

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

CERETEC™

Trousse pour la préparation d'injections d'examétazime au technétium Tc99m

Réactif pour la préparation d'un agent radiodiagnostique

GE Healthcare Canada Inc.
2300 Meadowvale Blvd.
Mississauga, Ontario
L5N 5P9

Date d'approbation initiale :
21 octobre 1986

Date de dernière révision :
21 décembre 2018

Numéro de contrôle :216123

NOM DE LA DROGUE

CERETEC® (Trousse pour la préparation d'injections d'examétazime au technétium ^{99m}Tc)
Réactif pour la préparation d'un agent radiodiagnostique

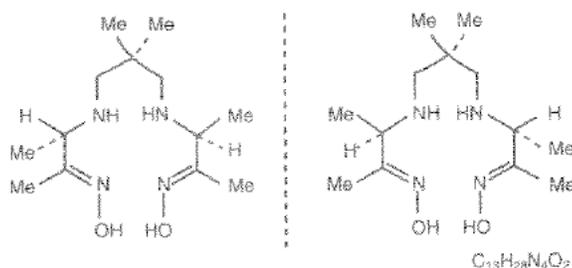
DESCRIPTION

La trousse Ceretec est fournie en conditionnements de cinq unités. Chaque unité comprend deux flacons : le réactif Ceretec et la solution stabilisatrice au cobalt. Ces principes stériles, non pyrogènes et non radioactifs sont nécessaires pour préparer les injections intraveineuses d'examétazime au technétium-99m avec une solution stabilisatrice au cobalt ou les injections intraveineuses d'examétazime au technétium-99m sans solution stabilisatrice au cobalt.

La trousse Ceretec est aussi fournie en conditionnements de cinq flacons, chacune contenant 5 flacons de réactif Ceretec sans la solution stabilisatrice au cobalt.

Chaque flacon multidose de réactif Ceretec renferme un mélange préparé, stérile, non pyrogène et lyophilisé, constitué de 0,5 mg d'examétazime, de 7,3 µg de dihydrate de chlorure stanneux et de 4,5 mg de chlorure de sodium. Après lyophilisation, le flacon est scellé à l'aide d'un bouchon de caoutchouc sous une atmosphère d'azote inerte donnant une pression un peu inférieure à la pression atmosphérique. Le produit ne renferme aucun agent de conservation antimicrobien.

La formule développée de l'examétazime est :



Avant la publication de la nomenclature USAN, l'examétazime était connue sous le nom d'examéthylpropylène amine oxime (HM-PAO). Le nom HM-PAO apparaît dans de nombreuses publications. Aussi connu sous le nom de (RR,SS)-4,8 diaza-3,6,6, 9-tétraméthyl undécane-2, 10-dione bisoxime.

Chaque flacon de solution stabilisatrice au cobalt non pyrogène stérile contient 200 µg dichlorure de cobalt hexahydraté en solution dans 2 ml d'eau pour injection. Lorsqu'elle est utilisée selon les instructions de préparation (voir Posologie et administration), la solution stabilisatrice au cobalt agit comme stabilisateur.

Caractéristiques physiques

Le technetium-99m se désintègre par transition isomérique, avec une demi-vie de 6,02 heures⁽¹⁸⁾. Les photons utilisés pour le dépistage et les examens d'imagerie sont énumérés au tableau 1.

Tableau 1. Données sur l'émission principale de radiation

Radiation	% moyen/désintégration	Énergie moyenne (KeV)
Gamma-2	87,87	140,5

Irradiation externe

La constante spécifique des rayons gamma émis par le Tc99m est de $206 \mu\text{Ckg}^{-1}/37 \text{ MBq-h}$ ($0,78 \text{ R/millicurie-h}$) à 1 cm. La première couche de demi-atténuation est de 0,02 cm de Pb. Le tableau 2 présente un éventail des valeurs de l'atténuation relative de l'irradiation émise par cet isotope qui résulte de l'interposition de diverses épaisseurs de Pb. Par exemple, l'emploi d'une couche de Pb d'une épaisseur de 0,25 cm atténuera l'irradiation émise par un facteur d'environ 1 000.

Tableau 2. Atténuation de l'irradiation par le blindage de plomb

Épaisseur de la protection (Pb) cm	Coefficient d'atténuation
0,02	0,5
0,08	10 ⁻¹
0,16	10 ⁻²
0,25	10 ⁻³
0,33	10 ⁻⁴

Pour corriger de façon à tenir compte de la désintégration physique de cet isotope, les fractions restantes, mesurées à des intervalles sélectionnés après la calibration sont illustrées au Tableau 3.

Tableau 3. Échelle de désintégration physique : Tc99m, demi-vie de 6,02 heures

Heures	Fraction restante	Heures	Fraction restante
0*	1,000	5	0,562
1	0,891	6	0,501
2	0,794	8	0,398
3	0,708	10	0,316
4	0,631	12	0,251

*Heure de la calibration

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Scintigraphie pour mesure du débit sanguin cérébral régional

Les épreuves d'imagerie cérébrale isotopique classiques reposent sur l'emploi de produits radiopharmaceutiques polaires, comme le pertechnétate de Tc99m, qui ne pénètrent pas les tissus cérébraux normaux. Ils permettent la visualisation des pathologies cérébrales en franchissant la barrière hémato-encéphalique lésée, mais même au moyen de tomographies d'émission monophotonique (SPECT), ils n'arrivent pas à au degré de résolution et de détail morphologique qu'offre la tomodensitométrie.

La tomographie par émission de positrons (PET) et de nouveaux produits radiopharmaceutiques dérivés d'isotopes émettant des positrons de courte durée de vie (¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O et ¹³N) ont rendu possible l'imagerie fonctionnelle du cerveau et donné lieu à des résultats spectaculaires⁽¹⁾. Ces progrès ont orienté la recherche vers des agents qui peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et donner accès à des renseignements sur la circulation sanguine cérébrale régionale à l'aide de la caméra à rayons gamma classique et de l'imagerie de type SPECT.

Pour franchir la barrière hémato-encéphalique, une substance doit être sans charge, lipophile et de faibles poids moléculaire. Toutefois, le marqueur idéal doit non seulement franchir la barrière hémato-encéphalique, mais aussi persister assez longtemps en distribution fixe à l'intérieur du cerveau pour permettre l'acquisition des données nécessaires à la reconstruction des images tomographiques. Bien que le xénon-133 ait été couramment utilisé pour mesurer le débit sanguin cérébral régional, il ne peut être visualisé sans instrumentation spécialisée et il s'élimine rapidement du cerveau⁽²⁾.

Les amines marquées à l'iode-123 se sont pour leur part révélées aptes à franchir la barrière hémato-encéphalique et à y rester⁽³⁾, mais le produit radiopharmaceutique idéal devra se joindre à un isotope d'usage courant comme le technétium-99m. Non seulement le complexe Tc99m d'examéthyl propylène amine oxime (HM-PAO) est-il capté par le cerveau, mais il permet également une rétention prolongée^(4,5,6). Le diastéro isomère RR-SS (d,1), de l'HM-PAO (examétazime), notamment, offre un complexe de Tc99m qui manifeste des caractéristiques quasi-idéales^(7,8,9).

Lorsqu'on ajoute du pertechnétate au ligand d'examétazime en présence de l'agent réducteur stanneux, un complexe de Tc99m lipophile est formé. Il se convertit, avec le temps, en un complexe secondaire moins lipophile. Ce complexe secondaire ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Conséquence de la conversion du complexe lipophile en un complexe secondaire, la vie utile de l'agent reconstitué est limitée. L'addition *in vitro* d'une solution stabilisatrice au cobalt à l'examétazime au Tc99m stabilisera le complexe pendant 5 heures. La solution stabilisatrice au cobalt peut être ajoutée au Tc99m pour l'imagerie cérébrale. La solution stabilisatrice au cobalt ne doit pas être utilisée pour la préparation de leucocytes marqués à l'examétazime au Tc99m.

Des études menées sur des volontaires normaux ont permis de démontrer que le complexe d'examétazime de Tc99m est rapidement éliminé de la circulation après une injection intraveineuse. La fixation au niveau cérébral atteint un maximum de 3,5 – 7,0 % de la dose injectée dans la minute suivant l'injection. Jusqu'à 15 % de l'activité cérébrale de l'isotope est éliminée du cerveau dans les deux minutes suivant l'injection, après quoi on note une perte minimale d'activité pendant les 24 heures suivantes, si l'on exclut le phénomène de désintégration physique du Tc99m. À l'extérieur du cerveau, l'activité est largement distribuée dans tout l'organisme, particulièrement dans les muscles et les tissus mous. Environ 30 % de la dose injectée se retrouve dans le tractus digestif immédiatement après l'injection et près de 50 % de cette quantité est excrétée par l'intestin en 48 heures. Environ 40 % de la dose injectée est excrétée par les reins dans l'urine en l'espace de 48 heures après l'injection, entraînant une réduction de la dose générale au niveau des muscles et des tissus mous.

Marquage *in vitro* des leucocytes au Tc99m

Les leucocytes jouent un rôle dans un certain nombre de réactions de l'organisme face à la maladie, comme l'infection, l'inflammation et l'infarctus. Des techniques ont été mises au point pour marquer les leucocytes au moyen d'isotopes, comme l'indium 111, pour en vérifier subséquemment la localisation et dépister ainsi les foyers pathologiques à l'aide d'une caméra gamma. Les leucocytes marqués à l'indium-111 constituent une méthode diagnostique non invasive éprouvée pour une variété de maladies inflammatoires caractérisées par une importante migration des granulocytes^(10,13).

Les caractéristiques d'imagerie supérieures du Tc99m sont à l'origine des recherches pour découvrir une méthode convenable de marquage des leucocytes à l'aide de cet isotope. Le marquage au moyen de complexes comme le Tc99m oxine, le Tc99m pyrophosphate et le médronate, et l'intégration des colloïdes de Tc99m colloïdal par les phagocytes ont été proposés, mais présentent des lacunes, soit sur le plan de la stabilité du marquage ou sur le plan de « l'activation » ou de l'endommagement des leucocytes durant le marquage proprement dit, entraînant une biodistribution anormale au moment de la réinjection⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

La nature légèrement lipophile du complexe d'examétazime de Tc99m facilite sa fixation aux leucocytes, après quoi le Tc99m est sélectivement retenu par les neutrophiles. À la condition que le mode de séparation cellulaire et que les procédures de marquage soient accomplies selon les recommandations, les leucocytes marqués au Tc99m ne semblent pas subir une atteinte ou une « activation » significative, comme en fait foi leur récupération *in vivo* et l'absence de fixation pulmonaire et hépatique. Le taux d'élution du marqueur atteint les 10 % au cours de la première heure et chute par la suite.

Après la séparation et le radiomarquage des cellules, conformément au mode d'emploi présenté dans le feuillet d'information, on peut s'attendre à une efficacité du marquage équivalant à près de 55 %, 78 % du marqueur s'associant à la population de neutrophiles. Les expériences sur les taux d'élution indiquent que l'examétazime de Tc99m manifeste une sélectivité relative à l'endroit des granulocytes⁽¹⁶⁾ et agit comme agent de radiomarquage efficace. Après réinjection des leucocytes marqués au Tc99m, l'intégrité fonctionnelle des granulocytes semble bien se maintenir, puisque la récupération des granulocytes radiomarqués (c.-à-d. l'activité associée aux granulocytes circulant représentée sous forme de pourcentage de l'activité associée aux granulocytes injectés) dans les 40 minutes suivant l'injection a donné une valeur moyenne de 37 %⁽¹⁷⁾, ce qui se compare favorablement aux granulocytes purs marqués au tropolonate d'indium-111⁽¹²⁾. La biodistribution initiale est semblable à celle des granulocytes purs marqués au tropolonate d'indium-111. Au cours de la première heure suivant l'injection des leucocytes marqués au Tc99m, l'activité s'observe dans les poumons, le foie, la rate, le sang et la moelle osseuse, de même que dans la vessie. Les reins (parenchyme et/ou bassinet) et la vésicule biliaire peuvent également être visualisés. Cette répartition de l'activité continue de s'observer quatre heures après l'injection, à l'exception de l'activité pulmonaire qui se trouve grandement diminuée; on dénote en outre une activité intestinale minime. Vingt-quatre heures après l'injection, on observe une activité substantielle dans le côlon en plus d'observer les régions normales visualisées lors des tomodensitométries antérieures.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité ont porté sur Ceretec administré par voie intraveineuse à des rats et des lapins mâles et femelles.

Ceretec sans solution stabilisatrice au cobalt

Aucune réaction indésirable ni de mortalité n'ont été observées à une dose équivalant à l'injection simple de 1 200 fois la dose maximum chez l'être humain. En même temps, des études d'une durée de 14 jours sur l'administration de doses répétées à des rats et des lapins, jusqu'à concurrence d'une dose cumulative pouvant atteindre l'équivalent de 14 000 fois la dose maximum chez l'être humain, n'ont donné lieu à aucune réaction indésirable ni mortalité. À l'autopsie, les examens d'histopathologie, d'hématologie et de chimie sanguine n'ont révélé aucune anomalie.

Ceretec avec solution stabilisatrice au cobalt

Rien n'indique que le profil de toxicité macroscopique de la préparation stabilisée d'examétazime au technétium-99m est significativement différent de celui de la préparation non stabilisée.

Les études de mutagénicité *in vitro* indiquent que la préparation d'examétazime au technétium-99m stabilisée est faiblement mutagène selon le test (de mutation bactérienne) de Ames, le test d'aberrations chromosomiques de lymphocytes humains et le test de mutation génétique du locus thymidine kinase de cellules de lymphome de souris. La préparation stabilisée s'avère non mutagène dans deux tests *in vivo* (test des micronoyaux de cellules de moelle osseuse de rat et de cellules hépatiques de rat).

Aux quantités semblables à celles trouvées dans les préparations stabilisées d'examétazime au technétium-99m, les ions cobalt ou les formes complexes de cobalt ne sont associés à aucun effet indésirable connu et sont rapidement éliminés de la circulation par excrétion urinaire.

Aucun signe de toxicité n'a été observé dans des études sur la toxicité d'une dose unique de Ceretec stabilisé contenant du cobalt équivalente à 1 000 ou 2 000 fois la dose maximum chez l'être humain administrée à des rats ou à des lapins. Dans des études sur la toxicité de doses répétées, aucun effet toxicologique significatif n'a été observé chez des rats et des lapins après 14 jours d'exposition à Ceretec stabilisé contenant du cobalt à une dose allant jusqu'à 1 000 fois la dose maximum chez l'être humain.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Scintigraphie pour mesure du débit sanguin cérébral régional

L'injection intraveineuse d'examétazime au Tc99m est utilisée pour la mesure scintigraphique du débit sanguin cérébral régional. En présence d'un accident cérébrovasculaire, la diminution du débit sanguin cérébral offre l'apparence de zones photopéniques à la scintigraphie. La scintigraphie à l'aide de l'examétazime au Tc99m peut également être utile au diagnostic de l'accès ischémique transitoire, de la migraine et des tumeurs au cerveau.

Dans l'épilepsie, on a noté des zones de perfusion accrue durant l'ictus et diminuée entre les crises. On a observé des zones caractéristiques de perfusion diminuée dans la maladie d'Alzheimer, ce qui pourrait constituer la base d'un diagnostic distinctif de la démence.

Marquage *in vitro* des leucocytes au Tc99m.

L'examétazime au Tc99m est un agent efficace pour le radiomarquage *in vitro* des leucocytes au Tc99m. Les leucocytes marqués au Tc99m sont utiles pour la localisation de foyers infectieux, surtout dans les cas d'abcès abdominaux, comme méthode diagnostic complémentaire en présence de pyrexie d'étiologie inconnue et dans les cas d'inflammation non infectieuse, comme la maladie inflammatoire de l'intestin (MII).

CONTRE-INDICATIONS

Il n'y a aucune contre-indication spécifique.

MISES EN GARDE

La possibilité d'une hypersensibilité, y compris de signes et de symptômes graves d'anaphylaxie, doit toujours être envisagée. S'assurer que de l'équipement de réanimation d'urgence se trouve à portée de la main.

Il faut être prudent lorsqu'on manipule les échantillons de sang qui doivent être marqués au moyen de cet agent radiopharmaceutique. Même si le sujet a subi des tests de dépistage, rien ne garantit que son sang soit exempt du virus de l'hépatite B, de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'autres agents infectieux. Tous les échantillons de sang humain doivent être considérés comme potentiellement contaminés. Il faut prendre les mêmes précautions que lors de la manipulation de substances radioactives.

Le contenu de la trousse Ceretec est destiné à la préparation d'injections d'examtéazime au Tc99m et NE doit PAS être administré directement au patient.

Le contenu de la trousse Ceretec n'est pas radioactif. Par contre, après l'ajout du sodium [^{99m}Tc]pertechnétate, il faut maintenir un blindage approprié entre la préparation finale et les travailleurs de la santé ainsi que les patients, pour réduire les risques d'irradiation.

Idéalement, chez les femmes fertiles et en particulier si l'examen n'est pas urgent, il est préférable de procéder aux examens effectués au moyen de produits radiopharmaceutiques dans les dix jours suivant les règles.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Les réactions au marquage par le Tc99m dépendent du maintien de l'étain (ion stanneux) sous sa forme réduite. Il ne faut donc pas employer de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate contenant des oxydants.

Il faut utiliser du chlorure de sodium USP pour injection comme diluant. Ne pas utiliser de chlorure de sodium bactériostatique comme diluant pour l'injection de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate parce qu'il augmentera les produits de l'oxydation et nuira à la distribution biologique de Ceretec.

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par un personnel médical compétent, dûment formé à l'utilisation des substances radioactives prescrites chez l'être humain.

Comme c'est le cas pour toute autre substance radioactive, il faut prendre soin de réduire l'exposition des patients à l'irradiation, conformément aux directives thérapeutiques, et également de protéger les travailleurs de la santé contre l'irradiation.

Les composantes des flacons de réactif sont stériles et non pyrogènes. L'utilisateur doit suivre le mode d'emploi attentivement et appliquer à la lettre les techniques d'asepsie.

Il faut aussi noter que les substances utilisées pour la séparation des cellules peuvent entraîner des réactions d'hypersensibilité. Il est essentiel que les cellules soient lavées de tout agent de sédimentation avant d'être réinjectées au patient.

Cancérogenèse, mutagenèse et infertilité

Étant donné qu'aucune étude adéquate de fertilité n'a été effectuée chez l'animal afin de déterminer si le médicament nuit à la fertilité chez l'homme ou la femme, s'il est doté d'un potentiel tératogène ou s'il exerce d'autres effets nocifs sur le fœtus, cette préparation radiopharmaceutique ne doit pas être administrée aux femmes enceintes ni à celles qui allaitent, à moins que les avantages de cette intervention ne surclassent nettement les risques possibles.

Allaitement

Si après évaluation du rapport risques-avantages l'emploi de ce produit est préconisé chez une mère qui allaite, l'allaitement doit être cessé.

Pédiatrie

Aucune étude adéquate n'a été effectuée pour appuyer l'emploi du produit chez les enfants. Comme c'est le cas chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent, il faut bien peser les risques et les avantages avant d'envisager l'emploi du produit chez des enfants.

L'innocuité et l'efficacité de l'examétazime au technétium-99m avec une solution stabilisatrice au cobalt n'ont pas été établies dans la population pédiatrique et son administration à des enfants n'est donc pas recommandée.

Grossesse

Chez les femmes fertiles, il faut toujours tenir compte de la possibilité d'une grossesse. Il serait prudent de traiter toute femme fertile se présentant pour un examen en médecine nucléaire comme si elle était enceinte en cas de retard ou d'absence des règles, à moins de confirmer qu'elle n'est pas enceinte. Si le cycle menstruel est irrégulier, un test de grossesse peut être indiqué avant l'épreuve de médecine nucléaire.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Le profil d'innocuité de Ceretec avec solution stabilisatrice au cobalt est caractérisé par des réactions d'hypersensibilité légères à modérées qui se manifestent par le développement d'une éruption cutanée, d'un prurit ou d'un érythème.

Des rapports de réactions d'hypersensibilité, possiblement de nature anaphylactique, suite à l'administration de leucocytes marqués au Tc99m et préparés à l'aide de l'examétazime Tc99m ont été reçus.

Troubles du système immunitaire

Hypersensibilité incluant rash, érythème, urticaire, angio-oedème, prurit

Réinjection de leucocytes marqués à CERETEC seulement :

Hypersensibilité, réaction anaphylactoïde ou choc anaphylactoïde

Troubles du système nerveux

Céphalées, étourdissements, paresthésie

Troubles vasculaires

Bouffées congestives

Troubles gastro-intestinaux

Nausée, vomissements

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

États asthéniques (p. ex., malaise physique, fatigue)

En cas de réaction indésirable consécutive à l'administration de produits radiopharmaceutiques, les utilisateurs doivent s'assurer qu'un traitement médical approprié soit à portée de main au moment de l'administration de tout produit radiopharmaceutique à un patient. Les utilisateurs doivent signaler à GE Healthcare Canada Inc. toute réaction indésirable soupçonnée ou effet secondaire associés à l'emploi de ce produit.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Scintigraphie pour mesurer le débit sanguin cérébral régional

Il faut se protéger en tout temps lorsque l'on manipule le flacon et les seringues. Veuillez consulter la section Précautions pour la technique d'injection.

Chez les adultes (70 kg), l'activité administrée habituelle est de 555-1 110 MBq (15 à 30 mCi) ⁽¹⁹⁻²⁰⁾ par injection intraveineuse.

L'imagerie cérébrale peut commencer deux minutes après l'injection.

Bien que l'on puisse déceler les anomalies macroscopiques du débit sanguin cérébral régional au moyen de techniques d'imagerie planaires, il est fortement recommandé d'utiliser une épreuve d'imagerie de type SPECT pour des résultats plus précis.

Localisation *in vivo* des leucocytes marqués au Tc99m

Chez les adultes (70 kg), l'activité administrée habituelle est de 185-370 MBq (5 à 10 mCi) ⁽²¹⁻²²⁾ de leucocytes marqués au Tc99m par injection intraveineuse. Administrer la suspension marquée au Tc99m à l'aide d'une aiguille de calibre 19 dès que possible après le marquage. L'imagerie dynamique peut être effectuée pendant les 60 minutes suivant l'injection afin d'évaluer l'élimination pulmonaire et de visualiser la migration cellulaire immédiate.

Il faut procéder à une imagerie statique 0,5-1,5 heures, 2-4 heures, et, si besoin, 18-24 heures après l'injection pour déceler toute accumulation localisée d'activité. Il faut veiller à distinguer entre la localisation des leucocytes et la biodistribution normale.

MODE DE PRÉPARATION

Technique de préparation de l'injection d'examétazime au Tc99m avec solution stabilisatrice au cobalt pour injection intraveineuse

(Utiliser une technique aseptique et porter des gants à l'épreuve de l'eau tout au long de la préparation)

NOTE : NE PAS UTILISER CETTE TECHNIQUE POUR LE MARQUAGE DES LEUCOCYTES. VOIR LA MARCHE À SUIVRE POUR LA PRÉPARATION DE L'INJECTION D'EXAMÉTAZIME AU Tc99m SANS SOLUTION STABILISATRICE AU COBALT.

- 1) Placer le flacon d'examétazime dans un contenant blindé et nettoyer le bouchon à l'aide d'un tampon d'alcool isopropylique.
- 2) À l'aide d'une seringue de 10 ml, injecter 5 ml de la solution d'élution stérile dans le flacon de protection à partir d'un générateur de technétium-99m (voir les notes 1 à 6). Avant de retirer la seringue du flacon, aspirer 5 ml de gaz de l'espace situé au-dessus de la solution pour normaliser la pression du flacon. Agiter le flacon de protection pendant 10 secondes pour assurer la dissolution complète de la poudre.
- 3) De 1 à 5 minutes après la reconstitution, injecter 2 ml de solution stabilisatrice au cobalt dans le flacon de protection en utilisant une seringue de 3 ml. Avant de retirer la seringue du flacon, aspirer 2 ml de gaz de l'espace situé au-dessus de la solution pour normaliser la pression du flacon. Agiter le flacon de protection pendant 10 secondes pour assurer le mélange complet.
- 4) Mesurer la radioactivité totale et calculer le volume à injecter.
- 5) Compléter l'étiquette fournie et la fixer au flacon.
- 6) Utiliser le produit stabilisé dans les 5 heures après la préparation. Des doses individuelles pour administration au patient peuvent être entreposées dans des conditions d'asepsie dans une seringue munie d'un capuchon (voir la note 7).
- 7) Jeter toute portion inutilisée.

Remarque :

- 1) Pour une plus grande pureté radiochimique, reconstituer avec une solution d'élution du générateur de technétium-99m fraîchement préparée.
- 2) La solution d'élution du générateur de technétium-99m doit être utilisée dans les 4 heures suivant l'élution à partir d'un générateur qui a déjà effectué une élution dans les 24 dernières heures.
- 3) 0,37 à 1,11 GBq de technétium-99m peuvent être ajoutés au flacon.
- 4) Avant la reconstitution, la solution d'élution du générateur peut être ajustée pour donner une concentration radioactive correcte (0,37 à 1,11 GBq dans 5 ml) après dilution au moyen de chlorure de sodium pour injection.

- 5) Du [^{99m}Tc]pertechnétate conforme aux spécifications prescrites par les monographies de l'USP et de la BP/Ph. Eur. sur le sodium [^{99m}Tc]pertechnétate injectable doit être utilisé.
- 6) L'examétazime au technétium-99m stabilisée par le cobalt est une solution pâle, de couleur paille, et le pH se situe entre 5,0 et 8,0.
- 7) Lorsque des préparations de Ceretec stabilisées sont transférées dans des seringues individuelles d'administration au patient, un petit volume de gaz de l'espace situé au-dessus de la solution doit être aspiré du flacon à la seringue après le transfert de la solution pour s'assurer qu'aucune solution ne reste en contact avec l'aiguille de la seringue avant l'administration au patient.
- 8) La durée de conservation du composant Ceretec reconstitué sans ajout d'une solution stabilisatrice au cobalt est de 30 minutes seulement.

Mesure de la pureté radiochimique

Trois impuretés radiochimiques potentielles peuvent être présentes dans l'injection préparée d'examétazime au technétium-99m ([^{99m}Tc]examétazime). Il s'agit du complexe secondaire de [^{99m}Tc]examétazime, de [^{99m}Tc]pertechnétate libre et de technétium-99m réduit hydrolysé. Une combinaison de deux systèmes chromatographiques est nécessaire pour la détermination complète de la pureté radiochimique de l'injection.

Des échantillons tests sont appliqués à l'aiguille à environ 2,5 cm du bas de deux bandelettes de papier chromatographique de microfibre de verre imprégné d'acide silicique (PCMV AS) (2 cm [±2 mm] x 20 cm).

Les bandelettes sont immédiatement placées dans des bacs de développement pour chromatographie ascendante, l'un contenant du butan-2-one et l'autre, du chlorure de sodium à 0,9 % (1 cm de solvant frais).

Après une élution de 14 cm, les bandelettes sont retirées. Le front des solvants est noté, les bandelettes sont séchées et la distribution de l'activité est déterminée à l'aide d'un équipement à cette fin.

L'interprétation du chromatogramme

Système 1 (PCMV AS : butan-2-one [méthyl éthyl cétone])

Le complexe [^{99m}Tc]examétazime secondaire et le technétium-99m réduit hydrolysé restent à l'origine.

Le complexe [^{99m}Tc]examétazime lipophile et le [^{99m}Tc]pertechnétate migrent à R_f 0,8-1,0.

Système 2 (PCMV AS : chlorure de sodium à 0,9 %)

Le complexe [^{99m}Tc]examétazime lipophile, le complexe [^{99m}Tc]examétazime secondaire et le technétium-99m réduit hydrolysé restent à l'origine.

Le [^{99m}Tc]pertechnétate migre à R_f 0,8-1,0.

- 1) Calculer le pourcentage de l'activité due au complexe [^{99m}Tc]examétazime secondaire et au technétium-99m réduit hydrolysé du système 1 (A %). Calculer le pourcentage d'activité due au [^{99m}Tc]pertechnétate du système 2 (B %).

- 2) La pureté radiochimique (sous forme de pourcentage du complexe d'examétazime au technétium-99m lipophile) est obtenue comme suit :

$100 - (A \% + B \%)$ où :

A % représente le taux du complexe d'examétazime au technétium-99m secondaire plus le technétium-99m réduit hydrolysé.

B % représente le taux de [^{99m}Tc]pertechnétate.

On peut s'attendre à un degré de pureté radiochimique d'au moins 80 % à la condition que les échantillons testés aient été prélevés et analysés dans les 5 heures suivant la préparation du produit stabilisé.

Technique de préparation de l'injection d'examétazime au Tc99m sans solution stabilisatrice au cobalt pour injection intraveineuse ou marquage *in vitro* de leucocytes

(Utilisez une technique aseptique et des gants à l'épreuve de l'eau tout au long de la préparation.)

- 1) Placer le flacon dans un contenant blindé à cette fin et nettoyer la membrane de caoutchouc à l'aide d'un tampon d'alcool isopropylique.
- 2) À l'aide d'une seringue de 10 ml, injecter 5 ml de la solution d'élution stérile sans agent de conservation dans le flacon de protection à partir d'un générateur de Tc99m (voir la section Précautions 1-5). Avant de retirer la seringue du flacon, aspirer 5 ml de gaz de l'espace situé au-dessus de la solution pour normaliser la pression du flacon. Agiter délicatement le flacon de protection pendant 10 secondes pour assurer la dissolution complète de la poudre.
- 3) Mesurer l'activité totale et calculer le volume à injecter. La dose administrée au patient doit être mesurée au moyen d'un système convenable de calibration de la radioactivité, immédiatement avant l'administration du produit.
- 4) Compléter l'étiquette fournie et la fixer au protecteur de flacon. L'injection d'examétazime de technetium-99m est prête pour le test de contrôle de la qualité.
- 5) Maintenir la préparation radioactive dans un blindage adéquat.
- 6) Utiliser la solution au plus tard dans les **30 minutes** suivant la reconstitution. Jeter toute portion inutilisée conformément aux règlements canadiens ayant trait aux déchets radioactifs.
- 7) Inspecter visuellement l'aspect de la solution reconstituée et ne pas l'utiliser si l'on y détecte des particules étrangères.
- 8) L'injection peut être préparée en vue d'une scintigraphie cérébrale ou pour la préparation de leucocytes marqués au Tc99m.
- 9) Le pH de l'injection préparée est de 9,0-9,8.
- 10) La dose administrée au patient doit être mesurée au moyen d'un système convenable de calibration de la radioactivité, immédiatement avant l'administration du produit.

Précautions

- 1) On peut ajouter 0,37-2,0 GBq (10-54 mCi) de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate au flacon. Avant la reconstitution, la solution d'élution du générateur de technetium-99m doit être ajustée pour donner une concentration radioactive correcte à un volume de 5 ml, par dilution au moyen d'une solution physiologique pour injection dépourvue d'agent de conservation et non bactériostatique.
- 2) Pour le radiomarquage à l'examétazime non stabilisée, il ne faut pas utiliser de solution d'élution du générateur préparée depuis plus de deux heures.
- 3) Utiliser seulement une solution d'élution provenant d'un générateur de technétium Tc99m qui a déjà effectué une élution dans les 24 dernières heures. Pour une plus grande pureté radiochimique, reconstituer avec une solution d'élution du générateur de Tc99m fraîchement préparée.

- 4) Il faut 5 ml de solution d'élution en raison de la solubilité limitée de l'examétazime.
- 5) Une solution d'élution de Tc99m sans oxydant doit être utilisée, à cause de la quantité minimale d'ions stanneux présents dans le produit.
- 6) Il faut effectuer des tests de pureté radiochimique avant d'administrer le produit au patient. Une pureté radiochimique supérieure à 80 % est de rigueur pour que le produit soit acceptable.

Technique de séparation des leucocytes et marquage subséquent *in vitro* au moyen d'examétazime au Tc99m, sans solution stabilisatrice au cobalt

(Utiliser une technique aseptique tout au long de la préparation.)

- i) Extraire 9 ml d'acide-citrate-dextrose (ACD)^(a) dans chacune de deux seringues de plastique non héparinisées de 60 ml.
- ii) Extraire 51 ml de sang du patient dans chacune des seringues à l'aide d'un nécessaire à perfusion doté d'une aiguille de type papillon de calibre 19. Refermer les seringues au moyen d'embouts stériles.
- iii) Verser 2 ml d'agent de sédimentation^(b) dans chacun des cinq contenants ou tubes de type Universal.
- iv) Sans fixer d'aiguilles aux seringues, ajouter 20 ml de sang dans chacun des cinq tubes Universal renfermant l'agent de sédimentation. Verser les 20 ml de sang restants dans un tube exempt d'agent de sédimentation.
TRUC : *Pour éviter la formation de bulles et de mousse, faire délicatement couler le sang le long de la paroi des tubes.*
- v) Mélanger le sang et l'agent de sédimentation en faisant délicatement basculer le tube une seule fois. Retirer le capuchon du tube Universal et crever les bulles formées sur le dessus à l'aide d'une aiguille stérile. Replacer le capuchon et laisser le tube reposer pendant 30 à 60 minutes pour que la sédimentation des érythrocytes se produise.
TRUC : *La durée de la sédimentation des érythrocytes dépend de l'état de santé du patient. À titre de guide, il faut cesser lorsque la moitié du volume total est occupé par les globules rouges sédimentés.*
- vi) Entre-temps, centrifuger le tube renfermant les 20 ml de sang sans agent de sédimentation à 2 000 g pendant 10 minutes. Cela donnera lieu à un plasma acellulaire surnageant, renfermant de l'ACD qui est conservé à la température ambiante à des fins de marquage cellulaire et comme véhicule de réinjection.
- vii) Lorsque les globules rouges se sont suffisamment sédimentés (voir v), transférer délicatement des volumes de 15 ml du surnageant trouble de couleur paille dans des tubes Universal propres. Prendre soin d'éviter de retirer les érythrocytes sédimentés. Le surnageant est un plasma riche en leucocytes et en plaquettes (PRLP).
TRUC : *Ne pas utiliser d'aiguille avec les seringues à échantillonnage pour éviter d'endommager les cellules.*

- viii) Centrifuger le PRLP à 150 g pendant 5 minutes pour obtenir un plasma surnageant riche en plaquettes (PRP) et une pastille d'un mélange de leucocytes.
- ix) Transférer la plus grande quantité possible de PRP dans des tubes Universal propres et continuer la centrifugation à 2 000 g pendant 10 minutes pour obtenir davantage de plasma acellulaire surnageant renfermant l'agent de sédimentation. Cette substance servira à laver les cellules après le marquage.
- x) Entre-temps, dégager les pastilles de leucocytes mixtes en frappant et en agitant **très délicatement** les tubes Universal. À l'aide d'une seringue dépourvue d'une aiguille, regrouper toutes les cellules dans un seul tube, puis à l'aide de la même seringue, ajouter 1 ml d'ACD renfermant du plasma acellulaire (voir vi) et agiter **délicatement** pour remettre en suspension.
- xi) Reconstituer un flacon de Ceretec® avec 5 ml de la solution d'éluion du générateur de Tc99m renfermant environ 185 - 370 MBq (5 – 10 mCi) de sodium [^{99m}Tc]pertechnétate (en procédant de la façon décrite plus haut).
- xii) Immédiatement après la reconstitution, ajouter 4 ml de la solution d'examétazime Tc99m ainsi formée aux leucocytes du plasma acellulaire (voir x).
- xiii) Agiter **délicatement** pour mélanger et mettre en incubation pendant 10 minutes à la température ambiante.
- xiv) À la fin de l'incubation, ajouter **délicatement** aux cellules 10 ml de plasma acellulaire renfermant l'agent de sédimentation (voir ix) pour cesser le marquage. Faire délicatement basculer les cellules pour les mélanger.
- xv) Centrifuger à 150 g pendant 5 minutes.
- xvi) Retirer et conserver tout le surnageant.
TRUC : *Il est essentiel d'extraire toute la quantité de surnageant qui renferme de l'examétazime Tc99m non lié à cette étape. Cela peut être facilité par l'utilisation d'une seringue pourvue d'une aiguille de gros calibre (19).*
- xvii) Remettre délicatement en suspension la préparation des leucocytes mixtes marqués au Tc99m dans 5 à 10 ml de plasma acellulaire renfermant de l'ACD (voir vi). Agiter délicatement pour mélanger.
- xviii) Mesurer la radioactivité des cellules et du surnageant (xvi), calculer l'efficacité du marquage qui est défini comme le pourcentage de l'activité des cellules par rapport à la somme de l'activité dans les cellules et de l'activité du surnageant.
TRUC : *L'efficacité du marquage dépend de la numération leucocytaire du patient et variera selon le volume de l'échantillon de sang initial. En se fiant au volume inscrit en ii, une efficacité de marquage d'environ 55 % peut être prévisible.*
- xix) Sans fixer d'aiguille, retirer délicatement les cellules marquées dans une seringue de plastique non héparinisée et la refermer au moyen d'un capuchon stérile. Mesurer la radioactivité.
- xx) Les cellules marquées sont désormais prêtes à être réinjectées. Cette étape doit être effectuée sans délai.

- xxi) La dose administrée au patient doit être mesurée au moyen d'un système convenable de calibration de la radioactivité, immédiatement avant l'administration.

NOTE :

- (a) Des préparations d'acide-citrate-dextrose (ACD) commerciales sont offertes sur le marché.
- (b) On recommande un amidon de 6 % d'hydroxyéthyle. Autrement, une préparation stérile de méthylcellulose à 2 % dans du solution physiologique à 0,9 % peut être utilisée.

Mesure de la pureté radiochimique

Trois impuretés radiochimiques peuvent être présentes dans l'injection préparée de complexe lipophile d'examétazime de Tc99m. Il s'agit du complexe secondaire d'examétazime de Tc99m, de pertechnétate libre et de Tc99m réduit hydrolysé. Une combinaison de trois systèmes chromatographiques est nécessaire pour la définition complète de la composition radiochimique de l'injection.

Des échantillons tests sont appliqués à l'aiguille à environ 2,5 cm du bas de deux bandelettes PCMV AS (2 cm (± 2 mm) x 20 cm) et d'une bandelette Whatman n° 1 (2,5 cm x 30 cm), puis immédiatement placés dans des bacs de développement pour chromatographie ascendante, remplis d'un cm de solvant frais. L'une des bandelettes PCMV AS aura pour solvant du butanone, l'autre du chlorure de sodium aqueux à 0,9 % et la bandelette Whatman n° 1 de l'acétonitrile aqueux à 50 %. Après une élution de 14 cm, les bandelettes sont retirées. Le front des solvants est noté, les bandelettes sont séchées et la distribution de l'activité est déterminée à l'aide d'un équipement à cette fin.

L'interprétation du chromatogramme

Système 1 (PCMV AS : butan-2-one [MEK])

L'examétazime de Tc99m secondaire et le Tc99m réduit hydrolysé restent à l'origine.

Le complexe d'examétazime de Tc99m lipophile et le pertechnétate de Tc99m migrent à R_F 0,8-1,0.

Système 2 (PCMV AS : chlorure de sodium à 0,9 %)

Le complexe d'examétazime de Tc99m lipophile, le complexe d'examétazime de Tc99m secondaire et le Tc99m réduit hydrolysé restent à l'origine. Le pertechnétate de Tc99m migre à R_F 0,8-1,0.

Système 3 (Whatman n° 1 : acétonitrile aqueux à 50 %)

Le Tc99m réduit hydrolysé reste à l'origine.

Le complexe d'examétazime de Tc99m lipophile, le complexe d'examétazime Tc99m secondaire et le pertechnétate de Tc99m migrent à R_F 0,8-1,0.

- i) Calculez le pourcentage de l'activité due au complexe d'examétazime de Tc99m secondaire et au Tc99m réduit hydrolysé du système 1 (A % + C %). Calculez le pourcentage d'activité due au pertechnétate de Tc99m du système 2 (B %). Calculez le pourcentage d'activité due au Tc99m réduit hydrolysé provenant du système 3 (C %).
- ii) La pureté radiochimique (sous forme de pourcentage du complexe d'examétazime Tc99m lipophile) est obtenue comme suit :
- $100 - (A \% + B \% + C \%)$ où :
- A % représente le taux du complexe d'examétazime de Tc99m secondaire.
- B % représente le taux de pertechnétate de Tc99m.
- C % représente le taux de Tc99m réduit hydrolysé.

DOSIMÉTRIE DE LA RADIATION

1) Scintigraphie cérébrale

Sur la base des données recueillies chez l'être humain, les doses d'irradiation absorbée chez l'adulte moyen (70 kg) après une injection intraveineuse de ce produit sont estimées au Tableau 4.

Tableau 4. Estimation des doses d'irradiation absorbées* pour la scintigraphie cérébrale

Organe cible	Activité en dose absorbée par unité	
	µGy/MBq	rads/mCi
Glandes surrénales	5,3	0,020
Surfaces osseuses	5,1	0,019
Cerveau	6,8	0,025
Seins	2,0	0,007
Paroi de la vésicule biliaire	18,0	0,067
Tube digestif		
Paroi de l'estomac	6,4	0,024
Paroi de l'intestin grêle	12,0	0,044
Paroi du côlon	17,0	0,063
(Paroi de la partie haute du gros intestin)	18,0	0,067)
(Paroi de la partie basse du gros intestin)	15,0	0,056)
Paroi du cœur	3,7	0,014
Reins	34,0	0,126
Foie	8,6	0,032
Poumons	11,0	0,041
Muscles	2,8	0,010
Œsophage	2,6	0,010
Ovaires	6,6	0,024
Pancréas	5,1	0,019
Moelle osseuse	3,4	0,013
Peau	1,6	0,006
Rate	4,3	0,016
Testicules	2,4	0,009
Thymus	2,6	0,010
Thyroïde	26,0	0,096
Paroi de la vessie	23,0	0,085
Utérus	6,6	0,024
Organes restants	3,2	0,012
Dose efficace	9,3 µSv/MBq	344,1 µSv/mCi

*International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, publication 128 de l'ICRP, Ann ICRP 2015.

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité (maximale recommandée) de 1 110 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 10,3 mSv. Pour une activité administrée de 740 MBq, la dose habituelle d'irradiation absorbée par l'organe cible (cerveau) est de 5,0 mGy et la/les doses habituelles d'irradiation absorbée par l'organe critique (reins) sont de 25,2 mGy.

La biodistribution, et donc la dosimétrie de la radiation de l'examtazime au technétium-99m, n'est pas significativement modifiée par la stabilisation par le cobalt *in vitro*.

2) Localisation *in vivo* des leucocytes marqués au Tc99m

Tableau 5. Dose d'irradiation absorbée estimée* pour la localisation *in vivo* des leucocytes marqués au Tc99m

Organe cible	Activité en dose absorbée par unité	
	μGy/MBq	rad/mCi
Surrénales	12,0	0,044
Surfaces osseuses	16,0	0,059
Cerveau	2,3	0,009
Seins	2,4	0,009
Paroi de la vésicule biliaire	8,4	0,031
Tube digestif		
Paroi de l'estomac	8,1	0,030
Paroi de l'intestin grêle	4,6	0,017
Paroi du côlon	4,3	0,016
(Paroi de la partie haute du gros intestin	4,7	0,017)
(Paroi de la partie basse du gros intestin	3,7	0,014)
Paroi du cœur	9,4	0,035
Reins	12,0	0,044
Foie	20,0	0,074
Poumons	7,8	0,029
Muscles	3,3	0,012
Œsophage	3,5	0,013
Ovaires	3,9	0,014
Pancréas	13,0	0,048
Moelle rouge	23,0	0,085
Peau	1,8	0,007
Rate	150,0	0,555
Testicules	1,6	0,006
Thymus	3,5	0,013
Thyroïde	2,9	0,011
Paroi de la vessie	2,6	0,010
Utérus	3,4	0,013
Autres organes	3,4	0,013
Dose efficace	11,0 μSv/MBq	407 μSv/mCi

*International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, publication 128 de l'IRCP, Ann ICRP 2015.

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité (maximale recommandée) de 370 MBq pour un adulte pesant 70 kg est d'environ 4,1 mSv.

PRÉSENTATION

La trousse Ceretec est fournie en conditionnements de cinq unités, chacune contenant :

5 flacon(s) Ceretec multidose renfermant un mélange lyophilisé stérile non pyrogène d'examétazime, de dihydrate de chlorure stanneux et de chlorure de sodium scellé sous une atmosphère d'azote inerte.

5 flacons de solution stabilisatrice au cobalt.

5 étiquettes pour les injections reconstituées

1 feuillet d'information

Ceretec sans solution stabilisatrice au cobalt est fournie séparément et est disponible comme suit :

5 flacon(s) Ceretec multidose renfermant un mélange lyophilisé stérile non pyrogène d'examétazime, de dihydrate de chlorure stanneux et de chlorure de sodium scellé sous une atmosphère d'azote inerte.

5 étiquettes pour les injections reconstituées

1 feuillet d'information

CONSERVATION

Garder la trousse à une température de 15 à 25 °C (59 à 77 °F). Conserver l'injection reconstituée entre 20 et 25 °C (68 et 77°F) avec un blindage approprié contre les radiations.

PÉREMPTION

Trousse avant reconstitution : 52 semaines à partir du jour de fabrication.

Utiliser l'injection d'examétazime au Tc99m avec solution stabilisatrice au cobalt dans les 5 heures suivant la reconstitution. Utiliser l'injection d'examétazime au Tc99m sans solution stabilisatrice au cobalt dans les 30 minutes suivant la reconstitution. Protéger du gel.

RÉFÉRENCES

- 1) Leenders, K.L. et coll., Positron Emission Tomography of the Brain : New possibilities for the Investigation of Human Cerebral Pathophysiology, *Progress In Neurobiology*, 23,1-38,1984.
- 2) Lassen, N.A. et coll., Regional Cerebral Blood Flow in Stroke by ^{133}Xe Inhalation and Emission Tomography, *Stroke*, 12, 284-288,1981.
- 3) Holman, B.L. et coll., Functional Imaging of the Brain with SPECT, *Applied Radiology*, 21-27, 1984.
- 4) Ell, P.J. et coll., Regular Cerebral Blood Flow Mapping with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled Compound, *Lancet*, 6, 50-51, 1985.
- 5) Ell, P.J. et coll., A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled Radiotracer for the Investigation of Cerebral Vascular Disease, *Nuclear Medicine Communications*, 6, 437-441, 1985.
- 6) Homes, R.A. et coll., Cerebral Uptake and Retention of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine Oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO), *Nuclear Medicine Communications*, 6, 443-447, 1985.
- 7) Nowotnik, D. Et coll., Development of a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled Radiopharmaceutical for Cerebral Blood Flow Imaging, *Nuclear Medicine Communications*, 6, 499-506, 1985.
- 8) Anderson, A. Et coll., Tomographic Brain Imaging Using Technetium-99m Hexamethylpropyleneamine Oxime (HM-PAO) A Complex with Excellent Brain Retention, *European Journal of Nuclear Medicine*, 11, page A5, 1985.
- 9) Sharp, P.F. et coll., Technetium-99m HM-PAO Stereoisomers as Potential Agents for Imaging Regional Cerebral Blood Flow: Human Volunteer Studies, *Journal of Nuclear Medicine*, 27, 171-177, 1986.
- 10) Thakur, M.L. et coll., Indium-111-labelled Autologous Leukocytes in Man, *Journal of Nuclear medicine*, 18, 1014-1021, 1977.
- 11) Knochel, J.Q. et coll., Diagnosis of Abdominal Abscesses with Computed Tomography, Ultrasound, and ^{111}In Leukocyte Scans, *Radiology*, 137, 425-432, 1980.
- 12) Peters, A.M. et coll., Imaging of Inflammation with Indium-111 Tropolonate Labeled Leukocytes, *Journal of Nuclear Medicine*, 24, 39-44, 1983.
- 13) Becker, W. et coll., Three-phase White Blood Cell Scan: Diagnostic Validity in Abdominal Inflammatory Diseases, *Journal of Nuclear medicine*, 27, 1109-1115, 1986.
- 14) Coleman, R.E., Radiolabelled Leukocytes, *Nuclear Medicine Annual*, 119-141, 1982.
- 15) Kelbaek, H. and Fogh, J., Technetium-99m Labeling of Polymorphonuclear leukocytes: Preparation with Two Different Stannous Agents, *Journal of Nuclear Medicine*, 26, 68-71, 1985.

- 16) Danpure, H.J. et coll., The Development of a Clinical Protocol for the Radiolabelling of Mixed Leucocytes with ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine Oxime, *Nuclear Medicine Communications*, 9, 465-475, 1988.
- 17) Peters, A.M. Granulocyte Kinetics and Methods of Evaluation Cell Performance, *Nuclear Medicine Communications*, 9, 687-692, 1988.
- 18) Dillman, L.T. et coll., MIRD Pamphlet No. 10, page 62, 1975.
- 19) ACR -SPR Practice parameter for the performance of single photon emission computed tomography (SPECT) brain perfusion imaging, including brain death examinations, 2016.
- 20) European Association of Nuclear Medicine (EANM) procedure guideline for brain perfusion SPECT using ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceuticals, version 2, 2009.
- 21) ACR -SPR Practice parameter for the performance of scintigraphy for inflammation and infection, 2014
- 22) Guidelines for the labelling of leucocytes with ^{99m}Tc -HMPAO. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:842 -848, 2010.
- 23) 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.