

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exametazima-Radiopharmacy 500 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 microgramos de exametazima.

El radionucleido no está incluido en el equipo.

Excipiente con efectos conocidos:

sodio 0,52 mg/vial

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

Polvo blanco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Después de la reconstitución y marcaje con solución inyectable de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc), la solución de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) obtenida está indicada en adultos y ancianos para:

Neurología

Exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) está indicada para uso en tomografía por emisión de fotón único (SPECT).

En la SPECT cerebral de perfusión, el objetivo diagnóstico es la detección de anomalías en el flujo sanguíneo cerebral a nivel regional. Las siguientes indicaciones están lo suficientemente documentadas:

- Evaluación de pacientes con enfermedades cerebrovasculares (en concreto ictus agudo, isquemia crónica y accidente isquémico transitorio).
- Lateralización y localización quirúrgicas de focos epileptógenos.
- Evaluación de pacientes con posible demencia (específicamente enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal).
- Evaluación de pacientes con migraña.
- Técnica complementaria en el diagnóstico de muerte cerebral.

Enfermedades infecciosas o inflamatorias

En enfermedades infecciosas o inflamatorias, el objetivo diagnóstico es el tejido o las estructuras donde se acumulan los leucocitos marcados.

En enfermedades infecciosas o inflamatorias, las siguientes indicaciones están lo suficientemente documentadas:

- Localización de focos anormales que guían el diagnóstico etiológico en caso de fiebre de origen desconocido.
- Diagnóstico de infección en caso de posible osteomielitis (con o sin implantes) y posible infección de prótesis de cadera o rodilla.
- Detección de la extensión de la inflamación en caso de enfermedad inflamatoria intestinal.

Para la población pediátrica, ver sección 4.2.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos y ancianos

El intervalo de actividad recomendado para la administración intravenosa a un paciente adulto de peso medio (70 kg) es el siguiente:

- - SPECT cerebral de perfusión: 350 - 500 MBq
- - Gammagrafía con leucocitos marcados: 200 MBq

Pacientes con disfunción renal o hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar ya que en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación.

Población pediátrica

El uso en niños y adolescentes debe considerarse cuidadosamente en base a la necesidad clínica y valorando la relación riesgo/beneficio en este grupo de pacientes. La actividad a administrar a niños y adolescentes puede calcularse conforme a las recomendaciones de la ficha de dosis pediátricas de la EANM (Asociación Europea de Medicina Nuclear); esta actividad puede determinarse multiplicando una actividad basal (para los cálculos) por los múltiplos en función del peso corporal que se muestran en la siguiente tabla.

$A[\text{MBq}]_{\text{administrada}} = \text{Actividad basal} \times \text{múltiplo}$

La actividad basal es de 51,8 MBq para la SPECT cerebral de perfusión y la actividad mínima de 100 MBq.

Para la gammagrafía con leucocitos marcados, la actividad basal es de 35 MBq y la actividad mínima de 40 MBq.

Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo
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

Forma de administración

SPECT cerebral de perfusión: vía intravenosa. El radiofármaco no se debe inyectar antes de 10 minutos, ni después de 60 minutos, desde la reconstitución del equipo de reactivos.

Para uso multidosis.

Para gammagrafía con leucocitos marcados: los leucocitos se marcan *in vitro* y una vez marcados se utilizan por vía intravenosa.

La inyección de este radiofármaco debe ser intravenosa para evitar la irradiación debida a la extravasación local.

Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente.

Para consultar las instrucciones de preparación extemporánea del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Adquisición de imágenes

SPECT cerebral de perfusión

Las imágenes deben adquirirse 30-90 minutos después de la inyección para obtener la mejor calidad de imagen. En función del aparato, la duración habitual de la prueba en el caso de sistemas de triple cabezal es de 20-25 minutos (p. ej., 120 proyecciones, 40 proyecciones por cabezal, 20-25 s/proyección); en sistemas de doble cabezal tiene una duración aproximada de 30 minutos (p. ej., 120 proyecciones, 60 proyecciones por cabezal, 30 s/proyección). La adquisición de imágenes debe completarse en un plazo de 4 horas desde la inyección.

Gammagrafía con leucocitos marcados

Por lo general es preferible utilizar una gammacámara con un amplio campo de visión y un colimador de baja energía y alta resolución.

La adquisición temprana de imágenes es esencial en pelvis y abdomen (la actividad intestinal se observa en el 20% – 30% de los niños 1 hora después de la inyección y en el 2% – 6% de los adultos 3-4 horas después de la inyección). La adquisición de las imágenes de las extremidades se realiza durante 10 min/imagen a las 4-8 horas y al menos 15 min/imagen a las 16-24 horas (especialmente para la osteomielitis).

Las imágenes del tórax, el abdomen o la pelvis y la columna vertebral podrían ser de utilidad.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a cualquiera de los componentes del radiofármaco marcado.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y ventilador deben estar disponibles inmediatamente.

Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Pacientes con disfunción renal o hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/ riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación.

Población pediátrica

Para las instrucciones sobre el uso en población pediátrica, ver sección 4.2.

Se requiere una consideración cuidadosa de la indicación ya que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos (ver sección 11).

Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes del comienzo del procedimiento, y se le debe recomendar que orine frecuentemente durante las primeras horas tras su finalización para reducir la exposición a la radiación.

SPECT cerebral de perfusión

A ser posible, antes de la prueba, los pacientes evitarán el consumo excesivo de estimulantes (como cafeína y bebidas de cola y energéticas), alcohol tabaco y cualquier fármaco que tenga un efecto conocido sobre el riesgo sanguíneo cerebral.

Después del procedimiento

Debe restringirse el contacto directo con niños pequeños y mujeres embarazadas durante las primeras 12 horas tras la inyección.

Advertencias específicas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Dependiendo de cuando se administre este medicamento, el contenido en sodio puede ser superior a 1 mmol (23 mg) por dosis casos, lo que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

La preparación sin reconstituir con pertecnetato de sodio (^{99m}Tc) no debe administrarse a los pacientes.

Solo leucocitos marcados con Exametazima-Radiopharmacy reinyectados

Cuando se preparen leucocitos marcados con tecnecio (^{99m}Tc) es esencial lavar las células para eliminar los agentes de sedimentación celular antes de su reinyección al paciente, ya que los materiales utilizados para la separación celular pueden causar reacciones de hipersensibilidad.

La manipulación de células humanas (marcaje de leucocitos) entraña un posible riesgo de transmisión de infecciones (VHB, VIH, etc.).

Para las precauciones sobre el peligro medioambiental ver sección 6.6.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones ni se han notificado interacciones con otros medicamentos hasta la fecha.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el período es muy irregular, etc.), deben ofrecerse a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen).

Embarazo

Los procedimientos con radionucleidos llevados a cabo en mujeres embarazadas suponen además dosis de radiación para el feto. Durante el embarazo únicamente se realizarán los procedimientos estrictamente necesarios y sólo cuando el beneficio supere el riesgo para la madre y el feto.

Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una madre que está amamantando a su hijo, debe considerarse la posibilidad de retrasar la administración del radionucleido hasta que la madre haya terminado el amamantamiento, y debe plantearse si se ha seleccionado el radiofármaco más apropiado, teniendo en cuenta la secreción de radiactividad en la leche materna. Si la administración es necesaria, la lactancia materna debe suspenderse durante 12 horas y desecharse la leche extraída durante ese periodo. La lactancia puede reanudarse una vez que el nivel de radiación en la leche no se traduzca en una dosis de radiación para el lactante superior a 1 mSv.

Debe restringirse el contacto directo con niños pequeños durante este periodo.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios.

Dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la máxima actividad recomendada de 500 MBq es de 4,7 mSv, se prevé que la probabilidad de que se produzcan estas reacciones adversas sea baja.

La frecuencia de las reacciones adversas se define del siguiente modo:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, incluido exantema, eritema, urticaria, angioedema y prurito
Solo leucocitos marcados reinyectados Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, incluido exantema, eritema, urticaria, angioedema, prurito, reacción anafilactoide y choque anafiláctico
Trastornos del sistema nervioso Frecuencia no conocida	Cefalea, mareo y parestesia
Trastornos vasculares Frecuencia no conocida	Rubor
Trastornos gastrointestinales Frecuencia no conocida	Náuseas y vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida

4.9. Sobredosis

En el caso de administrarse una sobredosis de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) la dosis de radiación recibida por el paciente debe reducirse, en la medida de lo posible, aumentando la eliminación corporal del radionucleido mediante defecación y micción frecuentes. Puede ser útil estimar la dosis efectiva aplicada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: radiofármacos para diagnóstico, compuestos marcados con tecnecio (^{99m}Tc), código ATC: V09AA01 y V09HA02.

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas utilizadas para las exploraciones diagnósticas no parece que, la solución de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) tenga actividad farmacodinámica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

SPECT cerebral de perfusión

Distribución

El complejo marcado con tecnecio (^{99m}Tc) del principio activo no tiene carga, es lipófilo y tiene un peso molecular lo suficientemente bajo como para atravesar la barrera hematoencefálica. Tras su inyección intravenosa se elimina rápidamente de la sangre.

Captación en los órganos

La captación en el cerebro alcanza un máximo del 3,5% - 7% de la dosis inyectada en el plazo de un minuto tras la inyección.

Hasta un 15% de la actividad cerebral desaparece del cerebro 2 minutos después de la inyección, tras lo cual hay una escasa pérdida de actividad durante las 24 horas posteriores, salvo por la desintegración física del tecnecio (^{99m}Tc).

La actividad no asociada al cerebro se distribuye ampliamente por todo el organismo, especialmente por la musculatura y las partes blandas.

Eliminación

Aproximadamente el 20% de la dosis inyectada se elimina por vía hepática inmediatamente después de la inyección y se excreta a través del sistema hepatobiliar.

Alrededor del 40% de la dosis inyectada se excreta por vía renal a lo largo de 48 horas tras la inyección, lo que da lugar a una reducción de la actividad de fondo general en la musculatura y las partes blandas.

Pacientes con disfunción renal / pacientes con disfunción hepática

No se ha caracterizado la farmacocinética en pacientes con disfunción renal o disfunción hepática.

Gammagrafía con leucocitos marcados

Los leucocitos marcados con tecnecio (^{99m}Tc) se distribuyen entre las reservas marginales del hígado (en 5 minutos) y el bazo (en un plazo aproximado de 40 minutos), y la reserva circulante (que representa aproximadamente el 50% de la reserva de leucocitos).

Aproximadamente el 37% de las células marcadas con tecnecio (^{99m}Tc) se puede recuperar de la reserva circulante 40 minutos después de la inyección. La actividad del tecnecio (^{99m}Tc) se elimina lentamente de las células y se excreta en parte por los riñones y en parte a través del hígado hacia la vesícula biliar, lo que permite observar una mayor actividad en los intestinos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos en ratones no se han observado muertes ni alteraciones anatomopatológicas con una única inyección i.v. de 2,5 mg/kg. Factor de seguridad en humanos 1.750.

En estudios toxicológicos en ratones no se han observado muertes ni alteraciones anatomopatológicas con una única inyección i.v. de 0,15 mg/kg. Factor de seguridad en humanos 105.

No existen datos preclínicos de seguridad adicionales de relevancia para el médico encargado de la prescripción a la hora de reconocer el perfil de seguridad del producto utilizado para las indicaciones autorizadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de estaño dihidrato
Pirofosfato tetrasódico decahidrato
Nitrógeno

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 12.

6.3. Periodo de validez

12 meses.

Después de la reconstitución y marcaje: 60 minutos. No almacenar por encima de 25°C después de la reconstitución y marcaje.

No refrigerar o congelar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2°C y 8°C

No congelar. Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento marcado radiactivamente, ver sección 6.3.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y marcaje del medicamento, ver sección 6.3. El almacenamiento debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radioactivos.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Este producto se suministra en vial de vidrio de tipo I según la Farmacopea Europea, incoloro, transparente y borosilicatado de 8 ml, cerrado con un tapón de goma de clorobutilo y una cápsula de aluminio con una cubierta desprendible de color verde.

1 envase contiene 3 viales multidosis
1 envase contiene 6 viales multidosis
Envase de muestra: 1 vial multidosis

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucleidos, y en centros asistenciales

autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte, y eliminación están sujetos a las normas y/o las licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

El contenido de los viales está destinado sólo para uso en la preparación de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y no está destinado para administración directa al paciente sin la preparación previa.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este producto se compromete la integridad de este vial, el radiofármaco no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación por el medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

El contenido del equipo antes de su preparación extemporánea no es radiactivo. Sin embargo, después de añadir la disolución de *pertecnato (^{99m}Tc) de sodio para inyección, Ph. Eur.*, debe mantenerse el radiofármaco preparado debidamente blindado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Radiopharmacy Laboratory Ltd
2040 Budaörs, Gyár st. 2 Hungría
(Budaörs Industrial and Technology Park
Gutenberg st. 125)
Teléfono: +36-23-886-950, 886-951
Fax: +36-23-886-955
Correo electrónico: info@radiopharmacy-laboratory.eu

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2017

DOSIMETRÍA

La solución inyectable de pertecnato (^{99m}Tc) de sodio se obtiene de un generador de radionucleido ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$). El tecnecio (^{99m}Tc) decae con emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y un período de semidesintegración de 6,02 horas a tecnecio (^{99}Tc) que, dado su largo período de semidesintegración de 2,13 10⁵ años, puede ser considerado como casi estable.

SPECT cerebral de perfusión

La siguiente tabla muestra la dosimetría interna de la radiación calculada de acuerdo con la publicación n^o 80 de la ICRP.

Órgano	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)					
	Adulto	15 años	10 años	5 años	1 año	Neonatos
Glándulas adrenales	0,0053	0,0067	0,0099	0,014	0,024	0,066
Vejiga	0,023	0,028	0,033	0,033	0,056	0,15
Superficies óseas	0,0051	0,0064	0,0094	0,014	0,024	0,073
Cerebro	0,0068	0,011	0,016	0,021	0,037	0,084
Mamas	0,00206	0,0024	0,0037	0,0056	0,0095	0,034
Vesícula biliar	0,018	0,021	0,028	0,048	0,14	0,32
Tracto gastrointestinal						
Estómago	0,0064	0,0085	0,012	0,019	0,036	0,14
Intestino delgado	0,012	0,015	0,024	0,036	0,065	0,21
Colon	0,017	0,022	0,035	0,055	0,1	0,29
Intestino grueso ascendente	0,018	0,024	0,038	0,06	0,11	0,31
Intestino grueso descendente	0,015	0,019	0,031	0,048	0,09	0,27
Corazón	0,0037	0,0047	0,0067	0,0097	0,016	0,05
Riñones	0,034	0,041	0,057	0,081	0,14	0,36
Hígado	0,0086	0,011	0,016	0,023	0,04	0,092
Pulmones	0,011	0,016	0,022	0,034	0,063	0,17
Músculos	0,0028	0,0035	0,005	0,0073	0,013	0,045
Esófago	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Ovarios	0,0066	0,0083	0,012	0,017	0,027	0,081
Páncreas	0,0051	0,0065	0,0097	0,014	0,023	0,069
Médula ósea	0,0034	0,0041	0,0059	0,008	0,014	0,042
Piel	0,0016	0,0019	0,0029	0,0045	0,0083	0,032
Bazo	0,0043	0,0054	0,0082	0,012	0,02	0,059
Testículos	0,0024	0,003	0,0044	0,0061	0,011	0,039
Timo	0,0026	0,0033	0,0047	0,0069	0,011	0,041
Tiroides	0,026	0,042	0,063	0,14	0,26	0,37
Útero	0,0066	0,0081	0,012	0,015	0,025	0,075
Resto del organismo	0,0032	0,004	0,006	0,0092	0,017	0,053
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,0093	0,011	0,017	0,027	0,049	0,12

La dosis efectiva es de 4,7 mSv/500 MBq (sujeto de 70 kg).

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad máxima recomendada de 500 MBq de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) para un adulto de 70 kg es de aproximadamente 4,7 mSv.

Para una actividad administrada de 500 MBq la dosis de radiación absorbida por el cerebro es de 3,4 mGy y las dosis de radiación para los órganos críticos riñones y glándula tiroides son de 34 mGy y 13 mGy, respectivamente.

Gammagrafía con leucocitos marcados

La siguiente tabla muestra la dosimetría interna de la radiación calculada de acuerdo con la publicación n° 80 de la ICRP

Órgano	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)				
	Adulto	15 años	10 años	5 años	1 año

Glándulas adrenales	0,010	0,012	0,018	0,026	0,043
Vejiga	0,0026	0,0035	0,0052	0,0078	0,014
Superficies óseas	0,016	0,021	0,034	0,061	0,15
Cerebro	0,0023	0,0029	0,0044	0,0070	0,013
Mamas	0,0024	0,0029	0,0049	0,076	0,013
Vesícula biliar	0,0084	0,010	0,016	0,025	0,036
Tracto gastrointestinal					
Estómago	0,0081	0,0096	0,014	0,020	0,032
Intestino delgado	0,0046	0,0057	0,0087	0,013	0,021
Colon	0,0043	0,0054	0,0084	0,012	0,021
Intestino grueso ascendente	0,0047	0,0059	0,0093	0,014	0,023
Intestino grueso descendente	0,0037	0,0048	0,0073	0,010	0,018
Corazón	0,0094	0,012	0,017	0,025	0,044
Riñones	0,012	0,014	0,022	0,032	0,054
Hígado	0,020	0,026	0,038	0,054	0,097
Pulmones	0,0078	0,0099	0,015	0,023	0,041
Músculos	0,0033	0,0041	0,0060	0,0089	0,016
Esófago	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Ovarios	0,0039	0,0050	0,072	0,011	0,018
Páncreas	0,013	0,016	0,023	0,034	0,053
Médula ósea	0,023	0,025	0,040	0,071	0,14
Piel	0,0018	0,0021	0,0034	0,0055	0,010
Bazo	0,15	0,21	0,31	0,48	0,85
Testículos	0,0016	0,0021	0,0032	0,0051	0,0092
Timo	0,0035	0,0042	0,0058	0,0086	0,015
Tiroides	0,0029	0,0037	0,0058	0,0093	0,017
Útero	0,0034	0,0043	0,0065	0,0097	0,016
Resto del organismo	0,0034	0,0042	0,0063	0,0095	0,016
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad máxima recomendada de 200 MBq de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) para un adulto de 70 kg es de aproximadamente 2,2 mSv.

Para una actividad administrada de 200 MBq las dosis de radiación para los órganos críticos bazo y médula ósea roja son de 30 mGy y 4,6 mGy, respectivamente.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas. Los viales no deben abrirse antes de desinfectar el tapón, la solución debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa de un solo uso equipada con un blindaje adecuado y una aguja estéril desechable o utilizando un sistema de aplicación automática autorizado.

Si la integridad del producto está comprometida, el producto no debe utilizarse.

Método de preparación

Procedimiento para la preparación de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) para inyección intravenosa o marcaje de leucocitos *in vitro*:

- (1) Colocar el vial en un recipiente blindado y limpiar el tapón con el algodón desinfectante proporcionado.
- (2) Con una jeringuilla de 10 ml, inyectar en el vial blindado 5 ml del eluido estéril

procedente de un generador de tecnecio (^{99m}Tc) (ver notas a - f). Antes de retirar la jeringuilla del vial, extraer 5 ml de gas del espacio por encima de la solución para normalizar la presión dentro del vial. Agitar el vial blindado durante 10 segundos para garantizar una completa disolución del polvo.

(3) Determinar la actividad total y calcular el volumen que debe inyectarse, o utilizarse para el marcaje de leucocitos *in vitro* con tecnecio (^{99m}Tc).

(4) Completar la etiqueta proporcionada y pegarla al vial.

(5) Utilizar en un plazo máximo de 60 minutos desde la reconstitución. Desechar todo el material no utilizado.

Atención:

a) Para obtener la máxima pureza radioquímica, reconstituir con tecnecio (^{99m}Tc) recién eluido del generador.

b) Utilizar el eluido únicamente si han transcurrido menos de 2 horas desde su elución y se ha obtenido de un generador que haya sido eluido en las 24 horas previas.

c) Se puede añadir al vial 0,37 - 2,2 GBq (10 - 60 mCi) de tecnecio (^{99m}Tc).

d) Antes de la reconstitución se puede ajustar la concentración radiactiva correcta del eluido del generador (0,37 - 2,2 GBq en 5 ml) mediante dilución con cloruro de sodio para inyección.

e) Debe utilizarse pertecnetato que cumpla con las especificaciones establecidas en las monografías USP y BP/Ph. Eur. sobre la preparación inyectable de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio.

f) El pH de la inyección preparada/agente de marcaje debe estar entre 7,0 y 10,0.

Procedimiento de separación de leucocitos y posterior marcaje radiactivo con exametazima de tecnecio (^{99m}Tc)

La técnica ha de ser aséptica en todo momento.

1) Introducir 9 ml de ácido-citrato-dextrosa (ACD) (ver nota a) en cada una de las dos jeringuillas de plástico de 60 ml no heparinizadas.

2) Introducir 51 ml de sangre del paciente en cada jeringa, utilizando un juego de agujas de infusión con aletas de 19 G. Cubrir las jeringuillas con capuchones estériles.

3) Añadir 2 ml de agente de sedimentación (ver nota b) en cada uno de los 5 tubos o recipientes universales.

4) Sin acoplar una aguja a las jeringuillas, dispensar 20 ml de sangre en cada uno de los 5 tubos universales que contienen el agente de sedimentación. Dispensar los 20 ml de sangre restantes en un tubo sin agente de sedimentación.

A fin de evitar que se formen burbujas y espuma, se verterá la sangre suavemente dejando que resbale por las paredes de los tubos.

5) Mezclar la sangre y el agente de sedimentación mediante inversión suave de los tubos. Quitar la tapa del tubo universal y romper la burbuja formada en la parte superior, utilizando una aguja estéril. Volver a colocar la tapa y dejar los tubos en posición vertical durante 30-60 minutos para que sedimenten los eritrocitos.

El período de tiempo para la sedimentación eritrocítica depende de la situación del paciente. A modo orientativo, debe detenerse cuando la sangre haya sedimentado para proporcionar aproximadamente la mitad del volumen como eritrocitos sedimentados.

6) Mientras, centrifugar el tubo que contiene 20 ml de sangre sin agente de sedimentación a 2.000 g durante 10 minutos. Esto producirá un sobrenadante de plasma sin células (PSC) que contiene el ACD que se conserva, a temperatura ambiente, para usarlo como marcador celular y medio de reinyección.

7) Cuando hayan sedimentado suficientes eritrocitos [ver (5)], transferir cuidadosamente alícuotas de 15 ml de sobrenadante de color pajizo oscuro a tubos universales limpios. Tener cuidado de no extraer eritrocitos sedimentados. El sobrenadante es un plasma rico en leucocitos y en plaquetas (PRLRP).

No usar agujas ni jeringuillas de toma de muestras para evitar un daño celular innecesario.

8) Centrifugar el PRLRP a 150 g durante 5 minutos para obtener un plasma sobrenadante rico en plaquetas (PRP) y un sedimento de leucocitos "mezclados".

9) Extraer la máxima cantidad posible de PRP, introducirla en tubos universales limpios y centrifugar otra vez a 2.000 g durante 10 minutos para producir más sobrenadante de tipo PSC con agente de sedimentación, que se utilizará para lavar las células después del marcaje.

10) Mientras, resuspender el sedimento de leucocitos "mezclados" dando golpecitos *muy suaves* a los tubos universales y removiéndolos. Con una jeringuilla sin aguja, agrupar todas las células en un tubo y posteriormente, usando la misma jeringuilla, añadir 1 ml de plasma sin células con ACD (de 6) y *muy suavemente* remover para resuspender.

11) Reconstituir un vial de Exametazima-Radiopharmacy con 5 ml del eluido de un generador de tecnecio (^{99m}Tc) con aproximadamente 500 MBq (13,5 mCi) de $^{99m}\text{TcO}_4$ (usando el procedimiento descrito anteriormente).

12) *Inmediatamente* después de la reconstitución, añadir 4 ml de la solución de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) resultante a los leucocitos "mezclados" en PSC (de 10).

13) Remover *muy suavemente* para mezclar e incubar durante 10 minutos a temperatura ambiente.

14) Si es necesario, señalar inmediatamente las tiras cromatográficas para la evaluación de la pureza radioquímica de la solución de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) tal y como se indica al dorso.

15) Al finalizar la incubación añadir *con cuidado* 10 ml de PSC con agente de sedimentación (de 9) a las células para detener el marcaje. Invertir cuidadosamente las células para mezclarlas.

16) Centrifugar a 150 g durante 5 minutos.

17) Extraer y conservar todo el sobrenadante.

Es muy importante que todos los sobrenadantes que contengan exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) libre sean eliminados en esta etapa; para ello, lo mejor es utilizar una jeringuilla con una aguja de calibre ancho (19 G).

18) Resuspender suavemente la preparación de leucocitos mezclados marcados con tecnecio (^{99m}Tc) en 5-10 ml de PLC con ACD de (6). Remover suavemente para mezclar.

19) Medir la radiactividad en las células y en los sobrenadantes de (17).

Calcular la eficiencia del marcaje (EM), que se define como la actividad en las células medida como un porcentaje de la suma de la actividad en las células y en el sobrenadante. La eficiencia del marcaje depende del número de leucocitos del paciente y variará según el volumen de la muestra inicial de sangre. Con los volúmenes de (2), se espera una EM próxima al 55%.

20) Sin unir la aguja, introducir cuidadosamente las células marcadas en una jeringuilla de plástico no heparinizada, y cerrarla con un capuchón estéril. Medir la radiactividad.

21) Las células marcadas están ahora listas para la reinyección, que debería hacerse sin demora.

Atención:

a) El ácido-citrato-dextrosa (ACD) se debe preparar de la siguiente forma:

NIH Fórmula A. Para 1 litro añadir 22 g de citrato trisódico, 8 g de ácido cítrico, 22,4 g de dextrosa y enrasar hasta 1 litro con agua para inyectables. El producto se debe fabricar en condiciones asépticas. También existen en el mercado preparaciones comerciales del producto. El producto se debe almacenar según las condiciones recomendadas por el fabricante y utilizar solo hasta la fecha de caducidad indicada por el mismo.

b) El hidroxietilalmidón al 6% se debe producir en condiciones asépticas.

También existen en el mercado preparaciones comerciales del producto. El producto se debe almacenar según las condiciones recomendadas por el fabricante y utilizar solo hasta la fecha de caducidad indicada por el mismo.

Precauciones relacionadas con el marcaje de leucocitos

Durante el procedimiento de marcaje se tienen que manipular sangre y componentes de la

sangre del paciente que podrían estar infectados con microorganismos patógenos. Para prevenir la contaminación de la persona que realiza el marcaje se deben llevar guantes impermeables durante todo el procedimiento. Se pondrá especial atención cuando se manipulen agujas.

Como los leucocitos marcados con exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) se deberán reinyectar al paciente, es necesario mantener condiciones asépticas estrictas durante el proceso de marcaje. Para ello, solo se utilizarán reactivos y material de plástico desechable estériles, y se llevarán puestos guantes, máscara y gorros estériles. Por lo general, el marcaje de leucocitos se realiza en cabinas de flujo laminar o aisladores, instalados de conformidad con la normativa local. Se desaconseja el radiomarcaje simultáneo de leucocitos procedentes de múltiples pacientes para evitar la posibilidad de contaminación cruzada.

El marcaje de leucocitos de pacientes distintos debe realizarse en ubicaciones físicamente separadas, a menos que se empleen dispositivos cerrados. Habrá que asegurarse en todo momento de identificar correctamente los productos hemáticos del paciente. Todas las jeringuillas, tubos y material que haya estado en contacto con los componentes hemáticos del paciente se deben etiquetar claramente con su nombre, un código de barras y/o un código cromático.

Durante el marcaje de leucocitos con exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) habrá que tener cuidado de no dañar los leucocitos, ya que esto ocasionaría una fuga de radiación desde las células, la adhesión de los leucocitos marcados al endotelio vascular (especialmente en la microvasculatura pulmonar) y una pérdida de movilidad. Para evitar la degradación del radiofármaco y el daño por radiación en las células marcadas, los leucocitos marcados con exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) deben reinyectarse lo antes posible, y nunca si ha transcurrido 1 hora o más desde el marcaje.

Control de calidad

1. Medición de la pureza radioquímica de ^{99m}Tc - Exametazima-Radiopharmacy (Método I)

Método I.

Medición de la pureza radioquímica

Es posible que en la inyección preparada de exametazima estén presentes tres impurezas radioquímicas. Se trata de un complejo secundario de exametazima ^{99m}Tc , pertecnetato libre y tecnecio reducido hidrolizado (^{99m}Tc). Es necesario utilizar una combinación de dos sistemas cromatográficos para la determinación de la pureza radioquímica de la inyección.

Se aplican muestras de prueba de 5 μl mediante una aguja aproximadamente a 2,5 cm desde la base de dos tiras ITLC/SG (2,5 cm x 20 cm). A continuación, las tiras se colocan inmediatamente en tanques de desarrollo de cromatografía ascendente, uno con 2-butanona y el otro con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9% (1 cm de profundidad de disolvente recién preparado). Después de una elución de 15 cm se retiran las tiras, se marcan los frentes de disolvente, se secan las tiras y se determina la distribución de la actividad con un equipo adecuado.

Interpretación de los cromatogramas

Sistema 1 (ITLC: 2-butanona [metiletilcetona])

El complejo secundario de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y el tecnecio reducido hidrolizado permanecen en el origen.

El complejo lipofílico de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y el pertecnetato migran con un Rf de 0,8-1,0.

Sistema 2 (ITLC: cloruro de sodio al 0,9%)

El complejo lipófilo de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc), el complejo secundario de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y el tecnecio (^{99m}Tc) reducido hidrolizado permanecen en el origen.

El pertecnetato (^{99m}Tc) migra con un Rf de 0,8-1,0.

(1) Calcular el porcentaje de actividad debida al complejo secundario de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y al tecnecio (^{99m}Tc) reducido-hidrolizado del sistema 1 (A%). Calcular el porcentaje de actividad debido al pertecnetato de sodio del sistema 2 (B%).

(2) La pureza radioquímica (expresada como porcentaje del complejo lipófilo de exametazima ^{99m}Tc) viene dada por la ecuación:

$100 - (A\% + B\%)$; donde:

A% representa el nivel del complejo secundario de exametazima ^{99m}Tc más el tecnecio (^{99m}Tc) reducido hidrolizado.

B% representa el nivel de pertecnetato.

Puede esperarse una pureza radioquímica de al menos un 80%, siempre y cuando las muestras se hayan obtenido y analizado en un plazo de 60 minutos desde la reconstitución.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.