40,0	22	185,2	42	319,9
4	40,0	24	199,9	44	335,0
6	59,9	26	214,9	46	350,0
8	74,9	28	225,1	48	360,2



10	94,9	30	240,1	50	374,9
12	109,9	32	255,2	52-54	395,2
14	125,0	34	270,2	56-58	420,0
16	140,0	36	280,0	60-62	444,9
18	155,1	38	295,1	64-66	470,1
20	170,1	40	310,1	68	490,0

Обикновено това е еднократна диагностична процедура.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт трябва да се разтвори преди прилагането му на пациента.

За инструкциите за разтваряне на лекарствения продукт преди неговото приложение, вижте т. 12.

За подготовката на пациента, вижте т. 4.4.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможност за поява на реакции на свръхчувствителност или анафилактични реакции.

Винаги трябва да се има предвид възможността за поява на свръхчувствителност, включително анафилактични/анафилактоидни реакции. При поява на свръхчувствителност или анафилактични реакции, прилагането на лекарствения продукт трябва незабавно да бъде преустановено, а при необходимост да бъде приложено и съответно интравенозно лечение. За предприемането на спешни мерки винаги трябва да има на разположение лекарствени продукти и техника за спешна реанимация, като ендотрахеална тръба и апарат за изкуствено дишане.

Само при реинжектиране на маркирани с Церетек левкоцити:

Много важно е при приготвянето на маркирани с технеций-99m левкоцити, те да се промият от седиментационните средства, преди да се реинжектират на пациента, тъй като материалите, използвани за разделнето им могат да причинят реакции на свръхчувствителност.

Индивидуална оценка на съотношението полза/риск

При всеки пациент, излагането на йонизираща радиация трябва да се преценява на базата на очакваната полза. Приложената активност при всеки случай трябва да бъде възможно най-ниска като се има предвид необходимостта от получаване на желаната диагностична информация.

Бъбречно увреждане и чернодробно увреждане

Поради възможност от повишено облъчване при тези пациенти е необходима внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Педиатрична популация

Педиатрична популация, вижте т. 4.2. Прилаганата активност при деца трябва да бъде определена въз основа на теглото и да бъде възможно най-ниската, необходима за получаването на качествено диагностично изображение.



Подготовка на пациента

Преди започване на изследването пациента трябва да бъде добре хидратиран и помолен да уринира възможно най-често през първите часове след изследването за намаляване на облъчването.

Специфични предупреждения

В зависимост от времето на инжектиране, в някои случаи е възможно количеството на приложения на пациента натрий да бъде по-високо от 1 mmol. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с нисък прием на натрий.

За предпазните мерки по отношение на опазване на околната среда, вижте т.6.6.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия и до момента не са съобщавани лекарствени взаимодействия.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

При прилагането на радиофармацевтици на жени с детероден потенциал, е важно да се търси информация за евентуална бременност. Всяка жена, при която има пропускане на менструален цикъл, трябва да се счита за бременна до доказване на противното. Когато съществува несигурност за наличието на бременност (пропускане на менструален цикъл, много нередовен менструален цикъл и др.) на пациентката трябва да се предложат алтернативни методи, които не използват йонизираща радиация (ако са налице такива).

Бременност

Няма данни за прилагането на този продукт по време на бременност при хора. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни.

Радионуклидните процедури, прилагани при бременни включват също радиационни дози за плода. Трябва да се провеждат само задължителни изследвания по време на бременността, когато очакваната полза превишава риска за майката и плода.

Кърмене

Преди прилагането на радиоактивен лекарствен продукт на майка, която кърми, трябва да се прецени дали изследването може разумно да се отложи докато майката преустанови кърменето и дали е избран най-подходящия радиофармацевтик, имайки предвид секрецията на активност в кърмата.

Ако се прецени, че приложението му е необходимо, кърменето трябва да се прекъсне за 12 часа и отделената кърма да се изхвърли.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите ефекти е определена както следва:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), изключително редки ($< 1/10\ 000$).



<1/1 000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Свръхчувствителност, включително обрив, еритем, уртикария, ангиоедем, сърбеж.

Само при реинжектиране на маркирани с Церетек левкоцити:

С неизвестна честота: Свръхчувствителност, включително обрив, еритем, уртикария, ангиоедем, сърбеж, анафилактична реакция или анафилактичен шок.

Нарушения на нервната система:

С неизвестна честота: Главоболие, замаяност, парестезии.

Съдови нарушения:

С неизвестна честота: Зачервяване на лицето (горещи вълни)

Стомашно-чревни нарушения:

С неизвестна честота: Гадене, повръщане.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

С неизвестна честота: Състояния на астения (напр. физическо неразположение, умора).

Излагането на йонизираща радиация е свързано с поява на рак и възможност за развитие на наследствени дефекти. Тъй като при прилагането на активност от 1110 MBq (максималната препоръчвана активност) при възрастен с тегло 70 kg, ефективната доза е около 10,3 mSv, то вероятността за появата на тези нежелани събития е ниска.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на превишаване на радиационната доза трябва да се стимулират честото уриниране и дефекация за намаляване на абсорбираната доза от пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: диагностични радиофармацевтици, централна нервна система
АТС код: V09AA01



Фармакотерапевтична група: диагностични радиофармацевтици, откриване на възпаление и инфекция, АТС код: V09HA02

При химичните концентрации и активности, използвани при диагностичните процедури, технеций-99m екзаметазим и маркираните с технеций-99m левкоцити не проявяват никакви фармакодинамични ефекти.

5.2. Фармакокинетични свойства

Директно интравенозно инжектиране

Технеций-99m комплекс на активното вещество е непроменящ се, липофилен и с достатъчно ниско молекулно тегло за да премине кръвно-мозъчната бариера. Той бързо се отчиства от кръвта след интравенозно инжектиране. Натрупването в мозъка достига максимум от 3,5-7,0% от инжектираната доза в рамките на 1 минута след инжектирането. До 15% от активността се отмива от мозъка до 2 минути след инжектирането, след което има малка загуба на активност в следващите 24 часа, с изключение на физическия разпад на технеций-99m. Активността, която не е свързана с мозъка, се разпределя в целия организъм, особено в мускулите и меките тъкани. Около 20% от инжектираната доза се отделя от черния дроб веднага след инжектиране и се екскретира през хепатобилиарната система. Около 40% от инжектираната доза се екскретира чрез бъбреците и урината през следващите 48 часа, което води до общото ѝ намаляване в мускулите и меките тъкани.

Инжектиране на маркирани левкоцити

Маркираните с технеций-99m левкоцити се разпределят между циркулацията в областта на черния дроб (за около 5 минути) и на слезката (за около 40 минути), както и в останалата циркулация (представляваща около 50% от левкоцитната циркулация). Около 37% от свързания с клетките технеций-99m се възобновява от циркулацията 40 минути след инжектирането. Активността на технеций-99m се елуира бавно от клетките и се екскретира отчасти през бъбреците и отчасти през черния дроб в жлъчния мехур. В резултат на това се получава повишаване на активността в червата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма допълнителни предклинични данни за безопасност, които да са от значение за установяване профила на безопасност на продукта, прилаган при одобрените показания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Калаен хлорид дихидрат

6.2. Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 12.



6.3. Срок на годност

Срокът на годност на продукта е 52 седмици от деня на производство.

Разтвореният продукт да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява или съхранява в хладилник. Маркираният продукт трябва да бъде инжектиран до 30 минути след приготвянето.

6.4. Специални условия на съхранение

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3. Съхранението на продукта трябва да отговаря на националните изисквания за радиоактивни материали.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Продуктът се доставя в 10 ml прозрачен, безцветен, боросиликатен стъклен флакон Тип I Ph.Eur, затворен с хлорбутилова каучукова запушалка, запечатена с алуминиева обкатка и синя "flip-off" капачка.

Опаковка: един кит съдържа 2 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предупреждения

Радиофармацевтиците трябва да се получават, използват и прилагат само от упълномощени лица в предназначена за това клинична среда. Тяхното получаване, съхранение, използване, пренасяне и изхвърляне са предмет на разпоредби и/или съответни лицензи от компетентна официална организация.

Радиофармацевтиците трябва да бъдат приготвяни по начин, който отговаря както на радиационната безопасност, така и на фармацевтичните изисквания за качество. Трябва да бъдат взети подходящи мерки за асептика.

Съдържанието на флакона е предназначено само за приготвяне на инжекционен разтвор на технеций (^{99m}Tc) тетрофозмин и не трябва да се прилага директно на пациента без предварително преминаване през процедурата по приготвяне.

За инструкциите за разтваряне на лекарствения продукт преди прилагане, вижте т. 12.

Ако по което и да е време на приготвянето на този продукт целостта на флакона е нарушена, той не трябва да се използва. Процедурите, свързани с прилагането, трябва да се провеждат по такъв начин, че да се сведе до минимум рискът от контаминация на лекарствения продукт и облъчване на обслужващите лица. Задължително е носенето на предпазни средства (адекватното екраниране).



Съдържанието на кита преди неговото разтваряне не е радиоактивно. Въпреки това, след прибавянето на натриев пертехнетат (^{99m}Tc), Ph.Eur е необходимо поставянето на предпазен филтър (екран) върху готовия краен продукт.

Прилагането на радиофармацевтиците създава рискове за други хора от външна радиация или контаминация чрез разливане на урина, повърнати материи и други. По тази причина трябва да се вземат мерки за предпазване от радиация в съответствие с националните изисквания.

След употреба, всички материали използвани при приготвянето и прилагането на радиофармацевтиците, включително неизползваният продукт и неговият контейнер, трябва да бъдат обезвредени или третираны като радиоактивни отпадъци и изхвърлени в съответствие с изискванията на местните компетентни органи.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GE Healthcare AS
P.O.Box 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo
Норвегия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20060676

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

27 ноември 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2022

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Технеций (^{99m}Tc) се образува от ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) генератор и се разпада с емисия от гама лъчи със средна енергия от 140 keV и полуживот от 6,02 часа до технеций (^{99}Tc), който въз основа на полуживота си от $2,13 \times 10^5$ години може да се приеме за почти стабилен (неразградим).

Мозъчна сцинтиграфия

На таблицата по-долу е представена дозиметрията, в съответствие с *ICRP Publication 128 (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015)*.



Орган	Абсорбирана доза за единица приложена активност (mGy/MBq)					
	Възрастни	15 години	10 години	5 години	1 година	Новороде ни
Надбъбречни жлези	5,3E-03	6,7E-03	9,9E-03	1,4E-02	2,4E-02	6,6E-02
Костна повърхност	5,1E-03	6,4E-03	9,4E-03	1,4E-02	2,4E-02	7,3E-02
Мозък	6,8E-03	1,1E-02	1,6E-02	2,1E-02	3,7E-02	8,4E-02
Млечни жлези	2,0E-03	2,4E-03	3,7E-03	5,6E-03	9,5E-03	3,4E-02
Стена на жлъчен мехур	1,8E-02	2,1E-02	2,8E-02	4,8E-02	1,4E-01	3,2E-01
Стомашно-чревен тракт						
Стена на стомаха	6,4E-03	8,5E-03	1,2E-02	1,9E-02	3,6E-02	1,4E-01
Стена на тънки черва	1,2E-02	1,5E-02	2,4E-02	3,6E-02	6,5E-02	2,1E-01
Стена на колон	1,7E-02	2,2E-02	3,5E-02	5,5E-02	1,0E-01	2,9E-01
(стена на проксимални дебели черва	1,8E-02	2,4E-02	3,8E-02	6,0E-02	1,1E-01	3,1E-01)
(стена на дистални дебели черва	1,5E-02	1,9E-02	3,1E-02	4,8E-02	9,0E-02	2,7E-01)
Стена на сърцето	3,7E-03	4,7E-03	6,7E-03	9,7E-03	1,6E-02	5,0E-02
Бъбреци	3,4E-02	4,1E-02	5,7E-02	8,1E-02	1,4E-01	3,6E-01
Черен дроб	8,6E-03	1,1E-02	1,6E-02	2,3E-02	4,0E-02	9,2E-02
Бели дробове	1,1E-02	1,6E-02	2,2E-02	3,4E-02	6,3E-02	1,7E-01
Мускули	2,8E-03	3,5E-03	5,0E-03	7,3E-03	1,3E-02	4,5E-02
Хранопровод	2,6E-03	3,3E-03	4,7E-03	6,9E-03	1,1E-02	4,1E-02
Яйчници	6,6E-03	8,3E-03	1,2E-02	1,7E-02	2,7E-02	8,1E-02
Панкреас	5,1E-03	6,5E-03	9,7E-03	1,4E-02	2,3E-02	6,9E-02
Червен костен мозък	3,4E-03	4,1E-03	5,9E-03	8,0E-03	1,4E-02	4,2E-02
Кожа	1,6E-03	1,9E-03	2,9E-03	4,5E-03	8,3E-03	3,2E-02
Далак	4,3E-03	5,4E-03	8,2E-03	1,2E-02	2,0E-02	5,9E-02
Тестиси	2,4E-03	3,0E-03	4,4E-03	6,1E-03	1,1E-02	3,9E-02
Тимус	2,6E-03	3,3E-03	4,7E-03	6,9E-03	1,1E-02	4,1E-02
Щитовидна жлеза	2,6E-02	4,2E-02	6,3E-02	1,4E-01	2,6E-01	3,7E-01
Стена на пикочен мехур	2,3E-02	2,8E-02	3,3E-02	3,3E-02	5,6E-02	1,5E-01
Матка	6,6E-03	8,1E-03	1,2E-02	1,5E-02	2,5E-02	7,5E-02
Останали органи	3,2E-03	4,0E-03	6,0E-03	9,2E-03	1,7E-02	5,3E-02
Ефективна доза (mSv/MBq)	9,3E-03	1,1E-02	1,7E-02	2,7E-02	4,9E-02	1,2E-01

При прилагането на активност от 1110 MBq (максималната препоръчвана активност) при възрастен с тегло 70 kg, ефективната доза е около 10,3 mSv. При прилагането на активност от 740 MBq, обичайната радиационна доза за таргетния орган (мозък) е 5,0 mGy, а обичайната радиационна доза/доза за критичния орган (бъбреци) е 25,2 mGy.

In vitro локализиране на маркирани с технеций-99m левкоцити



На таблицата по-долу е представена дозиметрията, в съответствие с *ICRP Publication 128 (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances: Ann ICRP 2015)*.

Орган	Абсорбирана доза за единица приложена активност (mGy/MBq)				
	Възрастни	15 години	10 години	5 години	1 година
Надбъбречни жлези	1,2E-02	1,2E-02	1,8E-02	2,6E-02	4,3E-02
Костна повърхност	1,6E-02	2,1E-02	3,4E-02	6,1E-02	1,5E-01
Мозък	2,3E-03	2,9E-03	4,4E-03	7,0E-03	1,3E-02
Млечни жлези	2,4E-03	2,9E-03	4,9E-03	7,6E-03	1,3E-02
Стена на жлъчен мехур	8,4E-03	1,0E-02	1,6E-02	2,5E-02	3,6E-02
Стомашно-чревен тракт					
Стена на стомаха	8,1E-03	9,6E-03	1,4E-02	2,0E-02	3,2E-02
Стена на тънки черва	4,6E-03	5,7E-03	8,7E-03	1,3E-02	2,1E-02
Стена на колон	4,3E-03	5,4E-03	8,4E-03	1,2E-02	2,1E-02
(Стена на проксимални					
дебели черва	4,7E-03	5,9E-03	9,3E-03	1,4E-02	2,3E-02)
(Стена на дистални					
дебели черва)	3,7E-03	4,8E-03	7,3E-03	1,0E-02	1,8E-02)
Стена на сърцето	9,4E-03	1,2E-02	1,7E-02	2,5E-02	4,4E-02
Бъбреци	1,2E-02	1,4E-02	2,2E-02	3,2E-02	5,4E-02
Черен дроб	2,0E-02	2,6E-02	3,8E-02	5,4E-02	9,7E-02
Бели дробове	7,8E-03	9,9E-03	1,5E-02	2,3E-02	4,1E-02
Мускули	3,3E-03	4,1E-03	6,0E-03	8,9E-03	1,6E-02
Хранопровод	3,5E-03	4,2E-03	5,8E-03	8,6E-03	1,5E-02
Яйчници	3,9E-03	5,0E-03	7,2E-03	1,1E-02	1,8E-02
Панкреас	1,3E-02	1,6E-02	2,3E-02	3,4E-02	5,3E-02
Червен костен мозък	2,3E-02	2,5E-02	4,0E-02	7,1E-02	1,4E-01
Кожа	1,8E-03	2,1E-03	3,4E-03	5,5E-03	1,0E-02
Далак	1,5E-01	2,1E-01	3,1E-01	4,8E-01	8,5E-01
Тестиси	1,6E-03	2,1E-03	3,2E-03	5,1E-03	9,2E-03
Тимус	3,5E-03	4,2E-03	5,8E-03	8,6E-03	1,5E-02
Щитовидна жлеза	2,9E-03	3,7E-03	5,8E-03	9,3E-03	1,7E-02
Стена на пикочен мехур	2,6E-03	3,5E-03	5,2E-03	7,8E-03	1,4E-02
Матка	3,4E-03	4,3E-03	6,5E-03	9,7E-03	1,6E-02
Останали органи	3,4E-03	4,2E-03	6,3E-03	9,5E-03	1,6E-02
Ефективна доза (mSv/MBq)	1,1E-02	1,4E-02	2,2E-02	3,4E-02	6,2E-02

Ефективната доза при прилагането на активност от 370 MBq (максималната препоръчвана) при възрастен с тегло 70 kg е около 4,1 mSv.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ



Изтеглянето на продукта трябва да се извършва при асептични условия. Флаконите не трябва да се отварят преди дезинфектиране на запушалката, като разтвора трябва да се изтегли през запушалката с помощта на спринцовка за еднократно приложение снабдена с подходящ защитен екран и стерилна игла за еднократно приложение или посредством одобрена автоматична система за приложение.

Ако целостта на флакона е нарушена, продукта не трябва да се използва.

Метод за приготвяне на технеций-99m екзаметазим за интравенозно инжектиране и *in vitro* маркиране на левкоцити:

През цялото време трябва да се използва стерилна техника.

1. Поставете флакона в защитния контейнер и избършете запушалката с приложения почистващ тампон.
2. С помощта на 10 ml спринцовка, инжектирайте в защитения флакон 5 ml стерилен елуат от технеций-99m генератор (вж. забележки 1-6). Преди изваждане на спринцовката от флакона, изтеглете 5 ml въздух от пространството над разтвора за нормализиране налягането във флакона. Разклатете защитения флакон в продължение на 10 секунди за пълно разтваряне на праха.
3. Измерете общата активност и изчислете обема, който трябва да се инжектира или използва за *in vitro* маркиране на левкоцити с технеций-99m.
4. Попълнете приложения етикет и го прикрепете към флакона.
5. Използвайте максимум до 30 минути след разтварянето. Изхвърлете неизползвания материал.

Забележки

1. За постигане на най-висока радиохимична честота, разтворете с прясно елуиран елуат от технеций-99m генератор.
2. Използвайте само елуат, който е елуиран преди по-малко от 2 часа от генератор, елуиран в последните 24 часа.
3. Към флакона може да се добави 0,37-1,11 GBq (10-30 mCi) технеций-99.
4. Преди разтварянето, генераторният елуат може да се коригира до правилната радиоактивна концентрация (0,37-1,11 GBq в 5 ml) чрез разреждане с физиологичен разтвор за инжекции.
5. Трябва да се използва пертехнетат съответстващ на спецификациите описани в монографиите за инжекционен разтвор на натриев пертехнетат (^{99m}Tc) на USP и BP/Ph.Eur.
6. Киселинността (pH) на приготвения за инжектиране/маркиране продукт е между 9,0 и 9,8.

Процедура за изолиране на левкоцити и последващо in vitro маркиране с технеций-99m екзаметазим

През цялото време използвайте стерилна техника.

1. Изтеглете 9 ml киселина-цитрат-декстроза (ACD) във всяка от две 60 ml нехепаринизирани спринцовки.
2. Изтеглете 51 ml кръв от пациента във всяка спринцовка, с помощта на абократ за инфузия с 19G игла (тип "Butterfly"). Затворете спринцовките със стерилно капаче.
3. Във всеки един от 5 универсални контейнера или епруветки поставете по 2 ml седиментационен агент (вж. забележка b).
4. Без да се слага игла към спринцовката, разпределете по 20 ml кръв към всеки един от четте



универсални контейнера или епруветки, съдържащи седиментационен агент. Оставете останалите 20 ml от кръвта в епруветка без седиментационен агент.

СЪВЕТ: За да се избегне образуването на мехурчета и пяна, кръвта се излива внимателно по стените на епруветките.

5. С едно внимателно обръщане на епруветката, смесете кръвта със седиментационния агент. Сваляте капачката им и отстранете образувалите се мехурчета на повърхността с помощта на стерилна игла. Отново поставете капачката и оставете епруветките за 30-60 минути за седиментиране на еритроцитите.

СЪВЕТ: Периодът на еритроцитна седиментация зависи от състоянието на пациента. Като ориентир - седиментацията е завършена, когато кръвта представлява почти половината от обема на седиментирания еритроцити.

6. Междувременно центрофугирайте епруветката, съдържаща 20 ml кръв без седиментационен агент на 2000 об. за 10 min. Така ще се получи супернатант, който представлява свободна от клетки плазма (CFP), съдържащ ACD. Той се оставя на стайна температура и се използва като среда за маркиране и ре-инжектиране.

7. Когато еритроцитите се седиментират достатъчно (вж. точка 5), прехвърлете внимателно 15 ml от мътно - жълтия супернатант в чисти универсални епруветки. Внимавайте да не изтеглите и седиментирани еритроцити. Супернатантът е богата на левкоцити и тромбоцити плазма (LRPRP).

СЪВЕТ: Не използвайте игли за спринцовки, за да избегнете ненужното увреждане на клетките.

8. Центрофугирайте LRPRP при 150 оборота за 5 минути за получаване на супернатант, който представлява богата на тромбоцити плазма (PRP) и утайка от "смесени" левкоцити.

9. Прехвърлете колкото се може повече от PRP в чисти универсални епруветки и допълнително центрофугирайте при 2000 оборота за 10 минути за получаване на повече супернатант, който е свободна от клетки плазма (CFP), съдържаща седиментационен агент. Тя ще се използва за промиване на клетките след маркиране.

10. Междувременно, разбийте утайката от "смесени" левкоцити, чрез *много* внимателно почукване и въртеливо движение на универсалните епруветки. С помощта на спринцовка без прикрепена игла, поставете всички клетки в една епруветка и тогава, използвайте същата спринцовка, прибавете 1 ml свободна от клетки плазма, съдържаща ACD (от точка 6) и *внимателно* разклатете за ресуспендиране.

11. Разтворете 1 флакон Церетек с 5 ml елуат от технеций-99m генератор, съдържащ около 500 MBq (13,5 mCi) $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (използвайте гореописаната процедура).

12. Веднага след разтварянето добавете 4ml от получения разтвор на технеций-99m екзаметазим към "смесените" левкоцити в CFP (от точка 10).

13. Завъртете *внимателно* за размесване и инкубирайте за 10 минути на стайна температура.

14. При необходимост, веднага накапете върху хроматографски ленти за оценка на радиохимичната честота на технеций-99m екзаметази, както е описано по-долу.

15. При завършване на инкубацията прибавете *внимателно* 10 ml CFP, съдържаща седиментационен агент (от точка 9) към клетките, за да спрете маркирането. Внимателно разклатете клетките, чрез обръщане за да се смесят.

16. Центрофугирайте при 150 оборота за 5 минути.

17. Отстранете и съхранете всички супернатант.

СЪВЕТ: Тук критичният момент е да се премахне целия супернатант, който съдържа несвързан технеций-99m екзаметазим. Това може да се постигне най-добре чрез използване на спринцовка с широко отворстие на иглата (19G).

18. Внимателно разтворете маркираните с технеций-99m смесени левкоцити в 5-10 ml CFP, съдържаща ACD от точка 6. Внимателно завъртете за размесване.

19. Измерете радиоактивността на клетките и на супернатанта от точка 17.



ефективността на маркиране (LE), която се дефинира като активност в клетките, като процент от сумата на активността в клетките и активността в супернатанта.

СЪВЕТ: Ефективността на маркиране зависи от броя на левкоцитите на пациента и ще варира според обема на първоначално взетата кръвна проба. При използването на обеми, посочени в (2) може да се очаква около 55% LE.

20. Без да се поставя игла, изтеглете внимателно маркираните клетки в прастмасова, нехепаринизирана спринцовка и я затворете със стерилно капаче. Измерете радиоактивността.

21. Сега маркираните клетки са готови за ре-инжектиране. Последното трябва да се извърши веднага.

Бележки:

(а) Разтворът от киселина-цитрат-декстроза (ACD) трябва да бъде приготвен по следния начин:

НИН Формула А. За приготвянето на 1 литър добавете 22g тринатриев цитрат, 8 g лимонена киселина и 22,4g декстроза към 1 литър вода за инжекции. Продуктът трябва да бъде приготвен при стерилни условия. На пазара се предлагат и готови форми. Продуктът трябва да бъде съхраняван при условия, препоръчани от производителя и да бъде използван само до срока на годност, посочен от производителя.

(б) Утаяващите агенти трябва да бъдат приготвени при стерилни условия. На пазара се предлагат и готови форми. Работата с утаяващите агенти и използването им трябва да бъдат в съответствие с препоръките и инструкциите на производителя.

Качествен контрол

Могат да съществуват три потенциални радиохимични примеси в приготвения инжекционен разтвор на екзаметазим. Те са: вторичен комплекс на ^{99m}Tc екзаметазим, свободен пертехнетат и редуциран-хидролизиран-технеций- ^{99m}Tc . Необходима е комбинация от две хроматографски системи за определяне радиохимичната чистота на инжекционния разтвор.

Пробите се поставят с игла на около 2,5cm от началото на две GMCP-SA (стъклена микрофибърна хроматографска хартия, импрегнирана със силициева киселина) ленти (2 cm ($\pm 2\text{mm}$) x 20cm). Веднага след това лентите се слагат в приготвените за провеждане на асцендентна хроматография резервоари, единият съдържащ бутан-2-едно, а другият – 0,9% разтвор на натриев хлорид (1cm дълбочина на пресния разтворител). След 14 cm елуиране, лентите се изваждат, маркира се предната част на разтворителя, лентите се изсушават и се определя разпределението на активността, използвайки подходяща апаратура.

Интерпретация на хроматограмите

Система 1 (GMCP-SA:бутан-2-едно (метил етил кетон))

Вторичният ^{99m}Tc екзаметазимен комплекс и редуцирания-хидролизиран-технеций остават в началото.

Липофилният ^{99m}Tc екзаметазимен комплекс и пертехнетата се придвижват със скорост Rf 0,8-1,0.

Система 2 (GMCP-SA:0,9% натриев хлорид)

Липофилният ^{99m}Tc екзаметазимен комплекс, вторичният ^{99m}Tc екзаметазимен комплекс и редуцирания-хидролизиран-Тс остават в началото.

Пертехнетатът се придвижва със скорост Rf 0,8-1,0.

(1) Изчислете процента активност, дължаща се едновременно на вторичния ^{99m}Tc екзаметазимен



комплекс и редуцирания-хидролизиран-технеций-99m от Система 1 (А%). Изчислете процента на активността, дължаща се на пертехнетата от Система 2 (В%).

(2) Радиохимичната чистота (като процент на липофилния ^{99m}Tc екзаметазимен комплекс) се определя по следния начин:

$100-(A\%+B\%)$ където:

А% представлява нивото на вторичния ^{99m}Tc екзаметазимен комплекс плюс редуцирания-хидролизиран-технеций-99m.

В% представлява нивото на пертехнетата.

Може да се очаква радиохимична чистота от поне 80% при условие, че пробите са взети и анализирани до 30 минути от разтварянето.

