

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRAIN-SPECT 300mcg/Flakon
Radyofarmasötik Hazırlama Kiti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 300 µg d,1-eksametazim içerir.

Teknesyum-99m (^{99m}Tc), 140 keV enerji ile gama ışını emisyonu ve 6 saatlik yarılanma ömrü ile stabil sayılan (⁹⁹Tc) teknesyuma bozunur.

Yardımcı Maddeler:

Sodyum: 0.52 mg/flakon

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Radyofarmasötik hazırlama kiti
Beyaz tozdur.

BRAIN SPECT, Teknesyum (^{99m}Tc) eksametazim enjeksiyonluk çözeltisi hazırlanmak üzere, sodyum perteknetat (^{99m}Tc) enjeksiyonluk çözeltisi ile sulandırılır. Bu kit, ambalajında, sodyum perteknetat (^{99m}Tc) enjeksiyonluk çözeltisini içermez.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Bu tıbbi ürün sadece tanı amaçlı kullanım içindir.

- Teknesyum (^{99m}Tc) eksametazim enjeksiyon beyin sintigrafisi için endikedir. Bu ilaç, beyin tümörleri, migren, geçici iskemik atak, Alzheimer ve diğer demans formları, epilepsi, felç ve diğer serebro-vasküler hastalıkları takiben ortaya çıkan bölgesel serebral kan akımı bozukluklarının tanısı için kullanılır.
- Teknesyum (^{99m}Tc) eksametazim enjeksiyon, teknesyum-99m ile *in vitro* lökosit işaretlemesinde de kullanılır. Bu yöntemle işaretlenen lökositler tekrar enjekte edilir ve lokalize oldukları bölgeleri görüntülemek için sintigrafi uygulanır. Bu işlem, fokal enfeksiyon bölgelerinin belirlenmesi (ör; abdominal abse), kaynağı bilinmeyen ateş araştırmaları ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi enfeksiyon ile bağlantılı olmayan inflamatuvar hastalıkların değerlendirilmesi için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Beyin sintigrafisi çalışmaları için uygulama yolu direkt intravenöz enjeksiyondur. *In vitro* işaretlenmiş lökositler de işaretlemeyen sonra intravenöz enjeksiyon yolu ile kullanılır.

Erişkin dozu:

- Beyin sintigrafisi için: 350-500 MBq
- Teknesyum-99m ile işaretlenmiş lökositlerin *in vivo* lokalizasyonu için: 200-500 MBq

Normal koşullarda sadece bir kez uygulanan tanısal bir işlemdir.

RADYOFARMASÖTİKLER SADECE NÜKLEER TIP UZMANLARI TARAFINDAN VE NÜKLEER TIP MERKEZLERİNDE UYGULANMALIDIR.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Teknesyum-99m eksametazim ve teknesyum-99m işaretli lökositlerin çocuklara uygulanması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite durumunda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Teknesyum-99m işaretli lökositler hazırlanırken, hücrelerin hastaya tekrar enjekte edilmesinden önce sedimentasyon ajanlarından tümüyle arındırılmaları gereklidir. Çünkü hücrelerin ayrıştırılması sırasında kullanılan maddeler hipersensitivite reaksiyonlarına yol açabilir.

Sulandırmadan önce her flakon 0.52 mg sodyum içerir. Bu tıbbi ürün her dozu başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır ve bugüne kadar bir etkileşim bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadına radyofarmasötik bir ilaç enjekte etmek gerektiğinde mutlaka gebelik olasılığı düşünülmelidir. Bir periyodunda gecikme olan tüm kadınlar, aksi kanıtlanmadıkça hamile olarak kabul edilmelidir. Herhangi bir belirsizlik durumunda istenen klinik bilgiye ulaşılmasını sağlayacak en düşük radyasyon maruziyeti sağlanmalıdır. İyonize radyasyonu içermeyen diğer alternatif teknikler de göz önüne alınmalıdır.

Gebelik dönemi

Hamile kadınlarda yapılan radyoaktivite içeren işlemler fetusun da radyasyon dozu almasına neden olur. İnsanlarda hamilelik sırasında bu ürünün kullanımına ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

Hamilelik sırasında sadece zorunlu tetkikler, tetkikten elde edilecek yararın, anne ve fetus için olan riske üstün gelmesi koşuluyla yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İlaç verilmesinin gerekli olduğuna karar verilirse 12 saat boyunca emzirme durdurulmalı ve bu sırada oluşan süt sağılmalı ve atılmalıdır. Emzirmeye, sütteki radyoaktivite dozu bebekte 1 mSv'den daha fazla radyasyon dozuna yol açmayacak kadar azaldıktan sonra yeniden başlanabilir.

Emziren bir kadına radyoaktif bir ürün verilmesinden önce, yapılacak olan incelemenin emzirme döneminin sonuna ertelenme olasılığı mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca, anne sütüne geçiş potansiyeli de dikkate alınarak en uygun radyofarmasötik seçimi yapılmalıdır. Çünkü radyoaktivite anne sütüne geçer.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımına etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok az sayıdaki vakada hafif hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir.

Sıklık şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Konjenital ve ailesel/ genetik hastalıklar Sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Kalıtımsal defektler ¹
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (Kist ve polipler dahil) Sıklığı bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)	Kanser indüksiyonu ¹
Bağışıklık sistemi hastalıkları Seyrek - çok seyrek ($< 1/1.000$)	Eritematöz döküntü, hipersensitivite reaksiyonları, muhtemel anaflaktik reaksiyonlar gibi hipersensitivite reaksiyonları

¹ İyonize radyasyon ile ilişkili

Sulandırılmış ürünün direkt intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan ve ürtiker tarzında eritematöz deri döküntüsü ile karakterize hafif hipersensitivite reaksiyonları çok az sayıdaki vakada bildirilmiştir. Teknesyum-99m eksametazim kullanılarak işaretlenmiş lökositlerin uygulanmasını takiben de, muhtemelen anaflaksi şeklindeki hipersensitivite reaksiyonlarını bildiren az sayıda rapor alınmıştır.

Her hasta için, iyonize radyasyon uygulaması, elde edilecek yarara dayandırılmalıdır. Uygulanan aktivite, ulaşılmak istenen tanısal sonucu elde etmeye uygun olan en düşük radyasyon dozu olmalıdır.

İyonize radyasyona maruziyet, kanser indüksiyonu ve kalıtsal defektlerin gelişme potansiyeli ile ilişkilidir. Tanısal nükleer tıp araştırmaları ile ilgili güncel bilgiler, kullanılan radyasyon dozu düşük olduğu için, bu istenmeyen etkilerin düşük sıklıkta ortaya çıkacağını düşündürmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Radyasyonun gerekenden yüksek dozda uygulanması halinde, hastanın absorbe edeceği dozun azaltılması için radyonüklidin vücuttan atılımı, diürez ve sık defekasyon yoluyla artırılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu : V 09 AA 01 ve V 09 HA 02
Farmasötik grubu : Teknesyum (^{99m}Tc) ekzametazim ve Teknesyum (^{99m}Tc) ekzametazim işaretli hücreler

Tanısal işlemlerde kullanılan kimyasal konsantrasyonlarda ve aktivitelerde teknesyum-99m ekzametazim ve teknesyum-99m işaretli lökositler herhangi bir farmakodinamik etki göstermez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Direkt intravenöz enjeksiyon

Teknesyum-99m kompleksi, yüksüz, lipofiliktir ve molekül ağırlığı kan-beyin bariyerini geçmeye yetecek kadar düşüktür.

Dağılım:

İntravenöz enjeksiyondan sonra hızla kan dolaşımından uzaklaşır.

Enjeksiyondan sonra 1 dakika içinde beyinde reuptake maksimuma (enjekte edilen dozun % 3.5-7.0'i oranında) ulaşır.

Enjeksiyondan iki dakika sonra serebral aktivitenin %15'i kadar miktarı beyinden uzaklaşır, sonrasında 24 saat boyunca, teknesyum-99m'in fiziksel bozunumu hariç, aktivitesinde küçük bir azalma olur. Beyinle ilişkili olmayan aktivite, özellikle kas dokusu ve yumuşak doku olmak üzere tüm vücutta dağılım gösterir.

Eliminasyon:

Enjekte edilen dozun yaklaşık %20'si enjeksiyondan hemen sonra karaciğer tarafından uzaklaştırılır ve hepatobiliyer sistem yolu ile atılır.

Enjekte edilen dozun yaklaşık %40'ı böbrekler yolu ile idrarla 48 saatten uzun bir sürede atılır ve bu durum, genel kas dokusu ve yumuşak dokuda azalma ile sonuçlanır.

İşaretli lökositlerin enjeksiyonu

Dağılım:

Teknesyum-99m ile işaretlenmiş lökositler karaciğerde (ilk 5 dakika içinde), dalakta (yaklaşık 40 dakika içinde) ve dolaşımında (dolaşımdaki oran lökosit havuzunun yaklaşık %50'sine karşılık gelir) dağılım gösterir. Enjeksiyondan 40 dakika sonra Teknesyum-99m ile birleşmiş lökositlerin yaklaşık %37'si dolaşımdan geri alınabilir.

Eliminasyon:

Teknesyum-99m aktivitesi hücrelerden yavaşça ayrılır ve kısmen böbrekler aracılığı ile elimine olurken, kısmen de karaciğer yolu ile safra kesesine atılır. Bu durum bağırsaklarda gittikçe artan bir aktivitenin görülmesine neden olur.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Bu ürünün ruhsatlandırılmış endikasyonlardaki kullanımını açısından ilacın güvenliliğine ilişkin ek bir prelinik güvenilirlik verisi bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tetrasodyum pirofosfat dekahidrat
Kalay klorür dihidrat

6.2 Geçimsizlikler

Bölüm 12'de belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

İşaretlenmeden önce kit: üretim gününden sonra 12 ay

İşaretlenmiş ürün, işaretlendikten sonra 60 dakika içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Soğuk kiti, 2-8 °C'de ışıktan koruyarak saklayınız. Dondurmayınız.

Radyoaktif ürünlerin saklanması radyoaktif maddeler için ulusal mevzuatla uyumlu olmalıdır.

İşaretlenmiş ürünü, 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

İşaretlenmiş ürünü buzdolabına koymayınız veya dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Dondurularak kurutulmuş komponent 8 ml, şeffaf, renksiz, Tip I borosilikat cam Avr. Farm, flakonlar, klorobutil lastik tıpa ile kapatılmış, yeşil geçmeli kapakla contalanmış ambalajlarda sunulmaktadır.

Ambalaj boyutları: kit 6 flakon içerir.

Her biri 6 flakonluk iki ambalaj içeren paketler
Her biri 6 flakonluk dört ambalaj içeren paketler
Tüm ambalaj büyüklükleri piyasada olmayabilir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Radyoaktif materyalin işlem görmesi hakkındaki normal güvenlik önlemleri alınmalıdır. Kullanımdan sonra radyofarmasötiğin hazırlanması ve uygulanmasında kullanılan tüm materyal, kullanılmayan materyal ve kapları da dahil olmak üzere, dekontamine edilmeli veya radyoaktif atık olarak değerlendirilmeli ve uygun şekilde imha edilmelidir.

Atıklar, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nun (TAEK) 'Radyoaktif Madde Kullanımından Oluşan Atıklara İlişkin Yönetmelik' ve 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi' kurallarına uygun olarak bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Medicheck Nükleer rnler Sanayi ve Ticaret A.ř.
Alipařa Mah. Sadi Sokađı No:34-1
Silivri-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

135/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15/02/2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ:

11. DOZİMETRİ

Beyin sintigrafisi

Aşağıdaki tabloda ^{99m}Tc -eksametazimin erişkinlere uygulanmasını takiben ICRP (International Commission of Radiological Protection, in Biomedical Research, Pergamon Press, 1991)'nin 62. yayınına göre hesaplanmış dozimetre yer almaktadır:

Organ	Uygulanan aktivite birimi başına absorbe edilen doz (mGy/MBq) Erişkin
Adrenal	5.3E - 03
Mesane	2.3E - 02
Kemik yüzeyi	5.1E - 03
Beyin	6.8E - 03
Meme	2.0E - 03
Safra kesesi	1.8E - 02
GI kanal	
Mide	6.4E - 03
İnce bağırsak	1.2E - 02
Kalın bağırsak üst kısmı	1.8E - 02
Kalın bağırsak alt kısmı	1.5E - 02
Kalp	3.7E - 03
Böbrekler	3.4E - 02
Karaciğer	8.6E - 03
Akciğerler	1.1E - 02
Kaslar	2.8E - 03
Özofagus	2.6E - 03
Overler	6.6E - 03
Pankreas	5.1E - 03
Kırmızı kemik iliği	3.4E - 03
Deri	1.6E - 03
Dalak	4.3E - 03
Testisler	2.4E - 03
Timus	2.6E - 03
Tiroid	2.6E - 02
Uterus	6.6E - 03
Diğer organlar	3.2E - 03
Effektif doz (mSv/MBq)	9.3E-03

Effektif Doz: 4.7 mSv/500 MBq (70 kg vücut ağırlığı)

Teknesyum-99m ile işaretli lökositlerin *in vivo* lokalizasyonu

Aşağıdaki tabloda ICRP (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press, 1998.)'nin 80. yayınına göre hesaplanmış dozimetre yer almaktadır.

Organ	Uygulanan aktivite birimi başına absorbe edilen doz (mGy/MBq)				
	Erişkin	15 yaş	10 yaş	5 yaş	1 yaş
Adrenal	1.0E-02	1.2E-02	1.8E-02	2.6E-02	4.3E-02
Mesane	2.6E-03	3.5E-03	5.2E-03	7.8E-03	1.4E-02
Kemik yüzeyi	1.6E-02	2.1E-02	3.4E-02	6.1E-02	1.5E-01
Beyin	2.3E-03	2.9E-03	4.4E-03	7.0E-03	1.3E-02
Meme	2.4E-03	2.9E-03	4.9E-03	7.6E-03	1.3E-02
Safra kesesi	8.4E-03	1.0E-02	1.6E-02	2.5E-02	3.6E-02
GI kanal					
Mide	8.1E-03	9.6E-03	1.4E-02	2.0E-02	3.2E-02
İnce bağırsak	4.6E-03	5.7E-03	8.7E-03	1.3E-02	2.1E-02
Kolon	4.3E-03	5.4E-03	8.4E-03	1.2E-02	2.1E-02
Kalın bağırsak üst kısmı	4.7E-03	5.9E-03	9.3E-03	1.4E-02	2.3E-02)
Kalın bağırsak alt kısmı	3.7E-03	4.8E-03	7.3E-03	1.0E-02	1.8E-02)
Kalp	9.4E-03	1.2E-02	1.7E-02	2.5E-02	4.4E-02
Böbrekler	1.2E-02	1.4E-02	2.2E-02	3.2E-02	5.4E-02
Karaciğer	2.0E-02	2.6E-02	3.8E-02	5.4E-02	9.7E-02
Akciğerler	7.8E-03	9.9E-03	1.5E-02	2.3E-02	4.1E-02
Kaslar	3.3E-03	4.1E-03	6.0E-03	8.9E-03	1.6E-02
Özofagus	3.5E-03	4.2E-03	5.8E-03	8.6E-03	1.5E-02
Overler	3.9E-03	5.0E-03	7.2E-03	1.1E-02	1.8E-02
Pankreas	1.3E-02	1.6E-02	2.3E-02	3.4E-02	5.3E-02
Kırmızı kemik iliği	2.3E-02	2.5E-02	4.0E-02	7.1E-02	1.4E-01
Deri	1.8E-03	2.1E-03	3.4E-03	5.5E-03	1.0E-02
Dalak	1.5E-01	2.1E-01	3.1E-01	4.8E-01	8.5E-01
Testisler	1.6E-03	2.1E-03	3.2E-03	5.1E-03	9.2E-03
Timus	3.5E-03	4.2E-03	5.8E-03	8.6E-03	1.5E-02
Tiroid	2.9E-03	3.7E-03	5.8E-03	9.3E-03	1.7E-02
Uterus	3.4E-03	4.3E-03	6.5E-03	9.7E-03	1.6E-02
Diğer organlar	3.4E-03	4.2E-03	6.3E-03	9.5E-03	1.6E-02
Effektif doz (mSv/MBq)	1.1E-02	1.4E-02	2.2E-02	3.4E-02	6.2E-02

Effektif Doz: 2.2 mSv/200 MBq (70 kg vücut ağırlığı).

12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK TALİMATLAR

Radyofarmasötik preparatlar belirli kliniklerde, sadece yetkili kişiler tarafından alınmalı, kullanılmalı ve uygulanmalıdır. Ürünlerin alınması, saklanması, kullanımı, transferi ve imhası ulusal mevzuatla uyumlu olmalıdır (Bölüm 6.6'ya bakınız).

Radyofarmasötik uygulanması, dış radyasyon veya idrar dökülmesi, kusma v.s nedenleri ile bulaşma yüzünden diğer kişiler için risk oluşturur. Bu nedenle ulusal mevzuata uygun olarak, radyasyondan korunma önlemleri alınmalıdır.

Flakon içeriğinin sterilitesini sağlamak için aseptik tekniklerin kullanımına ve aynı zamanda radyasyon güvenliği önlemlerinin uygulanmasına dikkat edilmelidir.

Metod A. Beyin çalışması için:

^{99m}Tc-Brain-Spect'i intravenöz enjeksiyon için hazırlama işlemi

Tüm işlemler boyunca aseptik teknikler kullanınız.

1. Flakonu koruyucu zırhı içine koyunuz ve kapağı dezenfekte edici bir madde ile siliniz.
2. 10 ml'lik enjektör kullanarak teknesyum-99m jeneratöründen alınan 5 ml steril eluatı koruyucu zırhındaki flakona enjekte ediniz (Not 1- 6'ya bakınız). Enjektörü flakondan çıkarmadan önce çözeltinin üstündeki boşluk kısmından 5 ml hava çekerek flakonun içindeki basıncı dengeleyiniz. Tozun tamamen çözünmesini sağlamak için koruyucu zırhın içindeki flakonu 10 saniye boyunca karıştırınız.
3. Verilen etiketi doldurunuz ve flakona yapıştırınız.
4. Total radyoaktiviteyi ölçünüz ve uygulanacak hacmi hesaplayınız.
5. Sulandırdıktan sonra ürünü 25 °C'nin altında ışıktan korunaklı bir şekilde saklayınız.
6. Sulandırdıktan sonra en çok 1 saat içinde kullanınız. Bu süre içinde ^{99m}Tc-eksametazim kompleksinin total miktarı %80'nin altında olmamalıdır.
7. Kullanılmayan materyali atınız.

Not:

1. En yüksek radyokimyasal saflık için yeni sağılmış teknesyum-99m jeneratör eluatını kullanarak sulandırınız.
2. Sadece son 24 saat içinde sağılmış bir jeneratörden en fazla 2 saat önce elde edilmiş eluatı kullanınız.
3. Flakona en fazla 2.2 GBq teknesyum-99m eklenebilir.
4. Sulandırmadan önce, jeneratörden elde edilen eluat, doğru radyoaktivite konsantrasyonunun (5 ml'de maksimum 2.2 GBq) ayarlanması için enjeksiyonluk sodyum klorür ile dilüe edilebilir.
5. USP'de ve BP/Ph.Eur.da yer alan Sodium Pertechnetate (^{99m}Tc) Enjeksiyonu monograflarına uygun spesifikasyonlarda perteknetat kullanılmalıdır.
6. Hazırlanmış enjeksiyon/işaretleme ajanının pH'ı 9.0-9.8 arasında olmalıdır.

Method B. *In vitro* Lökosit İşaretleme

^{99m}Tc-Brain-Spect'i lökosit işaretleme için hazırlama işlemleri:

Tüm işlemler boyunca aseptik teknikler kullanınız.

1. Flakonu koruyucu zırh içine koyunuz ve kapağı dezenfekte edici bir madde ile siliniz.
2. 5 ml'lik enjektör kullanarak teknesyum-99m jeneratörden (Not a-f'ye bakınız) 3 ml'den fazla olmayacak şekilde steril eluatı zırh içindeki flakona enjekte ediniz. Enjektörü

flakondan çıkarmadan önce çözeltinin üstündeki boşluk kısmından 3 ml hava çekerek flakonun içindeki basıncı dengeleyiniz. Tozun tamamen çözünmesini sağlamak için zırh içindeki flakonu 10 saniye boyunca çalkayınız.

3. Verilen etiketi doldurunuz ve flakona yapıştırınız.
4. Sulandırdıktan sonra ürünü 25 °C'nin altında ışıktan korunaklı bir şekilde saklayınız.
5. Sulandırdıktan sonra maksimum 1 saat içinde kullanınız. Bu süre içinde ^{99m}Tc-eksametazim kompleksinin total miktarı %80'nin altında olmamalıdır.
6. Kullanılmayan tüm materyali atınız.

Not:

- a) En yüksek radyokimyasal saflık için yeni sağılmış teknesyum-99m jeneratör eluatını kullanarak sulandırınız.
- b) Sadece son 24 saat içinde sağılmış bir jeneratörden en fazla 2 saat önce elde edilmiş eluatı kullanınız.
- c) Flakona 1.0-1.5 GBq teknesyum-99m eklenebilir.
- d) Sulandırmadan önce jeneratörden elde edilen eluat, doğru radyoaktivite konsantrasyonunun (3 ml'de maks. 1.0-1.5 GBq) ayarlanması için enjeksiyonluk sodyum klorür kullanılarak dilüe edilebilir.
- e) USP'de ve BP/Ph.Eur.da yer alan Sodyum Perteknetat (^{99m}Tc) Enjeksiyonu monograflarına uygun spesifikasyonlarda perteknetat kullanılmalıdır.
- f) Hazırlanmış enjeksiyon/işaretleme ajanının pH'ı 9.0-9.8 arasında olmalıdır.

Lökositlerin ayrıştırılması ve bunu takiben *in vitro* koşullarda ^{99m}Tc-Brain-Spect ile işaretleme işlemi:

Tüm işlemler boyunca aseptik teknikler kullanınız.

1. İki nonheparinize, plastik 60 ml'lik enjektörün her birine 9 ml asit-sitrat-dekstroz (ACD) (Not a'ya bakınız) çekiniz.
2. 19 G kelebek iğne infüzyon seti kullanarak her bir enjektöre 51 ml hasta kanı çekiniz. Enjektörleri steril kapaklarla kapatınız.
3. 5 Universal kap veya tüpün her birine 2 ml sedimentasyon ajanı (not b'ye bakınız) koyunuz.
4. İğneyi enjektörün ucuna takmadan, 20 ml kanı sedimentasyon ajanı içeren 5 Universal tüpün her birine dağıtınız. Kalan 20 ml kanı sedimentasyon ajanı içermeyen bir tüpe koyunuz. Kabarcık oluşumundan ve köpüklenmeden kaçınmak için kanı tüpün kenarından yavaşça aktarınız.
5. Tüpü bir kez yavaşça alt üst ederek kan ile sedimentasyon ajanının karışmasını sağlayınız. Universal tüpün kapağını çıkarınız ve üstte oluşan kabarcığı steril bir iğne kullanarak söndürünüz. Kapağı yerine takınız ve eritrosit sedimentasyonunun oluşması için tüpü 30-60 dakika bekletiniz.
Eritrosit sedimentasyonunun gerçekleşme hızı hastanın durumuna bağlıdır. İlke olarak, sedimente kırmızı hücreler, hacmin yarısına kadar sedimente olduğunda sedimentasyon durdurulmalıdır.
6. Bu arada sedimentasyon ajanı içermeyen tüpe konmuş 20 ml kanı 10 dakika süreyle 2000 g'de santrifüj ediniz. Bu işlem sonucunda, içinde hücre içermeyen plazma (CFP) bulunan ACD supernatant olarak elde edilir ve oda ısısında, hücre işaretlemesi ve yeniden enjeksiyon vasatı olarak kullanılması için tutulur.
7. Yeterli kırmızı hücre sedimentasyonu meydana geldikten sonra ((5)'e bakınız), 15 ml bulanık saman rengi supernatantı dikkatli bir şekilde temiz Universal tüplere aktarınız. Herhangi bir sedimente eritrositi çekmemek için dikkatli olunuz. Supernatant, lökositten ve plateletten zengin plazmadır (LRPRP).
Gereksiz hücre hasarına yol açmamak için, numune alma enjektörlerinin iğnelerini kullanmaktan kaçınınız.
8. LRPRP'yi 5 dakika boyunca 150 g'de santrifüjleyiniz ve supernatant, plateletten zengin plazma (PRP) ve pellet olarak "karışık" lökosit pellet'i elde ediniz.
9. Mümkün olduğu kadar fazla PRP'yi temiz Universal tüplere alınız ve 10 dakika süreyle 2000 g'de daha fazla supernatant (sedimentasyon ajanı içeren CFP) elde etmek üzere santrifüjleyiniz. Bu supernatant işaretlemeyen sonra hücreleri yıkamak için kullanılacaktır.
10. Bu arada "karışık" lökositleri içeren Universal tüplere *çok yavaş* tıklayarak ve döndürme hareketi yaparak pelletleri çözünüz. Ucunda iğne olmayan enjektörle tüm hücreleri tek bir tüpte toplayınız ve daha sonra aynı enjektörü kullanarak ACD içeren ama hücre içermeyen plazmadan (6. madde) 1 ml ekleyiniz, yeniden süspansiyon haline gelene kadar *çok yavaşça* karıştırınız.
11. Yukarıda Metod B'de açıklanan işlemi kullanarak yaklaşık 1.0-1.5 GBq'lik ^{99m}TcO₄⁻ içeren teknesyum-99m jeneratör eluatından 3 ml ile bir flakon Brain-Spect'i sulandırınız.
12. Sulandırmadan *hemen* sonra elde edilen teknesyum-99m eksametazim solüsyonundan 2 ml'yi CFP içindeki "karışık" lökosit tüpüne (10. madde) ekleyiniz.
13. *Çok yavaşça* karıştırınız ve 10 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübasyona bırakınız.
14. Gerekli hallerde, teknesyum-99m eksametazimin radyokimyasal saflığını değerlendirmek için, belirtildiği şekilde kromatografi şeritlerini spotlayınız .
15. İnkübasyon tamamlandıktan sonra *çok dikkatli* bir şekilde 10ml sedimentasyon ajanı içeren CFP'yi (madde 9) işaretlemeyi durdurmak için hücrelere ekleyiniz. Hücreleri çok nazikçe alt üst ederek karıştırınız.
16. 150 g'de 5 dakika süreyle santrifüj ediniz.

17. Tüm supernatantı uzaklaştırınız ve saklayınız. Bu aşamada, bağlanmamış teknesyum-99m eksametazim içeren tüm supernatantın uzaklaştırılması kritiktir. Bu, en iyi şekilde, geniş çaplı bir iğne (19G) takılmış bir enjektörle yapılabilir.
18. Teknesyum-99m ile işaretli karıştırılmış lökosit preparatını 5-10 ml, CFP içeren ACD (6) ile yeniden süspansiyon ediniz. Karıştırmak üzere yavaşça döndürünüz.
19. Hücrelerdeki ve supernatanttaki (17) radyoaktiviteyi ölçünüz. İşaretleme etkinliğini (LE) hesaplayınız. Bu etkinlik, hücrelerdeki ve supernatanttaki aktivitenin toplamının yüzdesi olarak tanımlanmıştır. LE, hastanın lökosit sayımına bağlıdır ve başlangıçtaki kan örneğinin hacmine göre değişir. Madde 2'deki hacimler kullanılarak LE'nin %55 civarında olması beklenebilir.
20. Bir iğne takmadan, işaretlenmiş hücreleri, plastik, heparin içermeyen bir enjektöre dikkatlice aktarınız ve steril bir kapakla kapatınız. Radyoaktiviteyi ölçünüz.
21. İşaretlenmiş hücreler artık yeniden enjeksiyon için hazırdır. Enjeksiyon derhal yapılmalıdır.

Not:

- a) Asid-sitrat-dekstroz (ACD) aşağıdaki şekilde hazırlanmalıdır:
NIH Formül A. 1 litre için, 22 g trisodyum sitrat, 8 g sitrik asid, 22.4 g dekstroz ekleyiniz ve daha sonra enjeksiyonluk su ile 1 litreye tamamlayınız. Ürün mutlaka aseptik koşullarda imal edilmelidir. Ürünün ticari müstahzarları da bulunmaktadır. Ürün, üretici tarafından önerilen koşullarda saklanmalı ve sadece üretici tarafından bildirilen son kullanma tarihine kadar kullanılmalıdır.
- b) %6 hidroksietil nişasta aseptik koşullarda imal edilmelidir. Ürünün ticari müstahzarları da bulunmaktadır. Ürün, üretici tarafından önerilen koşullarda saklanmalı ve sadece üretici tarafından bildirilen son kullanma tarihine kadar kullanılmalıdır.

Kalite kontrolü

1. ^{99m}Tc-Brain-Spect'in radyokimyasal saflığının ölçülmesi (Metod I.-II.)
2. Ayrıştırılmış lökositlerin canlılığı

Metod I.

Radyokimyasal saflığın ölçümü

Hazırlanmış eksametazim enjeksiyonunda üç potansiyel safsızlık bulunabilir. Bunlar; ikincil ^{99m}Tc eksametazim kompleksi, serbest perteknetat ve indirgenmiş, hidrolize teknesyum-99m'dir. Enjeksiyonun radyokimyasal saflığının tayini için iki kromatografik sistemin kombinasyonu gereklidir.

Test numuneleri iğne ile iki Gelman ITLC/SG stribinin (2.5 cm x 20 cm) alt kısmından yaklaşık 2.5 cm'lik bir uzaklığa uygulanır. Bu stripler daha sonra hızla, hazırlanmış bulunan asendan kromatografi developman tanklarına yerleştirilir. Bu tanklardan biri bütan-2-one ve diğeri %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu (1 cm derinliğinde, taze hazırlanmış solvent) içerir. 15 cm'lik elüsyondan sonra stripler çıkarılır, çözücü yürüme mesafeleri işaretlenir, stripler kurutulur ve uygun ekipman kullanılarak çözücünün aktivite dağılımı tesbit edilir.

Kromatogramların Yorumlanması

Sistem 1 (ITLC: bütan-2-one (metil etil keton))

İkincil ^{99m}Tc eksametazim kompleksi ve indirgenmiş hidrolize teknesyum başlangıç noktasında kalır. Lipofilik ^{99m}Tc eksametazim kompleksi ve perteknetat Rf 0.8-1.0'e geç eder.

Sistem 2 (ITLC: % 0.9 sodyum klorür)

Lipofilik ^{99m}Tc eksametazim kompleksi, ikincil ^{99m}Tc eksametazim kompleksi ve indirgenmiş hidrolize teknesyum başlangıç noktasında kalır. Perteknetat Rf 0.8-1.0'e geç eder.

1. Sistem 1 (%A)'dan gelen, hem ikincil ^{99m}Tc eksametazim kompleksinin hem de indirgenmiş hidrolize teknesyum-99m aktivite yüzdesini hesaplayınız.
Sistem 2 (%B)'den gelen perteknetata bağlı aktiviteyi hesaplayınız.
2. Radyokimyasal saflık (lipofilik ^{99m}Tc eksametazim kompleksi yüzdesi olarak) şu şekilde verilmiştir:

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

%A, ikincil ^{99m}Tc eksametazim kompleksi + indirgenmiş hidrolize uğramış teknesyum-99 düzeylerini ifade eder.

%B, perteknetat düzeyini tanımlar.

Sulandırmadan sonraki 60 dakika içinde alınan ve analiz edilen test örneklerinde radyokimyasal saflığın en az %80 olması beklenebilir.

Metod II.

İşaretlemenin kalitesi (radyokimyasal saflık) organik solvent ekstraksiyon metoduna göre kontrol edilebilir. Lipofilik ^{99m}Tc-Brain-Spect yüzdesi bu metod kullanılarak tesbit edilebilir.

Materyaller ve gereçler

1. Salin
2. Kloroform
3. Vorteks Karıştırıcı
4. Doz kalibratörü

Prosedür

1. 0.1 ml işaretlenmiş bileşiği, 3 ml kloroform ve 2.9 ml salin içeren bir flakona koyunuz.
2. Flakonu kapatınız, vortekste 1 dakika boyunca karıştırınız. Daha sonra 1-2 dakika ayrışma fazı için bekleyiniz.
3. Üst katmanı (salin) bir başka flakona alınız ve her iki fazın (salin flakonu ve kloroform flakonu) aktivitelerini bir doz kalibratörü kullanarak ayrı ayrı ölçünüz. Lipofilik ^{99m}Tc-Eksametazim kloroform fraksiyonu içinde ve kontaminantlar salin katmanının içinde bulunurlar.
4. Hesaplama

^{99m}Tc-Eksametazim'in yüzdesini hesaplayınız (radyokimyasal saflık):

$$\% \text{ lipofilik } ^{99m}\text{Tc-Eksametazim} = \frac{\text{Kloroform fraksiyonunun aktivitesi}}{\text{Her iki fraksiyonun toplam aktivitesi}} \times 100$$

60 dakika içinde radyokimyasal saflığın yüzdesi %80'nin altında olmamalıdır.

Canlılık:

Tripan mavisi kullanılarak lökositlerin canlılığı şu şekilde tayin edilebilir:

4:1 oranındaki % 0.2 Tripan mavisi rengi: % 4.25 sodyum klorür çözeltisi karışımı lökosit süspansiyonuna eklenmelidir. Hafif bir karıştırmadan sonra Burker tankına alınız.

Renkli çözelti hasarlı hücre membranından pasif difüzyonla geçebilir. Böylece hasarlanmış hücre, doğal, yaşayan hücelere göre kıyaslandığında daha mavi renkli görünür.

Hücrelerin canlılığı, hasara uğramış mavi hücrelerin, doğal yaşayan hücelere oranı ile gösterilir. Bu metodun kullanılması ile yaşayan hücrelerin oranı %90'dan fazla olmalıdır.