

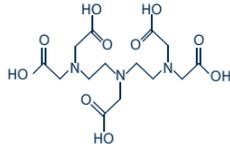
**DRAXIMAGE® DTPA****Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m Pentetate Injection****DIAGNOSTIC**
For Intravenous Use**DESCRIPTION**

The kit consists of reaction vials which contain the sterile, non-pyrogenic, non-radioactive ingredients necessary to produce Technetium Tc 99m Pentetate Injection for diagnostic use by intravenous injection or for inhalation after nebulization to a radio-aerosol.

Each 10 mL reaction vial contains 20.0 mg of pentetic acid, 3.73 mg of calcium chloride dihydrate, 0.35 mg 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 has been used for pH adjustment. The pH of the reconstituted radiopharmaceutical is 6.5 to 7.5.

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-hour life of the preparation. No bacteriostatic preservative is present.

The structure of the chelate is:



Its chemical name is N,N-bis[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl] glycine.

ACTION**Intravenous Administration**

Following its intravenous administration, technetium Tc-99m pentetate rapidly distributes itself throughout the extracellular fluid space from which it is promptly cleared from the body. The mechanism of excretion from the body is by glomerular filtration. There is little or no binding of the chelate by the renal parenchyma. A variable percentage of the technetium Tc-99m pentetate binds to the serum proteins; this ranges from 3.7% following a single injection to approximately 10% if the material is continuously infused. Although the chelate gives useful information on the glomerular filtration rate, the variable percent which is protein bound leads to a measured clearance rate which is lower than that determined with inulin.

The images of the kidneys obtained in the first few minutes after administration of technetium Tc-99m pentetate represent the vascular pool within the kidney. Subsequent images of the kidneys represent radioactivity which is in the urine of both the collection system and the renal pelvis.

Technetium Tc-99m pentetate tends to accumulate in intracranial lesions with excessive neovascularity or an altered blood-brain barrier. It does not accumulate in the choroid plexus.

Inhalation Administration

When technetium Tc-99m pentetate is administered as a radioaerosol for lung ventilation studies, a nebulizer produces a uniform population of finely dispersed droplets, ideally with a mass median aerodynamic diameter of about 0.5 µm. When inhaled, the majority of the aerosol penetrates to the pulmonary alveoli with minimal deposition in the central airways. Technetium Tc-99m pentetate is rapidly absorbed by the lungs with half of the administered radioactivity being cleared from the lungs in approximately 60 minutes. It is subsequently cleared from the blood in a manner identical to that observed for the intravenously administered dose.

INDICATIONS AND USAGE

Technetium Tc 99m Pentetate Injection may be used to perform kidney imaging and brain imaging, to assess renal perfusion and to estimate glomerular filtration rate.

Technetium Tc-99m pentetate, administered by inhalation following nebulization to a radio-aerosol, may be used to perform lung ventilation studies as an aid in the assessment of pulmonary embolic or obstructive airway disease.

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to any component of this product.

WARNINGS

None.

PRECAUTIONS**Intravenous Administration**

The patient should be encouraged to drink fluid before and after the examination. To minimize the radiation dose to the bladder, the patient should be encouraged to void when the examination is completed and as often as possible thereafter for the next 4 to 6 hours.

The image quality may be adversely affected by impaired renal function.

Literature reports indicate that the target to non-target ratio for intracranial lesions may take several hours to fully develop and the possibility of missing certain lesions by restricting imaging to the early period after injection should be kept in mind.

Inhalation Administration

The instructions accompanying the aerosol delivery system must be followed in order to ensure proper delivery of the radioaerosol to the lungs. It may be useful to have the patient breathe nebulized isotonic saline for practice, prior to the administration of the radiopharmaceutical. A typical time period for inhalation of the radio-aerosol for lung ventilation studies is 2 to 4 minutes. At the end of the study, the patient should be instructed to rinse his mouth and expectorate into a disposable container.

General

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

The preparation contains no bacteriostatic preservative. After labelling with technetium Tc-99m, the solution may be stored at or below room temperature (2 °C to 30 °C) in a suitable lead shield.

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

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 the 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 Pentetate 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.

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 Pentetate 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 Pentetate Injection. It is also not known whether Technetium Tc 99m Pentetate 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 Pentetate 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.

Pædiatric Use

Safety and effectiveness in pædiatric patients have not been established.

ADVERSE REACTIONS

Pyrogenic and allergic reactions to technetium Tc-99m pentetate preparations have been reported in the literature.

PHARMACOLOGY**Intravenous Administration**

Studies in rabbits and mice were made following the intravenous administration of technetium Tc-99m pentetate without PABA. Rapid blood clearance and urine excretion were noted in both species.

The blood disappearance was more rapid in mice with less than 4% of the injected dose remaining after 15 minutes. The amount decreased to approximately 1% and 0.5% at 30 minutes and one hour post injection, respectively. Urine excretion reached 85% and 95% of the dose at the end of 1 and 3 hours, respectively. No kidney retention was noted.

These rates were similar, but somewhat slower in rabbits. The blood value fell to less than 7% by 1 hour and to 2% by 3 hours. Urine excretion was 63% and 86% of the injected dose after 1 and 3 hours, respectively.

TOXICOLOGY

A safety assessment was made using stannous pentetate complex in saline (but without added p-aminobenzoic acid or technetium Tc-99m) in two rodent and one non-rodent species. The acute toxicity was assessed by the intravenous administration over a dose range of 5 to 50 mg/kg. There were no signs of acute intoxication and after 14 days autopsy findings were negative.

No pentetate-associated pathology has been observed in rats receiving a single exposure up to 9 times the recommended human dose administered by inhalation.

PHYSICAL CHARACTERISTICS

Technetium Tc-99m decays by isomeric transition with a physical half-life of 6.02 hours¹. The principal photon that is useful for detection and imaging studies is listed in Table 1.

Table 1
Principal Radiation Emission Data

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

External Radiation

The specific gamma ray constant for technetium Tc-99m is 5.44 µC•kg⁻¹•MBq⁻¹•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**Intravenous Administration**

The estimated absorbed radiation doses² to various organs of an average patient (70 kg) from an intravenous injection of maximum doses of 185 MBq (5 mCi) and 740 MBq (20 mCi) of Technetium Tc 99m Pentetate Injection are shown in Table 4.

Table 4
Estimated Absorbed Radiation Doses Delivered by Intravenous Administered Tc-99m Pentetate

| Organ | Kidney Imaging or GFR estimation | | Brain Imaging or Assessment of Renal Perfusion | |
|--------------|----------------------------------|------------|--|-------------|
| | mGy/185 MBq | rads/5 mCi | mGy/740 MBq | rads/20 mCi |
| Kidneys | 4.5 | 0.45 | 18.0 | 1.8 |
| Bladder Wall | | | | |
| 2.0 hr void | 5.75 | 0.58 | 23.0 | 2.3 |
| 4.8 hr void | 13.5 | 1.35 | 54.0 | 5.4 |
| Testes | | | | |
| 2.0 hr void | 0.38 | 0.04 | 1.5 | 0.15 |
| 4.8 hr void | 0.53 | 0.05 | 2.1 | 0.21 |
| Ovaries | | | | |
| 2.0 hr void | 0.55 | 0.06 | 2.2 | 0.22 |
| 4.8 hr void | 0.78 | 0.08 | 3.1 | 0.31 |
| Whole Body | 0.3 | 0.03 | 1.2 | 0.12 |

Inhalation Administration

The estimated absorbed radiation dose to the lungs of an adult (70 kg) from an inhaled dose of 5.2 MBq (140 µCi) of nebulized technetium Tc-99m pentetate is 0.023 rads. Absorbed radiation doses delivered to several organs of an adult patient (70 kg) following deposition of 7.4 MBq (200 µCi) of the radio-aerosol in the lungs are shown in Table 5.

Table 5
Estimated Absorbed Radiation Doses From Tc-99m Pentetate Administered by Inhalation

| Organs | mGy/7.4 MBq | rads/200 µCi |
|------------|-------------|--------------|
| Kidneys | 0.08 | 0.008 |
| Bladder | 0.02 | 0.002 |
| Testes | 1.26 | 0.126 |
| Ovaries | 0.04 | 0.004 |
| Whole Body | 0.06 | 0.006 |

Absorbed doses to most organs are usually significantly less than doses delivered after intravenous administration of the radiopharmaceutical. However, some aerosol systems may expose the patient to 10% of the dose placed in the nebulizer.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The patient dose should be measured by a suitable radioactivity calibration system immediately prior to administration. Withdrawal for administration must be made aseptically.

To minimize the radiation dose to the bladder, the patient should be encouraged to increase fluid intake, and to void when the examination is completed and as often as possible thereafter for the next 4 to 6 hours.

Store the finished preparation at or below room temperature (2 °C to 30 °C) in a suitable lead shield.

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.

Dosage for Intravenous Administration

The recommended dose range for intravenous administration to the average patient (70 kg) after reconstitution with oxidant-free sodium pertechnetate Tc-99m is:
Kidney imaging and glomerular filtration rate estimation 111 to 185 MBq (3 to 5 mCi)
Brain imaging or assessment of renal perfusion 370 to 740 MBq (10 to 20 mCi)

Dosage for Inhalation Administration

For aerosol administration, place the required volume and quantity of radioactivity (0.37 to 1.67 GBq [10 to 45 mCi]) of technetium Tc-99m pentetate in the nebulizer and follow the manufacturer's directions for nebulization and administration of the radio-aerosol.

DIRECTIONS FOR PREPARATION

The preparation of Technetium Tc 99m Pentetate Injection may be accomplished by the following procedure. Use aseptic procedures 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.

Intravenous Administration

To prepare Technetium Tc 99m Pentetate Injection:

- Write in the space provided on the label the date and time of preparation. Apply the label to the shielded vial.
- 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 18.5 gigabecquerels (500 mCi). 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 buildup 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. Repeat the procedure 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 gently 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). 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 radioactivity 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 stored at or below room temperature (2 °C to 30 °C) and should be discarded 12 hours after reconstitution. While radioactive, it should be retained in a lead vial shield with the lead cap in place.

Inhalation Administration

To prepare technetium Tc-99m pentetate for inhalation with an aerosol delivery system, follow the directions detailed above (Intravenous Administration), keeping in mind the requirements of specific activity necessitated by the nebulizer to be used and follow the nebulizer manufacturer's instructions for nebulization and administration of radio-aerosol.

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 (e.g. Fisher Scientific 21-164-2D) can also be used to dispense 0.02 mL.

Immediately dry the spot of the acetone sample 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 of 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. 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:

$$\text{Percent chelated } ^{99m}\text{Tc} = 100 - \% ^{99m}\text{TcO}_4^- - \% ^{99m}\text{TcO}_2$$

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® DTPA**

Kit for the preparation of Technetium Tc 99m Pentetate Injection

Product No. 500170

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

Pentetic acid 20.0 mg
p-Aminobenzoic acid 5.0 mg
Calcium chloride dihydrate 3.73 mg
Stannous chloride dihydrate 0.35 mg

The pH is adjusted with HCl and/or NaOH prior to lyophilization. The pH of the reconstituted radiopharmaceutical is 6.5 to 7.5. 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 unconstituted reaction vials should be stored at or below room temperature (2 °C to 30 °C). After labelling with technetium Tc-99m, the radiopharmaceutical should also be stored at or below room temperature (2 °C to 30 °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).
- Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs, MIRD Pamphlet No. 11 (1975).

Revised: October 2010

Jubilant DraxImage Inc.
Kirkland Quebec H9H 4J4 Canada

DRAXIMAGE® is a Registered Trademark of Jubilant DraxImage Inc.

DRAX IMAGE®

DRAXIMAGE^{MD} DTPA

Trousse pour la préparation du pentétate injectable marquée au technétium-99m

DIAGNOSTIQUE

Pour voie intraveineuse

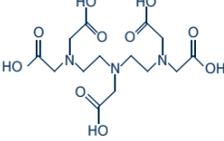
DESCRIPTION

La trousse contient des fioles qui renferment les réactifs stériles, apyrogènes et non radioactifs nécessaires à la préparation de la solution de pentétate injectable marqué au technétium-99m, pour administration intraveineuse ou inhalation de l'aérosol radioactif. Elle est réservée à l'usage diagnostique.

La fiole de réaction de 10 mL contient 20,0 mg d'acide pentétique, 3,73 mg de chlorure de calcium dihydraté, 0,35 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 chlorhydrique est ajouté pour ajuster le pH, de sorte que le pH du produit radiopharmaceutique reconstitué est compris entre 6,5 et 7,5.

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. Cette dernière ne contient pas d'agent bactériostatique.

La formule développée du chélate est la suivante :



Son nom chimique est N,N-bis(2-[bis(carboxyméthyle)amino]éthyle)glycine.

ACTION

Administration intraveineuse

Après administration intraveineuse, le pentétate marqué au technétium-99m se répartit rapidement dans les espaces liquidiens extracellulaires d'où il est promptement éliminé de l'organisme. Le mécanisme d'excrétion se fait par filtration glomérulaire. La captation du chélate par le parenchyme rénal est nulle ou presque nulle. Un pourcentage variable de la dose de pentétate marqué au technétium-99m se lie aux protéines sériques; ce pourcentage fluctue entre 3,7 % après une seule injection et environ 10 % si le produit est administré par perfusion. Bien que le chélate permette d'obtenir des renseignements utiles sur le taux de filtration glomérulaire, le pourcentage variable lié aux protéines entraîne un taux de clairance mesuré inférieur à celui qui est déterminé par l'inuline.

Les scintigraphies du rein obtenues dans les quelques minutes qui suivent l'administration du pentétate marqué au technétium-99m font voir la masse vasculaire de cet organe. Les images subséquentes montrent la radioactivité contenue dans l'urine à la fois de l'appareil collecteur et du bassinot du rein.

Le pentétate marqué au technétium-99m a tendance à s'accumuler dans les lésions intracrâniennes accusant une néovascularité excessive ou encore une atteinte de la barrière hémato-encéphalique. On ne relève aucune accumulation du chélate dans les plexus choroïdes.

Inhalation

L'exploration de la ventilation pulmonaire par inhalation de pentétate marqué au technétium-99m est pratiquée au moyen d'un nébuliseur produisant un nuage uni-forme de particules en suspension ayant idéalement un diamètre aérodynamique médian de 0,5 µm. Une fois inhalées, la majorité des particules atteignent les alvéoles laissant un dépôt minimal dans les voies respiratoires centrales. Le pentétate marqué au technétium-99m est rapidement absorbé par les poumons, la moitié de la dose de radioactivité administrée étant rejetée des poumons en 60 minutes environ. Par la suite, la clairance sanguine équivaut à celle d'une dose administrée par voie intraveineuse.

INDICATIONS ET USAGE

Le pentétate injectable marqué au technétium-99m peut servir à la scintigraphie rénale et cérébrale, à l'étude de la perfusion rénale et à la détermination du taux de filtration glomérulaire.

L'inhalation de l'aérosol de pentétate marqué au technétium-99m, obtenu à l'aide d'un nébuliseur, peut servir à l'exploration de la ventilation pulmonaire et ainsi aider à confirmer un diagnostic d'embolie pulmonaire ou de troubles ventilatoires obstructifs.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à l'un des composants du produit.

MISE EN GARDE

Aucune.

PRÉCAUTIONS

Administration intraveineuse

On doit encourager le patient à boire des liquides avant et après l'examen. Afin de réduire au minimum la dose de rayonnement absorbée par la vessie, on conseillera au patient d'uriner immédiatement après l'examen et aussi souvent que possible dans les 4 à 6 heures qui suivent.

La qualité des scintigraphies peut être altérée dans les cas d'insuffisance rénale.

Selon la littérature, il se peut que plusieurs heures soient nécessaires avant qu'un rapport favorable tissu récepteur / milieu environnant soit obtenu et que les lésions intracrâniennes apparaissent distinctement sur la scintigraphie. Il faut donc se rappeler que l'on risque de ne pas voir toutes les lésions si l'on effectue la scintigraphie seulement pendant la période qui suit immédiatement l'injection.

Inhalation

Le mode d'emploi qui accompagne le nébuliseur doit être suivi à la lettre afin que la dose appropriée de substance radioactive sous forme d'aérosol soit délivrée dans les poumons. Pour que l'opération soit pratiquée dans des conditions idéales, il peut être bon d'exercer auparavant le patient à inhaler un sérum isotonique nébulisé. L'inhalation d'un aérosol radioactif pour l'exploration de la ventilation pulmonaire prend habituellement de 2 à 4 minutes. À la fin de l'examen, le patient doit se rincer la bouche et expectorer dans un contenant jetable.

Généralités

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

La préparation ne renferme pas d'agent bactériostatique. Après le marquage avec le technétium-99m, conserver la solution à une température égale ou inférieure à la température ambiante (2 °C à 30 °C) dans un blindage approprié.

Le contenu de la fiole de réaction, avant reconstitution, n'est pas radioactif. Cependant, une fois le pertechnétate de sodium Tc-99m ajouté, conserver la préparation finale dans un blindage approprié.

Les composants de la trousse sont stériles et apyrogènes. Comme dans les cas d'additions et de prélèvements sur des contenants stériles et apyrogènes, il faut 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 des mesures prises pour conserver l'étain (ion stanneux) à l'état réduit. Tout oxydant présent dans la solution de pertechnétate de sodium Tc-99m peut donc diminuer la qualité du produit radiopharmaceutique. Par conséquent, il ne faut pas employer de solutions de pertechnétate de sodium Tc-99m qui contiennent des oxydants.

Comme dans le cas d'autres produits radioactifs, il faut manipuler le pentétate injectable marqué au technétium-99m avec soin et prendre les précautions 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 de radioexposition.

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 cancérigènes, effets mutagènes et altération de la fertilité

On n'a effectué aucune étude à long terme chez l'animal pour déterminer le pouvoir cancérigène du pentétate injectable marqué au technétium-99m ou pour établir si ce produit peut affecter la fertilité tant chez le mâle que chez la femelle. On n'a pas non plus mené d'études sur le pouvoir mutagène du produit.

Grossesse et effets tératogènes

On n'a effectué aucune étude de reproduction ni sur le pouvoir tératogène du pentétate injectable marqué au technétium-99m. On ne sait pas non plus 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 pentétate 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 quelques jours (à peu près 10) qui suivent 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 le patient en pédiatrie.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Des réactions pyrogènes et allergiques aux préparations de pentétate marqué au technétium-99m ont été signalées.

PHARMACOLOGIE

Administration intraveineuse

On a effectué des études sur des lapins et des souris ayant reçu, par voie intraveineuse, du pentétate marqué au technétium-99m sans PABA. On a constaté une clairance sanguine et une élimination urinaire rapides chez ces deux espèces.

La clairance sanguine s'est révélée plus rapide chez la souris, moins de 4 % de la dose injectée subsistant dans le sang après 15 minutes. Ce pourcentage a baissé à environ 1 % et 0,5 % après 30 et 60 minutes respectivement. L'élimination urinaire avait atteint 85 % et 95 % de la dose après une heure et trois heures respectivement. Aucune rétention de la substance radioactive n'a été signalée dans le rein.

Chez le lapin, l'élimination sanguine et urinaire, bien que légèrement plus lente, s'est maintenue à peu près au même niveau. Le taux sanguin a baissé à moins de 7 % après une heure et à 2 % après trois heures. On a constaté une élimination urinaire de 63 % et de 86 % après une heure et trois heures respectivement.

TOXICOLOGIE

Une étude portant sur l'innocuité du complexe pentétatechlorure stanneux dans un soluté physiologique (sans addition d'acide para-aminobenzoïque ou de technétium-99m) a été menée chez trois espèces animales dont deux appartenaient à la famille des rongeurs. L'injection intraveineuse du complexe reconstitué, à raison de 5 à 50 mg/kg, a permis d'évaluer la toxicité aiguë. On n'a décelé aucun signe d'intoxication aiguë et les résultats d'autopsie se sont révélés négatifs après 14 jours.

Aucun trouble pathologique n'a pu être relié au pentétate chez des rats ayant reçu, par inhalation, une seule dose équivalant à 9 fois la dose recommandée chez l'homme.

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 faciliter la correction des valeurs de radioactivité en fonction de la décroissance radioactive, les fractions résiduelles de radioactivité à différents intervalles après l'heure du calibrage sont présentées au tableau 3.

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

Administration intraveineuse

Le tableau 4 présente les doses d'irradiation² qui peuvent être absorbées par divers organes ou tissus chez un patient de poids moyen (70 kg) après l'injection intra-veineuse de doses maximales de 185 MBq (5 mCi) et 740 MBq (20 mCi) de pentétate injectable marqué au technétium-99m.

| Tableau 4 <p>Estimation des doses d'irradiation absorbées après injection intraveineuse de pentétate marqué au technétium-99m</p> | | | | |
|---|--|------------|---|-------------|
| Organe | Scintigraphie rénale ou détermination du taux de filtration glomérulaire | | Scintigraphie cérébrale ou étude de la perfusion rénale | |
| | mGy/185 MBq | rads/5 mCi | mGy/740MBq | rads/20 mCi |
| Reins | 4,5 | 0,45 | 18,0 | 1,8 |
| Paroi vésicale | | | | |
| 2,0 h après la miction | 5,75 | 0,58 | 23,0 | 2,3 |
| 4,8 h après la miction | 13,5 | 1,35 | 54,0 | 5,4 |
| Testicules | | | | |
| 2,0 h après la miction | 0,38 | 0,04 | 1,5 | 0,15 |
| 4,8 h après la miction | 0,53 | 0,05 | 2,1 | 0,21 |
| Ovaires | | | | |
| 2,0 h après la miction | 0,55 | 0,06 | 2,2 | 0,22 |
| 4,8 h après la miction | 0,78 | 0,08 | 3,1 | 0,31 |
| Organisme entier | 0,3 | 0,03 | 1,2 | 0,12 |

Inhalation

La dose d'irradiation qui peut être absorbée chez un adulte (70 kg), après inhalation de 5,2 MBq (140 µCi) de pentétate nébulisé marqué au technétium-99m, est de 0,023 rad. Le tableau 5 présente les doses d'irradiation absorbées par divers organes ou tissus chez un adulte (70 kg), après tapissage pulmonaire de 7,4 MBq (200 µCi) de l'aérosol radioactif.

| Tableau 5 <p>Estimation des doses d'irradiation absorbées après inhalation de pentétate marqué au technétium-99m</p> | | |
|--|-------------|--------------|
| Organe | mGy/7,4 MBq | rads/200 µCi |
| Reins | 0,08 | 0,008 |
| Vessie | 0,02 | 0,002 |
| Testicules | 1,26 | 0,126 |
| Ovaires | 0,04 | 0,004 |
| Organisme entier | 0,06 | 0,006 |

Les doses absorbées par la plupart des organes ou tissus après inhalation sont habituellement plus faibles que les doses absorbées après une injection intraveineuse. Toutefois, certains aérosols peuvent exposer le sujet à 10 % de la dose contenue dans le nébuliseur.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

On doit mesurer la dose destinée au patient au moyen d'un appareil de mesure approprié immédiatement avant de la lui administrer. Prendre des mesures d'asepsie lors du prélèvement de chaque dose.

Afin de réduire au minimum la dose de rayonnement absorbée par la vessie, on doit encourager le patient à boire beaucoup de liquides et lui conseiller d'uriner après l'examen scintigraphique et aussi souvent que possible au cours des 4 à 6 heures qui suivent.

Conserver la préparation finale à une température égale ou inférieure à la température ambiante (2 °C à 30 °C) dans un blindage approprié.

Avec un blindage approprié, procéder à un examen visuel de tout produit pour usage parentéral pour vérifier la présence de corps étrangers ou de décoloration avant son administration. Ne pas administrer la préparation si la solution contient des corps étrangers ou si la solution n'est pas claire.

Posologie – Administration intraveineuse

La gamme posologique recommandée, pour administration intraveineuse, chez le patient de poids moyen (70 kg), après reconstitution avec une solution de pertechné-tate de sodium Tc-99m exempte d'oxydants, est de :

Pour la scintigraphie rénale et la détermination du taux de filtration glomérulaire 111 à 185 MBq (3 à 5 mCi)
Pour la scintigraphie cérébrale ou l'étude de la perfusion rénale 370 à 740 MBq (10 à 20 mCi)

Posologie – Inhalation

Pour l'inhalation d'un aérosol, verser la quantité de solution ayant la dose de radioactivité désirée (0,37 à 1,67 GBq [10 à 45 mCi]) de pentétate marqué au technétium-99m dans le nébuliseur et suivre le mode d'emploi du fabricant pour obtenir l'aérosol voulu et l'administrer.

MODE D'EMPLOI

Préparer le pentétate injectable marqué au technétium-99m selon la méthode décrite ci-après. Prendre des mesures d'asepsie et s'assurer au minimum la radioexposition par l'utilisation d'un blindage approprié. Porter des gants hydrofuges tout au long de la préparation.

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 disponible à ce sujet.

L'état de Tc-99m pertechnétate 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.

Administration intraveineuse

Pour la préparation du pentétate 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 le bouchon avec un tampon imbibé 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 18,5 GBq (500 mCi) de technétium-99m (valeur correspondant au moment de l'éluition) à la fiole de réaction. Ne pas utiliser du pertechnétate de sodium Tc-99m qui contient un oxydant.
- À l'aide d'une seringue blindée, ajouter aseptiquement la solution de 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 cette augmentation de pression en injectant plusieurs millilitres de la solution de pertechnétate dans la fiole de réaction, puis en aspirant plusieurs millilitres d'azote (qui sert à prévenir l'oxydation du complexe) dans la seringue. Répéter ces opérations autant de fois qu'il le faut pour introduire dans la fiole la quantité totale de pertechnétate et créer une pression normale à l'intérieur de la fiole.
- Placer le bouchon de plomb sur le blindage de la fiole et agiter la fiole blindée jusqu'à ce que le contenu de celle-ci soit complètement dissous. Pour obtenir un marquage maximum, laisser reposer la préparation à la température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant 5 à 15 minutes après le mélange. Avant de poursuivre, procéder à un examen visuel 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 radioactivité.
- Déterminer la pureté radiochimique de la préparation finale avant d'administrer celle-ci au patient. La pureté radiochimique ne devrait 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 ne faut pas que de l'air s'y introduise. Par conséquent, si l'on doit effectuer plusieurs prélèvements, il faut faire en sorte que le moins d'air ambiant possible pénètre dans la fiole.
- Conserver la préparation finale à une température égale ou inférieure à la température ambiante (2 °C à 30 °C) et la jeter 12 heures après sa reconstitution. Pendant sa période de validité, conserver la préparation dans un blindage en plomb muni de son bouchon de plomb.

Inhalation

Pour la préparation du pentétate marqué au technétium-99m pour inhalation d'un aérosol, suivre le mode d'emploi indiqué sous la rubrique « Administration intra-veineuse ». Il faut toutefois tenir compte des particularités du nébuliseur utilisé en ce qui concerne la radioactivité, et suivre les instructions du fabricant pour la nébu-lisation et l'administration de l'aérosol.

Pureté radiochimique

Méthodes chromatographiques

Le mode opératoire suivant décrit une série d'étapes simples de développement de chromatogrammes. L'étape 5 décrit deux méthodes, l'une pour la mesure du pertech-nétate libre dans un mélange de technétium chélaté et réduit, et l'autre pour la mesure du technétium réduit dans un mélange de technétium chélaté 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

Sur une plaque chromatographique de 1 cm par 10 cm, déposer une goutte (environ 0,02 mL de la solution radioactive) sur le point de départ marqué au crayon (à 1 cm d'une des extrémités de la plaque). Pour ce faire, utiliser simplement une seringue à tuberculine d'une capacité de 1 mL munie d'une aiguille de calibre 25. Jeter l'aiguille et la seringue après usage. Il est également possible d'utiliser une micropipette capillaire (Fisher Scientific no 21-164-2D) pour délivrer un volume de 0,02 mL.

Sécher immédiatement la tache de l'échantillon d'acétone dans la soumettant à un léger courant d'azote. Ne pas utiliser de l'air comprimé parce que l'emploi de celui-ci tend à causer la formation de pertechnétate.

Étape 3

Développer le chromatogramme en le plaçant, la ligne de départ en 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 la laisser sécher. On peut sécher les plaques en les plaçant, le côté radioactif vers le haut, sur un tampon jetable non poreux, à la température ambiante.

Dans le système salin, le ^{99m}TcO₂ demeure au point de départ (Rf 0), tandis que le ^{99m}TcO₄⁻ libre et le ^{99m}TcO₄⁻ lié migrent à un Rf de 0,85 à 1,0.

Dans le système acétone, les fractions de technétium réduit et de technétium lié demeurent au point de départ tandis que le pertechnétate libre migre à un Rf de 0,85 à 1,0.

Étape 5

Méthode A – Dosage du technétium réduit (avec le solvant salin)

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

99m

Tc

O

2

en pourcentage
=

Compte de la
portion
I

Comptes
portion
I
+
portion
II

X
100

Méthode B – Dosage du pertechnétate (avec le solvant 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 :

99m

Tc

O

4

−
en pourcentage
=

Compte de la
portion
IV

Comptes
portion
III
+
portion
IV

X
100

NOTE : IL EST IMPORTANT DE NOTER QUE DANS LA MÉTHODE B, LES PLAQUES SONT COUPÉES À UNE DISTANCE