



562714

ENGLISH

DRAXIMAGE® MDP-25

Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m Medronate Injection

DIAGNOSTIC
For Intravenous Use

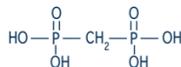
DESCRIPTION

The kit consists of reaction vials which contain the sterile, non-pyrogenic, non-radioactive ingredients necessary to produce Technetium Tc 99m Medronate Injection for diagnostic use by intravenous injection.

Each 10 mL reaction vial contains 25.0 mg of medronic acid (as the sodium salt), 2.75 mg of stannous chloride dihydrate, and 5.0 mg of p-aminobenzoic acid in lyophilized form under an atmosphere of nitrogen. Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid have been used for pH adjustment. The addition of sterile, non-pyrogenic, and oxidant-free sodium pertechnetate Tc 99m solution produces a rapid labelling which is essentially quantitative and which remains stable *in vitro* throughout the 12-hours life of the preparation. The pH of the reconstituted radiopharmaceutical is 6.5 to 7.0. No bacteriostatic preservative is present.

The precise structure of the reaction vial complex or of its technetium labelled form is not known at this time.

The structural formula of medronic acid is:



ACTION

When injected intravenously, technetium Tc-99m medronate is rapidly cleared from the blood; about 50% of the dose is accumulated and retained by the skeleton, while the remaining 50% is excreted in the urine within twenty-four hours. About 10% of the injected dose remains in the blood at one hour post-injection, 5% at 2 hours, and less than 1% remains at twenty-four hours. The resultant blood clearance curve is tri-exponential with the two fastest components accounting for all but a few percent of the injected dose.

Following intravenous administrations of technetium Tc-99m medronate, skeletal uptake occurs as a function of blood flow to bone and bone efficiency in extracting the complex. Bone mineral crystals are generally considered to be hydroxyapatite, and the complex appears to have an affinity for the hydroxyapatite crystals in the bone.

The rapid blood clearance provides bone to soft-tissue ratios which favour early imaging. The skeletal uptake is bilaterally symmetrical and is greater in the axial skeleton than in the long bones. Areas of abnormal osteogenesis show altered uptake making it possible to visualize a variety of osseous lesions.

INDICATIONS AND USAGE

Technetium Tc 99m Medronate Injection is a skeletal imaging agent used to demonstrate areas of altered osteogenesis as seen, for example, in metastatic bone disease, Paget's disease, arthritic disease and osteomyelitis.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to this compound.

WARNINGS

The diphosphonate class of compounds is known to complex cations such as calcium and can create hypocalcemia as observed in animal models (see TOXICOLOGY). Therefore, caution should be exercised when administering this agent to patients who have, or who may be predisposed to hypocalcemia (i.e., alkalosis).

Preliminary reports indicate impairment of brain images using Sodium Pertechnetate Tc 99m Injection which have been preceded by bone imaging using an agent containing stannous ions. The impairment may result in false-positive or false-negative brain images. It is recommended, where feasible, that brain imaging using Sodium Pertechnetate Tc 99m Injection precede bone imaging procedures. Alternatively, a brain imaging agent such as technetium Tc-99m pentetate may be employed.

PRECAUTIONS

The finding of an abnormal concentration of radioactivity implies the existence of underlying pathology, but further study is required to distinguish benign from malignant lesions.

Optimal imaging results are obtained 1 to 4 hours after administration. The quality of the image may be affected by obesity, old age, and impaired renal function.

To minimize the radiation dose to the urinary bladder, the patient should be encouraged to increase his fluid intake and to void as often as possible after the injection of technetium Tc-99m medronate, and for 4 to 6 hours after the imaging procedure.

General

Contents of the reaction vial are intended only for use in the preparation of Technetium Tc 99m Medronate Injection and are **NOT** to be administered directly to the patient.

The preparation contains no bacteriostatic preservative. The solution should not be used if it is cloudy.

The components of the kit are supplied sterile and non-pyrogenic. Aseptic procedures normally employed in making additions and withdrawals from sterile, non-pyrogenic containers should be used during the addition of a sodium pertechnetate Tc 99m solution and the withdrawal of doses for patient administration.

The technetium Tc-99m labelling reactions involved in preparing the agent depend on maintaining the stannous ion in the reduced state. Any oxidant present in the sodium pertechnetate Tc-99m solution may thus adversely affect the quality of the radiopharmaceutical. Hence, sodium pertechnetate Tc-99m solutions containing oxidants should not be employed.

Technetium Tc 99m Medronate Injection as well as other radioactive drugs must be handled with care, and appropriate safety measures should be taken to minimize radiation exposure to the patients consistent with proper patient management, and to minimize radiation exposure to clinical personnel.

The contents of the kit before preparations are not radioactive. However, after the sodium pertechnetate Tc-99m is added, adequate shielding of the final preparation must be maintained.

Radiopharmaceuticals should be used only by physicians who are qualified by training and experience in the safe use and handling of radionuclides and whose experience and training have been approved by the appropriate government agency authorized to license the use of radionuclides.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long term animal studies have been performed to evaluate carcinogenic potential or whether Technetium Tc 99m Medronate Injection affects fertility in males or females. Mutagenesis studies have not been conducted.

Pregnancy and Teratogenicity

Animal reproduction and teratogenicity studies have not been conducted with Technetium Tc 99m Medronate Injection. It is also not known whether Technetium Tc 99m Medronate Injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. There have been no studies in pregnant women.

Technetium Tc 99m Medronate Injection should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Ideally, examinations using radiopharmaceuticals, especially those elective in nature, of a woman of childbearing capability, should be performed during the first few (approximately 10) days following the onset of menses.

Nursing Mothers

Technetium Tc-99m is excreted in human milk during lactation. Therefore, formula feedings should be substituted for breast feedings.

Paediatric Use

Safety and effectiveness in paediatric patients have not been established.

ADVERSE REACTIONS

Hypersensitivity reactions such as fever, rash, swelling, chills, nausea, and dizziness have occurred infrequently following the administration of Technetium Tc 99m Medronate Injection.

ANIMAL PHARMACOLOGY

Studies conducted in mice and rabbits demonstrated a rapid distribution of technetium Tc-99m medronate between bone and urine. At the end of one hour, less than 1% of the dose remained in the blood of mice with 80 to 90% of the radioactivity being divided equally between the bone and urine. In rabbits, the blood clearance was slower, but the percent of the dose remaining in bone and urine was similar to that in mice.

TOXICOLOGY

A safety assessment using stannous medronate complex reconstituted with saline but without technetium Tc-99m or p-aminobenzoic acid has been made in two rodent and one non-rodent species.

In mice, an intravenous injection of 100 mg/kg (2 mg/0.2 mL/20 g) induced severe clonic convulsions. No mortalities and no gross pathological changes were discovered over a 14 day observation period. A lower dose of 40 mg/kg showed no signs of intoxication and the gross necropsy was negative. Similar results were obtained in rats and beagle dogs at 20 mg/kg.

The human dose using this formulation is variable depending on the number of examinations made from the contents of one vial. In the event that this becomes a single dose of 10 mg per 70 kg or 0.15 mg/kg, these results indicated a safety factor of at least 100.

The toxicity of medronic acid has been reported to be the same as that for the ethylene-hydroxy-diphosphonate (EHDP) (intravenous LD₅₀ 45 to 55 mg/kg) in mice and rabbits. Other reports showed a maximum (LD₁₀₀) lethal dose of EHDP in mice to be 200 mg/kg with no deaths occurring at 100 mg/kg. The LD₅₀ in rabbits and rats was 40 to 70 mg/kg on rapid injection of EHDP, whereas slow injection raised this to 70 to 100 mg/kg. It was demonstrated in a variety of experimental animals that acute toxic symptoms of tachycardia, hyperpnea, and tetany began at 20 to 30 mg/kg. These changes were considered consistent with the induction of hypocalcemia.

The role played by tin chelation, dilution, and speed of injection as factors in explaining the variable results of toxicity studies has been discussed in the literature.

A 14 day subacute toxicity study of stannous medronate complex was performed in mice and cats. In cats, pyelonephritis was observed in the test groups as well as in some of the control animals. Associated renal tubular calcification was noted only in the dosed cats. Minimal focal calcification was observed in the liver and heart of one mouse in the high dose group. No other significant toxicological findings were noted. The cumulative low doses in cats and in mice were 65 and 87 times greater, respectively, than the maximum probable human dose on a mg/kg basis, while the cumulative high doses were 490 and 866 times greater, respectively.

PHYSICAL CHARACTERISTICS

Technetium Tc-99m decays by isomeric transition with a physical half-life of 6.02 hours.¹ The principal photon that is useful for detection and imaging studies is listed in Table 1.

Table 1
Principal Radiation Emission Data

Radiation	Mean % / Disintegration	Mean Energy (keV)
Gamma-2	89.07	140.5

External Radiation

The specific gamma ray constant for technetium Tc-99m is 5.44 $\mu\text{C}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (0.78 R/mCi-hr) at 1 cm. The first half value layer is 0.017 cm of lead. To facilitate control of the radiation exposure from megabecquerel amounts of this radionuclide, the use of a 0.25 cm thickness of lead will attenuate the radiation emitted by a factor of about 1 000. A range of values for the relative attenuation of the radiation resulting from the interposition of various thicknesses of lead is shown in Table 2.

Table 2
Radiation Attenuation by Lead Shielding

Shield Thickness (Pb) cm	Coefficient of Attenuation
0.017	0.5
0.08	10 ⁻¹
0.16	10 ⁻²
0.25	10 ⁻³
0.33	10 ⁻⁴

To correct for physical decay of this radionuclide, the fractions that remain at selected intervals after the time of calibration are shown in Table 3.

Table 3
Physical Decay Chart of Technetium Tc-99m
Half Life: 6.02 Hours

Hours	Fraction Remaining	Hours	Fraction Remaining
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

* Calibration Time

RADIATION DOSIMETRY

The estimate absorbed radiation doses² to various organs of an average patient (70 kg) from an intravenous injection of a maximum dose of 740 megabecquerels (20 mCi) of Technetium Tc 99m Medronate Injection are shown in Table 4. The effective half-life is assumed to be the physical half-life for all calculated values.

Table 4
Estimated Absorbed Radiation Doses

Organ / Tissue	mGy / 740 MBq	Rads / 20 mCi
Total Body	1.3	0.13
Total Bone	7.0	0.70
Red Marrow	5.6	0.56
Kidneys	8.0	0.80
Liver	0.6	0.06
Bladder Wall		
2.0 hr void	26.0	2.60
4.8 hr void	62.0	6.20
Ovaries		
2.0 hr void	2.4	0.24
4.8 hr void	3.4	0.34
Testes		
2.0 hr void	1.6	0.16
4.8 hr void	2.2	0.22

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended adult dose of Technetium Tc 99m Medronate Injection is 370 to 740 MBq (7.4 MBq/kg) [10 to 20 mCi (200 $\mu\text{Ci/kg}$)] by slow intravenous injection over a period of 30 seconds. The maximum dose of MDP is limited to 10 mg – see “Directions for Preparation”. Optimum scanning time is 1 to 4 hours post-injection.

To minimize the contribution of the bladder content to the image, the patient should void immediately before imaging is started.

The patient dose should be measured by a suitable radioactivity calibration system immediately prior to administration.

Using proper shielding, parenteral drug products should be inspected for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use if the solution contains particulate matter or is not a clear solution.

DIRECTIONS FOR PREPARATION

The preparation of Technetium Tc 99m Medronate Injection may be accomplished by the following procedure. Use aseptic procedure throughout and take precautions to minimize radiation exposure by the use of suitable shielding. Waterproof gloves should be worn during the preparation procedure.

Before reconstituting a vial it should be inspected for cracks and/or a melted plug or any other indication that the integrity of the vacuum seal has been lost.

It is anticipated that any Tc-99m generator approved in Canada would be suitable as a source of sodium pertechnetate Tc-99m, however, complete data is not available to confirm this. Jubilant DraxImage Inc. should be contacted for any available information.

The Tc-99m pertechnetate eluate should be less than 2 hours old and should be obtained from a generator which has been eluted within the last 24 hours.

To prepare Technetium Tc 99m Medronate Injection:

- Write in the space provided on the label the date and time of preparation. Apply the label to the vial shield.
- Remove the protective disc from the reaction vial and swab the closure with an alcohol swab.
- Place the vial in a suitable lead vial shield which has a minimum wall thickness of 3 mm (1/8 inch) and which has a fitted lead cap. Obtain 2 to 10 mL of sterile, non-pyrogenic sodium pertechnetate Tc-99m using a shielded syringe. The recommended **maximum amount** of technetium Tc-99m (at the time of elution) to be added to a reaction vial is 37 GBq (1000 mCi). Sufficient sodium pertechnetate is to be used for the reconstitution of a reaction vial to ensure that the dose of medronate administered does not exceed 10 mg. Sodium pertechnetate Tc-99m solutions containing an oxidizing agent are not suitable for use.
- Using a shielded syringe, aseptically add the sodium pertechnetate Tc-99m solution to the reaction vial, while avoiding the build up of excessive pressure in the vial. Pressure build up may be avoided by injecting several millilitres of pertechnetate solution into the reaction vial, then withdrawing several millilitres of nitrogen gas (present to prevent oxidation of the complex) into the syringe. The procedure is repeated as necessary until the entire amount of pertechnetate is added to the vial and normal pressure is established within the vial.
- Place the lead cap on the vial shield and agitate the shielded vial until the contents are completely dissolved. To ensure maximum radiolabelling, allow the preparation to stand for 5 to 15 minutes at room temperature (15°C to 30°C) after mixing. Using proper shielding, the reaction vial should be visually inspected to ensure that the solution is clear and free of particulate matter before proceeding; if it is not, the radiopharmaceutical should not be used.
- Assay the product in a suitable calibrator, record the radioassay information on the label with radiation warning symbol.
- The radiochemical purity of the finished preparation should be determined prior to patient administration. The radiochemical purity should not be less than 90%.
- Withdrawals for administration must be made aseptically using a sterile needle and syringe. Since the vials contain nitrogen, the vials should not be vented. If repeated withdrawals are made, the replacement of the contents from the vial with air should be minimized.
- The finished preparation should be discarded after 12 hours. It should also be retained during its life in a lead vial shield with the lead cap in place.

Radiochemical Purity

Chromatographic Methods

The following procedure describes a series of simple steps for running chromatograms. Step 5 describes two methods, one for determining free pertechnetate in a mixture of chelated and reduced technetium and the other for determining reduced technetium in a mixture of chelated technetium and pertechnetate. The TLC procedure requires the following:

- Solid phase: ITLC SG
- Solvent A: 0.9% Sodium chloride (for determination of reduced technetium)
- Solvent B: Acetone (for determination of Pertechnetate)

Step 1

Add 1 mL of the required solvent to an 18 mm x 150 mm test tube. Stopper and allow the atmosphere in the tube to equilibrate for 1 minute.

Step 2

Place a drop (approximately 0.02 mL) of the radioactive solution on a 1 cm x 10 cm chromatographic strip at a pencil mark 1 cm from one end of the strip, which is the origin. A simple way to do this is to use a standard 1 mL tuberculin syringe with a 25 gauge needle and dispense one small drop. Discard the needle and syringe after use. Instead of a tuberculin syringe a 20 microlitre disposable micropipette (Fisher Scientific No. 21-164-2D) can also be used to dispense 0.02 mL.

Immediately dry the spot using a gentle stream of nitrogen gas. Do not use compressed air since this tends to cause pertechnetate formation.

Step 3

Develop the chromatogram by placing it, with the origin down into the solvent, in the previously equilibrated test tube. Stopper the test tube. The test tube should be kept upright, ideally in a test tube rack. Development requires about 10 minutes for ITLC SG strips.

Step 4

When the solvent front has climbed to the top of the strip, remove it with forceps and allow it to dry. The strips can be dried by placing them radioactive side up on a disposable non-porous pad at room temperature.

In the saline system, reduced ^{99m}TcO₂ stays at the origin (Rf 0), while the bound and free technetium ^{99m}TcO₄⁻ move to the front Rf 0.85 to 1.0.

In the acetone system, the bound and reduced fractions stay at the origin while free pertechnetate ^{99m}TcO₄⁻ migrates to the front Rf 0.85 to 1.0.

Step 5

Method A Determination of reduced technetium, using saline solvent:

Cut the dried strip 3 cm from the origin end. The short piece is marked as *Part I* and the long piece is marked as *Part II*. Count the pieces in a suitable counter and determine the percentage of reduced technetium according to the following formula:

$$\text{Percent } ^{99m}\text{TcO}_2 = \frac{\text{Counts in Part I}}{\text{Counts in Part I} + \text{Part II}} \times 100$$

Method B Determination of pertechnetate using acetone:

Cut the dried strip 2 cm from the solvent front end. The short piece is marked *Part IV* and the long piece is marked *Part III*. Count the pieces in a suitable counter and determine the percentage of free pertechnetate according to the following formula:

$$\text{Percent } ^{99m}\text{TcO}_4^- = \frac{\text{Counts in Part IV}}{\text{Counts in Part III} + \text{Part IV}} \times 100$$

NOTE: IT IS IMPORTANT TO NOTE THAT THE STRIPS ARE CUT IN DIFFERENT POSITIONS FOR METHODS A AND B.

Step 6

Determine the amount of bound technetium according to the following formula:

$$\text{Percent chelated } ^{99m}\text{Tc} = 100 - \% ^{99m}\text{TcO}_4^-$$

Step 7

Store all waste radioactive strips for 48 hours before disposing of them as non radioactive waste. Store used chromatographic solvents in a similar fashion.

HOW SUPPLIED

DRAXIMAGE® MDP-25

Kit for the preparation of Technetium Tc 99m Medronate Injection

Available in cartons containing 10 reaction vials, each vial containing, in lyophilized form, sterile and non-pyrogenic:

- Medronic acid (as Na salt) 25.0 mg
- Para-aminobenzoic acid 5.0 mg
- Stannous chloride dihydrate 2.75 mg

The pH is adjusted with HCl and/or NaOH prior to lyophilization. The pH of the reconstituted radiopharmaceutical is 6.5 to 7.0. The vials are sealed under an atmosphere of nitrogen.

Labels with radiation warning symbols and a package insert are supplied in each carton.

STORAGE

The unreconstituted reaction vials should be stored at 25°C. After labelling with technetium Tc 99m, the radiopharmaceutical should be stored at 25°C.

EXPIRY

The finished preparation should be discarded 12 hours after reconstitution. Do not use the kit beyond the expiry date stamped on the box.

REFERENCES

- Kocher, David C., “Radioactive Decay Data Tables,” DOE/TIC-11026, 108 (1981).
- Method of Calculation: Synder, W.S.; Ford, M.R.; Warner, G.G.; Watson, S.B.: “S” Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, MIRD Pamphlet No. 11, 1975.

Date of revision: October 31, 2012

Art Rev.: 1.0

Jubilant DraxImage Inc.
Kirkland, Québec, H9H 4J4, Canada

DRAXIMAGE® is a Registered Trademark of Jubilant DraxImage Inc.



412095

DRAXIMAGE^{MD} MDP-25

Trousse pour la préparation du métronate injectable marqué au technétium 99m

DIAGNOSTIQUE Pour voie intraveineuse

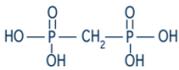
DESCRIPTION

La trousse contient des fioles qui renferment les réactifs stériles, apyrogènes et non radioactifs nécessaires à la préparation de la solution de médonrate injectable marqué au technétium-99m. Celle-ci est réservée à l'usage diagnostique et doit être administrée par voie intraveineuse.

La fiole de réaction de 10 mL renferme 25,0 mg d'acide médronique (sous forme de sel sodique), 2,75 mg de chlorure stanneux dihydraté et 5,0 mg d'acide para-aminobenzoïque sous forme lyophilisée et sous atmosphère d'azote. De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhy-drique est ajouté pour ajuster le pH. L'addition d'une solution de pertechnétate de sodium Tc-99m stérile, apyrogène et exempte d'oxydants produit un marquage rapide qui est essentiellement quantitatif et qui demeure stable *in vitro* pendant la période de validité de 12 heures de la préparation. Le pH du produit radiopharmaceutique reconstitué est compris entre 6,5 et 7,0. La préparation ne contient pas d'agent bactério-statique.

La structure précise du complexe tel qu'il se présente dans la fiole ou après son marquage au technétium n'est pas connue à ce jour.

La formule développée de l'acide médronique est la suivante :



ACTION

Après administration intraveineuse, le médonrate marqué au technétium-99m est rapidement éliminé du sang; environ la moitié de la dose s'accumule et reste dans le squelette alors que l'autre moitié est excrétée dans l'urine en moins de 24 heures. Environ 10 % de la dose injectée se trouve encore dans le sang une heure après l'injection, 5 % deux heures après l'injection et moins de 1 % vingt-quatre heures après l'injection. L'élimination sanguine se traduit par une courbe triexponentielle dont les deux composantes qui illustrent les moyens d'élimination les plus rapides représentent la presque totalité de la dose injectée.

Suite à l'administration intraveineuse du médonrate marqué au technétium-99m, il y a fixation du complexe sur le squelette dû au flux sanguin dans les tissus osseux ainsi qu'à l'efficacité de l'os d'extraire le complexe du sang. Les cristaux des minéraux osseux sont généralement considérés comme des hydroxyapatites et le complexe semble démontrer une affinité pour ceux-ci.

L'élimination sanguine rapide fournit des rapports os/tissus mous favorables à une imagerie sans délai. La fixation sur le squelette est bilatéra-lement symétrique et est plus prononcée dans l'axe axial du squelette que dans les os longs. Les régions d'ostéogénèse anormale montrent une fixation altérée permettant de visualiser une variété de lésions osseuses.

INDICATIONS ET USAGE

Le médonrate de technétium Tc-99m injectable est un agent qui sert à la scintigraphie du squelette; il permet de dépister les régions où l'ostéo-génèse est anormale comme, par exemple, dans les cas de métastases osseuses, de maladie de Paget, d'arthropathies et d'ostéomyélite.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à ce composé.

MISES EN GARDE

Les composés de la classe des diphosphonates sont connus pour former des complexes avec des cations tel le calcium et peuvent engendrer l'hypocalcémie, tel qu'observé chez des modèles animaux (voir la rubrique TOXICOLOGIE). On doit, par conséquent, être prudent quand on administre ce produit à des patients qui font ou qui auraient une prédisposition à faire de l'hypocalcémie (c.-à-d. dans les cas d'alcalose).

Des rapports préliminaires signalent une défectuosité des images du cerveau obtenues au moyen du pertechnétate de sodium Tc-99m injectable lorsque la scintigraphie cérébrale est précédée d'une scintigraphie osseuse réalisée au moyen d'une préparation contenant de l'étain sous forme d'ions stanneux. Ces défectuosités peuvent se traduire par des faux négatifs ou des faux positifs. Il est donc recommandé, lorsque c'est possible, de faire précéder la scintigraphie osseuse par la scintigraphie cérébrale au pertechnétate de sodium Tc-99m injectable. Une autre alternative est d'utiliser un agent de scintigraphie du cerveau comme le pentétate marqué au technétium-99m.

PRÉCAUTIONS

Une concentration anormale de radioactivité sous-entend l'existence d'une affection sous-jacente, mais on doit avoir recours à d'autres méthodes d'investigation pour déterminer si les lésions sont de nature bénigne ou maligne.

Les meilleures images sont obtenues entre 1 et 4 heures suivant l'administration. La qualité des images peut être altérée chez les patients obèses, âgés ou dont la fonction rénale est diminuée.

Afin de réduire au minimum la dose de rayonnement absorbée par la vessie, on doit encourager le patient à boire beaucoup de liquide et lui conseiller d'uriner aussi souvent que possible après l'injection de médonrate marqué au technétium-99m, ainsi qu'au cours des 4 à 6 heures suivant la scintigraphie.

Généralités

Le contenu de la fiole doit servir uniquement à la préparation du médonrate injectable marqué au technétium-99m et **NE doit PAS** être adminis-tré tel quel au patient.

La préparation ne renferme pas d'agent bactériostatique. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble.

Les composantes de la trousse sont stériles et apyrogènes. Comme dans les cas d'additions et de prélèvements sur des contenants stériles et apyrogènes, observer des mesures d'asepsie rigoureuses durant l'addition de la solution de pertechnétate de sodium Tc-99m et le prélèvement des doses à administrer au patient.

L'efficacité du marquage dépend de la mesure dans laquelle on conserve l'étain (l'ion stanneux) à l'état réduit. Ainsi, tout oxydant présent dans la solution de pertechnétate de sodium Tc-99m peut diminuer la qualité du produit radiopharmaceutique. Par conséquent, il ne faut pas employer de solutions de pertechnétate de sodium Tc-99m contenant des oxydants.

Comme dans le cas d'autres produits radioactifs, il faut manipuler le médonrate injectable marqué au technétium-99m avec soin et prendre les mesures de sécurité qui s'imposent afin que le patient ne soit exposé qu'à la quantité de radioactivité nécessaire pour évaluer son état et que le personnel hospitalier ne soit soumis qu'à un minimum d'exposition radioactive.

Le contenu de la trousse avant reconstitution n'est pas radioactif. Cependant, une fois le pertechnétate de sodium Tc-99m ajouté, la préparation finale doit être en tout temps protégée par un blindage adéquat.

L'utilisation et la manipulation des produits radiopharmaceutiques doivent être réservées à des médecins qualifiés qui, en vertu de leur formation et de leur expérience, détiennent une licence d'un organisme d'État autorisé à sanctionner l'usage de radionucléides.

Effets cancérogènes, effets mutagènes et altération de la fertilité

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été effectuée pour déterminer le pouvoir carcinogène du médonrate injectable marqué au techné-tium Tc-99m ou pour établir si ce produit peut affecter la fertilité tant chez le mâle que chez la femelle. Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer le pouvoir mutagène du produit.

Grossesse et effets tératogènes

Aucune étude de reproduction ni de détermination du pouvoir tératogène du médonrate injectable marqué au technétium-99m n'a été effectuée. De plus, il n'a pas été déterminé si l'administration de ce produit à des femmes enceintes peut être préjudiciable au fœtus, ou s'il peut altérer la capacité de reproduction. Aucune étude n'a été menée chez des femmes enceintes.

Le médonrate injectable marqué au technétium-99m ne doit être administré à des femmes enceintes que si la nécessité d'un tel examen a été clairement établie.

Chez les femmes en âge de procréer, il est préférable de faire passer la scintigraphie, surtout si celle-ci peut être différée, dans les dix premiers jours suivant le début des règles.

Allaitement

Le technétium-99m est excrété dans le lait maternel durant l'allaitement. Par conséquent, il faut remplacer le lait maternel par du lait maternisé.

Administration en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du produit n'ont pas été établies chez les patients en pédiatrie.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Des réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, urticaire, œdème, frissons, nausées et étourdissements se sont parfois produits à la suite de l'administration du médonrate injectable marqué au technétium-99m.

PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

Des études menées sur des souris et des lapins montrent que le médonrate de technétium-99m se répartit rapidement entre les os et l'urine. Une heure après l'injection, moins de 1 % de la dose se retrouve dans le sang des souris; de 80 à 90 % de la radioactivité se trouve répartie de façon égale entre les os et l'urine. Chez le lapin, l'élimination sanguine a été plus lente, mais les pourcentages de la dose présents dans les os et l'urine étaient similaires à ceux observés chez la souris.

TOXICOLOGIE

Une étude portant sur l'innocuité du médonrate stanneux reconstitué par addition de soluté physiologique (sans technétium-99m ou acide para-aminobenzoïque) a été menée chez trois espèces animales dont deux appartenaient à la famille des rongeurs.

Chez les souris, une injection intraveineuse de 100 mg/kg (2 mg/0,2 mL/20 g) a provoqué des convulsions cloniques graves. Aucun décès et aucune modification pathologique macroscopique n'ont été signalés pendant une période d'observation de 14 jours. Une dose moins élevée, soit 40 mg/kg, n'a entraîné aucun signe d'intoxication et l'autopsie macroscopique a donné des résultats négatifs. Des résultats similaires ont été obtenus chez le rat et le chien beagle à des doses de 20 mg/kg.

La dose utilisée chez l'homme dépend du nombre d'examens que l'on compte réaliser à partir du contenu d'une fiole. Advenant la possibilité d'une dose unique de 10 mg/70 kg ou 0,15 mg/kg, ces résultats indiquent un facteur de sécurité d'au moins 100.

La toxicité de l'acide médronique s'est révélée la même que celle de l'éthylène-hydroxy-diphosphonate (EHDP) (DL₅₀ intraveineuse de 45 à 55 mg/kg) chez la souris et le lapin.

D'autres rapports ont montré que, chez la souris, la dose létale maximale (DL₁₀₀) d'EHDP était de 200 mg/kg, et qu'à une dose de 100 mg/kg, on n'a observé aucun décès. La DL₅₀ chez le lapin et chez le rat était de 40 à 70 mg/kg après une injection rapide d'EHDP, alors qu'après une injection lente, elle s'élevait à une valeur comprise entre 70 et 100 mg/kg. Il a été démontré chez divers animaux de laboratoire que les symptômes de toxicité aiguë, soit la tachycardie, l'hyperpnée et la tétanie, commencent à se manifester à partir d'une dose de 20 à 30 mg/kg. Ces change-ments sont considérés consistants avec l'apparition d'hypocalcémie.

Dans la littérature, le rôle de la chélation par l'étain, de la dilution et de la vitesse d'injection ont été traités en tant que facteurs pouvant expliquer la variabilité des résultats des études sur la toxicité.

Une étude de toxicité subaiguë d'une durée de 14 jours a été menée avec du médonrate stanneux, chez des souris et des chats. Chez les chats, des cas de pyélonéphrite ont été observés chez les groupes soumis à l'épreuve, ainsi que chez certains des animaux témoins. Chez les chats des groupes traités, la pyélonéphrite était accompagnée d'une calcification des tubules rénaux. Une légère calcification localisée a été observée dans le foie et le cœur d'une souris faisant partie du groupe soumis à des doses élevées. On n'a noté aucun autre signe toxicologique important. Les sommes cumulatives des doses faibles administrées chez le chat et chez la souris étaient respectivement de 65 et 87 fois plus élevées que la dose maximale probable administrée à l'homme en mg/kg, alors que les sommes cumulatives des doses élevées étaient respectivement de 490 et 866 fois supérieures à cette même dose.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Le technétium-99m se transforme par transition isomérique et possède une demi-vie de 6,02 heures.¹ Les caractéristiques du photon principal d'émission gamma servant à la détection et à la scintigraphie sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 <p>Principales données sur l'émission de rayonnements</p>		
Rayonnement	Nombre moyen de photons utilisables par 100 désintégrations	Énergie moyenne (keV)
Gamma-2	89,07	140,5

Rayonnement externe

La constante spécifique de rayonnement gamma du technétium-99m est de 5,44 µC•kg⁻¹•MBq⁻¹•h⁻¹ (0,78 R/mCi-h) à 1 cm. La première couche de demi-atténuation est de 0,017 cm de plomb. Le contrôle de l'exposition à des quantités de radioactivité de l'ordre du mégabecquerel est facilité par l'utilisation d'une épaisseur de plomb de 0,25 cm qui atténue d'un facteur approximatif de 1 000 le rayonnement émis par la source. Le tableau 2 présente une gamme de valeurs d'atténuation relative du rayonnement émis à travers des blindages interposés d'épaisseurs différentes.

Tableau 2 <p>Atténuation du rayonnement par un blindage en plomb</p>	
Épaisseur du blindage (Pb) en cm	Coefficient d'atténuation
0,017	0,5
0,08	10 ⁻¹
0,16	10 ⁻²
0,25	10 ⁻³
0,33	10 ⁻⁴

Afin de permettre la correction des valeurs de radioactivité en fonction de la décroissance radioactive, le tableau 3 présente les fractions rési-duelles de radioactivité à différents intervalles après l'heure du calibrage.

Tableau 3 <p>Décroissance radioactive du technétium-99m Demi-vie : 6,02 heures</p>			
Heures	Fraction résiduelle	Heures	Fraction résiduelle
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 du calibrage

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Le tableau 4 présente les doses estimées de rayonnement² qui peuvent être absorbées par divers organes ou tissus chez un patient de poids moyen (70 kg) après l'administration intraveineuse d'une dose maximale de 740 mégabecquerels (20 mCi) de médonrate de technétium-99m injectable. La demi-vie physique est utilisée à la place de la demi-vie effective dans le calcul des valeurs indiquées dans le tableau.

Tableau 4 <p>Estimation des doses absorbées</p>		
Organe	mGy/740 MBq	rads/20 mCi
Organisme entier	1,3	0,13
Squelette	7,0	0,70
Moelle rouge	5,6	0,56
Reins	8,0	0,80
Foie	0,6	0,06
Paroi vésicale		
2,0 heures après la miction	26,0	2,60
4,8 heures après la miction	62,0	6,20
Ovaires		
2,0 heures après la miction	2,4	0,24
4,8 heures après la miction	3,4	0,34
Testicules		
2,0 heures après la miction	1,6	0,16
4,8 heures après la miction	2,2	0,22

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose de médonrate injectable marqué au technétium-99m recommandée chez l'adulte est de 370 à 740 MBq (7,4 MBq/kg) [10 à 20 mCi (200 µCi/kg)] par injection intraveineuse lente sur une période de 30 secondes. La dose maximale de MDP est limitée à 10 mg – voir "Mode d'Emploi". Le moment optimal pour effectuer la scntigraphie se situe dans les 1 à 4 heures suivant l'injection.

Afin de réduire la quantité de radioactivité dans la vessie, le patient doit uriner immédiatement avant l'examen.

On doit mesurer la dose destinée au patient au moyen d'un appareil de mesure approprié immédiatement avant son administration.

Avec un blindage approprié, procéder à un examen visuel de tout produit pour usage parentéral avant son administration. Cette mesure vise à vérifier la présence de corps étrangers ou d'une décoloration de la solution. Le cas échéant, ne pas administrer la préparation.

MODE D'EMPLOI

Préparer le médonrate injectable marqué au technétium-99m selon la méthode décrite ci-après. Se conformer à des mesures d'asepsie et réduire au minimum la radioexposition par l'utilisation d'un blindage approprié. Porter des gants hydrofuges tout au long de la préparation de la solution injectable.

Avant de procéder à la reconstitution de son contenu, l'utilisateur doit procéder à une inspection sommaire de la fiole afin de s'assurer qu'il n'y a aucune présence de fissures et que l'aspect solide de la pastille est intact confirmant ainsi que le produit est toujours conservé sous pression réduite.

N'importe lequel des générateurs de Tc-99m approuvés au Canada devrait être adéquat comme source de pertechnétate de sodium Tc-99m, bien qu'il n'y ait pas de données complètes permettant de confirmer ceci. Jubilant DraxImage Inc. devrait être contactée pour toute information dispo-nible à ce sujet.

L'éluat de pertechnétate de sodium utilisé ne devrait pas être vieux de plus de deux heures et devrait être obtenu à partir d'un générateur ayant été élué dans les dernières 24 heures.

Pour préparer le médonrate injectable marqué au technétium-99m :

- Inscrire dans l'espace réservé à cette fin sur l'étiquette, la date et l'heure de la préparation. Fixer l'étiquette sur le blindage de la fiole.
- Retirer l'embout protecteur de la fiole de réaction et nettoyer l'obturateur avec un tampon d'alcool.
- Placer la fiole dans un blindage de plomb approprié dont la paroi possède une épaisseur d'au moins 3 mm (1/8 pouce) et qui est bien fermé par un bouchon de plomb. Prélever, au moyen d'une seringue blindée, de 2 à 10 mL de pertechnétate de sodium Tc-99m stérile et apyrogène. On recommande de **ne pas ajouter plus de 37 GBq (1000 mCi)** de technétium-99m (valeur correspondant au moment de l'éluotion) à la fiole de réaction. Suffisamment de pertechnétate de sodium doit être utilisé pour la reconstitution de la fiole de réaction afin de s'assurer que la dose de médonrate administrée n'excède pas 10 mg. Ne pas utiliser du pertechnétate de sodium Tc-99m contenant un agent oxydant.
- À l'aide d'une seringue blindée, ajouter aseptiquement le pertechnétate de sodium Tc-99m à la fiole de réaction, en prenant les précautions nécessaires pour éviter une augmentation excessive de la pression à l'intérieur de la fiole. On peut éviter une telle augmentation de pression en injectant plusieurs millilitres de solution de pertechnétate dans la fiole de réaction, puis retirer plusieurs millilitres d'azote (qui sert à pré-venir l'oxydation du complexe) dans la seringue. Répéter cette procédure autant de fois que nécessaire pour introduire dans la fiole la quan-tité totale de pertechnétate et créer une pression normale à l'intérieur de celle-ci.
- Placer le bouchon de plomb sur le blindage de la fiole et agiter la fiole blindée jusqu'à ce que son contenu soit complètement dissout. Pour s'assurer d'obtenir un marquage maximum, laisser reposer la préparation de 5 à 15 minutes à la température de la pièce (15 °C à 30 °C) après avoir mélangé. Avant de poursuivre, procéder à une inspection visuelle de la fiole à l'aide d'un blindage approprié pour s'assurer que la solution est limpide et exempte de corps étrangers; si ce n'est pas le cas, ne pas utiliser la préparation.
- Mesurer la radioactivité de la préparation au moyen d'un compteur approprié. Inscrire les données relatives à la radioactivité sur l'étiquette qui porte le symbole de mise en garde contre la radioactivité.
- Déterminer la pureté radiochimique de la préparation finale avant d'administrer celle-ci au patient. La pureté radiochimique ne doit pas être moins de 90 %.
- Effectuer aseptiquement les prélèvements en vue de l'administration de la solution, en se servant d'une seringue et d'une aiguille stériles. Étant donné que les fioles renferment de l'azote, il faut éviter d'y introduire de l'air. Par conséquent, si l'on doit effectuer plusieurs prélè-vements, il faut faire en sorte que le moins d'air ambiant possible pénétre dans la fiole.
- Jeter la préparation finale 12 heures après sa reconstitution. Pendant sa période de validité, la conserver dans un blindage en plomb muni de son bouchon de plomb.

Pureté radiochimique

Méthodes chromatographiques

Le mode opératoire suivant décrit une série d'étapes simples pour chromatographie. L'étape 5 décrit deux méthodes : une pour la détermination du pertechnétate libre dans un mélange de technétium lié et réduit et l'autre pour la détermination du technétium réduit dans un mélange de technétium lié et de pertechnétate. La méthode chromatographique sur couche mince requiert :

Une phase solide : ITLC-SG
Solvant A : Chlorure de sodium à 0,9 % (pour la détermination du technétium réduit)
Solvant B : Acétone (pour la détermination du pertechnétate)

Étape 1

Ajouter 1 mL du solvant requis dans une éprouvette de 18 mm par 150 mm. Boucher le tube et laisser l'atmosphère de l'éprouvette se saturer de solvant pendant une minute.

Étape 2

Déposer une goutte (environ 0,02 mL) de la solution radioactive sur une plaque chromatographie de 1 cm par 10 cm sur le point de départ (origine) marqué au crayon (marquer l'origine à 1 cm d'une des extrémités de la plaque). Pour ce faire, utiliser simplement une seringue à tuber-culine d'une capacité de 1 mL munie d'une aiguille de calibre 25 et déposer une petite goutte. Jeter l'aiguille et la seringue après usage. Il est également possible d'utiliser une micropipette capillaire de 20 µL (Fisher Scientific no 21-164-20Z) pour délivrer un volume de 0,02 mL.

Sécher immédiatement la tache en la soumettant à un léger courant d'azote. Ne pas utiliser d'air comprimé parce que son emploi tend à causer la formation de pertechnétate.

Étape 3

Développer le chromatogramme en plaçant l'origine vers le bas dans l'éprouvette préalablement saturée. Boucher l'éprouvette et la maintenir droite, idéalement sur un râtelier pour éprouvettes. Le développement prend environ 10 minutes pour les plaques ITLC-SG.

Étape 4

Une fois que le front de solvant a atteint le sommet de la plaque, retirer celle-ci de l'éprouvette à l'aide d'une pince et laisser sécher. On peut sécher les plaques à la température ambiante en les plaçant avec le côté radioactif vers le haut sur un tampon jetable non poreux.

Dans le système salin, le ^{99m}TcO₂ réduit reste à l'origine (Rf 0), tandis que le ^{99m}TcO₄⁻ lié et le ^{99m}TcO₄⁻ libre migrent avec le front de l'éluant à un Rf de 0,85 à 1,0.

Dans l'acétone, les fractions de technétium réduit et de technétium lié demeurent à l'origine tandis que le ^{99m}TcO₄⁻ migre avec le front à un Rf de 0,85 à 1,0.

Étape 5

Méthode A – Détermination du technétium réduit avec le solvant salin

Couper la plaque séchée à 3 cm de l'origine. La partie courte est marquée *portion I* et la longue, *portion II*. Mesurer la radioactivité de chacune des pièces à l'aide d'un compteur approprié et déterminer le pourcentage de technétium réduit d'après la formule suivante :

99

m

TcO

2

en pourcentage
=

Comptes de la *Portion I*
Comptes *Portion I* + *Portion II*
 × 100

Méthode B – Détermination du pertechnétate avec l'acétone

Couper la plaque séchée à 2 cm du front de solvant. La partie courte est marquée *portion IV* et la longue, *portion III*. Mesurer la radioactivité de chacune des pièces dans un compteur approprié et déterminer le pourcentage de pertechnétate libre d'après la formule suivante :

99

m

TcO

4

−
en pourcentage
=

Comptes de la *Portion IV*
Comptes *Portion III* + *Portion IV*
 × 100

NOTE : IL EST IMPORTANT DE NOTER QUE LES PARTIES POUR LA MÉTHODE A ET LA MÉTHODE B SONT COUPÉES DE FAÇON DIFFÉRENTE.

Étape 6

Déterminer la quantité de technétium lié d'après la formule suivante :

Pourcentage de ^{99m}Tc lié = 100 – % ^{99m}TcO₄⁻

Étape 7

Entreposer toutes les plaques radioactives durant 48 heures avant de les éliminer comme déchet non radioactif. Conserver les solvants pour chromatographie de la même façon.

PRÉSENTATION

DRAXIMAGE^{MD} MDP-25

Trousse pour la préparation du médonrate injectable marqué au technétium 99m

Offert dans une boîte contenant 10 fioles de réaction dont le contenu, lyophilisé, stérile et apyrogène, se compose de :

Acide médronique (sous forme de sel sodique) 25,0 mg
Acide para-aminobenzoïque 5,0 mg
Chlorure stanneux dihydraté 2,75 mg

Le pH est ajusté au moyen de HCl et/ou de NaOH avant la lyophilisation. Le pH du produit radiopharmaceutique reconstitué se situe entre 6,5 et 7,0. Les fioles sont scellées sous atmosphère d'azote.

Le prospectus et les étiquettes de mise en garde contre la radioactivité accompagnent la trousse.

ENTREPOSAGE

Conserver les fioles non reconstituées à une température de 25 °C. Après le marquage au technétium-99m, conserver le radiopharmaceutique à une température de 25 °C.

PÉREMPTION

Jeter la préparation finale 12 heures après la reconstitution. Ne pas utiliser la trousse au-delà de la date de préemption imprimée sur la boîte.

RÉFÉRENCES

- Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables", DOE/TIC-11026, 108 (1981).
- Method of Calculation : Snyder, W.S.; Ford, M.R.; Warner, G.G.;