

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Indium (^{111}In) Oxinate Curium 37 MBq/ml, radiofarmaceutische uitgangsstof
(Curium Netherlands Katalognummer: DRN 4908)

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Indium (^{111}In)-chloride 37 MBq
Oxine 0,025 mg

Fysische eigenschappen van In-111:

Indium-111 is een cyclotron isotoop dat met een halveringstijd van 2,83 dagen vervalst naar stabiel cadmium.

Stralingseigenschappen

γ -stralen	172 keV (90 % voorkomen)
γ -stralen	247 keV (94 % voorkomen)
Röntgenstralen	23-26 keV

Radionuclidische zuiverheid

$^{111}\text{In} \geq 99\%$, overige γ -stralers $\leq 0,1\%$.

$^{114\text{m}}\text{In}$: max. 500 Bq per 1 MBq ^{111}In op activiteitsreferentiedatum/tijdstip.

Halfwaardetijd van $^{114\text{m}}\text{In}$: 49,51 dagen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Radiofarmaceutische uitgangsstof.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Indium-111-oxine wordt gebruikt voor het in vitro radioactief labelen van geïsoleerde bloedcellen, die daarna intraveneus worden toegediend voor uiteenlopende onderzoeksdoeleinden waarbij van de aangewezen beeldvormende/telprocedures gebruik wordt gemaakt.

De onderzoeken waarbij met indium-111 gelabelde bloedcellen worden gebruikt, omvatten:

- Met Indium-111 gelabelde leucocyten of granulocyten: onderzoek om de aanwezigheid en/of plaats van ontstekingsprocessen en abscessen vast te stellen tezamen met andere beeldvormende technieken, bijvoorbeeld de plaatsbepaling van een plaatselijke infectiehaard, zoals in het geval van een abdominaal abces, aantonen van botinfectie na plaatsing van een prothese, onderzoek naar febris e causa ignota en beoordeling van ontstekingen die niet met infectie gepaard gaan,

zoals bepaalde inflammatoire darmziekten. In gebieden van het skelet die rood beenmerg bevatten, kan osteomyelitis zich voordoen als een plaats van verminderde opname van met Indium-111 gelabelde leucocyten. Diffuse of lokale opname van met Indium-111 gelabelde leucocyten in de longen dient met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, want dit kan het gevolg zijn van lokalisatie op het fysiologische grensvlak.

- Met Indium-111 gelabelde bloedplaatjes (trombocyten): bepaling van de overlevingsduur en biologische verdeling van de bloedplaatjes, met name de opname in milt en lever in geval van trombocytopenie, arteriële of veneuze trombose, aneurysmata en ontstekingsplaatsen bij het afstoten van transplantaten, b.v. van nier en pancreas.
- Met Indium-111 gelabelde erythrocyten: onderzoek om aanwezigheid en/of plaats van een maag-darmbloeding vast te stellen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De injectieflacon bevat een steriele, isotone oplossing voor de in vitro radioactieve labeling van bloedcellen, die vervolgens intraveneus worden toegediend.

Dosering

Met Indium-111 gelabelde leucocyten of granulocyten

De aanbevolen activiteit voor volwassenen en bejaarden bedraagt 7,4 - 30 MBq via intraveneuze toediening.

Beginnen met scintigrafie ter opsporing van plaatselijke ophoping van met Indium-111 gelabelde leucocyten is zinvol vanaf 3 - 6 uur na toediening. De relatieve ophoping in ontstekingslesies is echter veel duidelijker bij scintigrafie 24 uur na de injectie.

Met Indium-111 gelabelde bloedplaatjes

De aanbevolen activiteit voor volwassenen en bejaarden bedraagt 1,85 - 3,7 MBq voor onderzoek naar de overlevingsduur van de bloedplaatjes en 3,7 - 18,5 MBq voor onderzoek naar de verdeling van de bloedplaatjes. In beide gevallen worden de gelabelde bloedplaatjes intraveneus toegediend.

Bij onderzoek naar de overlevingsduur van de bloedplaatjes hangen het tijdstip van de monstername en het aantal monsters af van het doel van het onderzoek en de verwachte gemiddelde overlevingsduur. Geadviseerd wordt de monsters tenminste op de tijdstippen 20 minuten, respectievelijk 2, 3 en 4 uur na de injectie af te nemen en daarna elke dag gedurende maximaal tien dagen.

Met scintigrafie ter detectie van de depositie van gelabelde bloedplaatjes, kan worden begonnen vanaf 2-6 uur na toediening. Geadviseerd wordt de beeldvorming met tussenpozen uit te voeren tot het tijdstip 48 of 72 uur na injectie bereikt is.

Met Indium-111 gelabelde erythrocyten

De aanbevolen activiteit voor volwassenen en bejaarden bedraagt 3,7 - 18,5 MBq via intraveneuze toediening.

Pediatrische patiënten

De aan kinderen toe te dienen activiteit kan bij benadering worden berekend door correctie van de activiteit voor volwassenen aan de hand van het gewicht, het lichaamsoppervlak of de leeftijd. Voor neonati en kinderen jonger dan ongeveer één jaar moet voorts rekening worden gehouden met de grootte van het doelorgaan ten opzichte van het gehele lichaam.

Bij zeer jonge kinderen (tot één jaar) wordt om een beeldvorming van voldoende kwaliteit te verkrijgen minimaal een dosis van 10% van de voor volwassenen aanbevolen dosis geadviseerd (Zie paragraaf 11).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik na in-vitro labelen van bloedcellen.

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*Mogelijkheid van overgevoeligheid of anafylactische reacties*

Als zich overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet - indien nodig - worden gestart met een intraveneuze behandeling. Om onmiddellijke noodmaatregelen te kunnen treffen, dienen de juiste geneesmiddelen en uitrusting, zoals een endotracheaaltube en een beademingsapparaat, binnen handbereik aanwezig te zijn.

De inhoud van de flacon met indium-(¹¹¹In)-oxine, radiofarmaceutische uitgangsstof is uitsluitend bestemd voor gebruik bij de radioactieve in vitro labeling van geïsoleerde bloedcellen en dient niet rechtstreeks aan de patiënt te worden toegediend.

De bij de celscheiding gebruikte materialen kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken. Het is noodzakelijk dat bloedcellen, voordat ze bij de patiënt opnieuw worden geïnjecteerd, gewassen worden zodat ze vrij zijn van reagentia die gebruikt worden voor de sedimentatie.

De literatuur over de klinische toepassing van met Indium-111 gelabelde bloedcellen verwijst hoofdzakelijk naar het gebruik van autologe bloedcellen; het is duidelijk dat er aan de toediening van donorcellen risico's kunnen zijn verbonden.

Individuele risico/baten afweging

Voor elke patiënt dient de blootstelling aan ioniserende straling gerechtvaardigd te zijn op basis van het verwachte voordeel. De toegediende activiteit dient zodanig te zijn dat de resulterende stralingsdosis zo laag mogelijk is voor het beoogde diagnostische resultaat.

Pediatrische patiënten

Voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

Het is noodzakelijk de indicatie zorgvuldig te overwegen, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Specifieke waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per mL en is dus in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd.

Van corticosteroiden en antibiotica is beschreven dat zij de opname van met Indium-111 gelabelde leucocyten in abscessen verminderen, maar de bewijzen zijn verre van

duidelijk. Antibiotica die effectief zijn in de therapie, zouden naar verwachting de migratie van leucocyten kunnen belemmeren door vermindering van de chemotactische prikkel.

4.6 Vruchtbaarheid , zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/ Contraceptie in mannen en vrouwen

Wanneer het nodig is radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd toe te dienen, dient altijd navraag naar eventuele zwangerschap te worden gedaan. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het van belang de blootstelling aan straling te beperken tot de minimale hoeveelheid die nodig is om de gewenste klinische informatie te verkrijgen. Overwogen moet worden of alternatieve methoden, waarbij geen ioniserende straling vrijkomt, in aanmerking komen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik in de zwangerschap bij de mens van met indium-111 gelabelde bloedcellen. Dierproeven hebben enige aanwijzingen voor teratogeniteit van indium opgeleverd.

Technieken met radionucliden die bij zwangeren worden toegepast, houden in dat ook de foetus aan straling wordt blootgesteld.

Bij zwangerschap dienen slechts dringend noodzakelijke onderzoeken te worden uitgevoerd, wanneer het te verwachten voordeel opweegt tegen het door de moeder en haar foetus gelopen risico.

Borstvoeding

Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder de borstvoeding heeft beëindigd en of men wel het juiste radiofarmacon heeft gekozen gezien de in de moedermelk uitgescheiden radioactiviteit.

Als de toediening van ¹¹¹In-gelabelde bloedcellen noodzakelijk wordt geacht, wordt geen onderbreking van borstvoeding aanbevolen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties voor bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn bekend voor Indium-111 gelabelde bloedcellen (ofwel de suspensie voor herinjectie van gelabelde bloedcellen):

<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i> Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Anaphylactische reacties, overgevoeligheid
---	--

Slechts enkele meldingen zijn ontvangen betreffende overgevoeligheid, blijkend uit huidreacties en gegeneraliseerde reacties, mogelijk anafylactisch van aard, na toediening van met indium-111 gelabelde bloedcellen. Verder dient er nota van te worden genomen dat de bij de celscheiding gebruikte materialen ook overgevoeligheidsreacties kunnen veroorzaken. Het is noodzakelijk dat bloedcellen, voordat ze bij de patiënt opnieuw worden geïnjecteerd, gewassen worden zodat ze vrij zijn van reagentia die sedimentatie veroorzaken (zie ook sectie 4.4).

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen.

Daar de effectieve dosis 10,8 mSv is voor gelabelde leucocyten (en 7,2 mSv voor gelabelde trombocyten) wanneer de maximaal aanbevolen activiteit van 30 MBq voor het labelen van leucocyten is toegediend (en 18,5 MBq in het geval van trombocyten) wordt verwacht dat deze bijwerkingen met een lage waarschijnlijkheid optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

In geval van abusievelijke toediening van een overdosis van met indium-111 gelabelde bloedcellen kan maar weinig ondersteunende behandeling worden gegeven, omdat de eliminatie van het radionuclide geheel van de normale fysiologische afbraak van de cellen afhankelijk is.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: radiofarmacon voor diagnostiek; opsporen van ontsteking en infectie; Indium-111 verbindingen.
ATC-Code V09H B01

In de normaliter toegediende activiteiten oefenen met indium-111 gelabelde bloedcellen geen farmacologische effecten uit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Verdeling

Indium vormt een verzadigd (1:3) complex met 8-hydroxychinoline (oxine). Dit complex is neutraal en lipofiel, waardoor het de celmembraan kan penetreren. Binnen de cel hecht indium zich stevig aan de bestanddelen van het cytoplasma; het vrijgekomen hydroxychinoline wordt door de cel afgegeven. Het wordt waarschijnlijk geacht dat bij het mechanisme van radioactieve labeling van bloedcellen met indium-111-oxine een uitwisselingsreactie betrokken is tussen de hydroxychinolinedrager en subcellulaire bestanddelen, die indium krachtiger cheleren dan hydroxychinoline. De geringe stabiliteitsconstante van het indium-oxinecomplex, die op 10^{10} geschat wordt, verleent steun aan deze theorie.

Na herinjectie volgen met indium-111 gelabelde bloedcellen de banen van de niet-

gelabelde cellen, waardoor ze visualisatie van de gebieden waar ze ophopen, mogelijk maken.

Orgaanopname

Na injectie van gelabelde leucocyten bij gezonde vrijwilligers wordt ongeveer 60% van de dosis direct door de lever, de milt, het beenmerg en andere weefsels opgenomen. Er is slechts een zeer kort voorbijgaand oponthoud in de longen. De rest vertoont een exponentiële klaring uit de bloedsomloop met een halfwaardetijd tussen 5 en 10 uur, met als gevolg een uiteindelijke opname van circa 20% in de lever, 25% in de milt, 30% in het beenmerg en 25% in andere organen.

De klaring uit totaal bloed en de biologische verdeling kunnen sterk wisselen naar gelang van de individuele ontvanger, de conditie van de ingespoten cellen en de toegepaste labeltechnieken.

Met indium-111 gelabelde leucocyten hopen zich op plaatsen van ontstekingsprocessen en abscessen op.

Met indium-111 gelabelde erythrocyten (rode bloedlichaampjes) zijn niet verzwakt en gedragen zich bij herinjectie als niet-gelabelde bloedcellen. Ze blijven binnen het vaatstelsel en verlaten het alleen als de rode bloedlichaampjes worden vernietigd of tijdens een bloeding verloren gaan. Het indium-111 is sterk aan de cellen gebonden en wordt in het normale maag-darmkanaal vrijwel niet gesecreteerd, zodat visualisatie van het vaatstelsel gedurende 72 uur mogelijk wordt. De gelabelde rode bloedlichaampjes geven de aanwezigheid en/of de plaats van een occulte maag-darmbloeding aan.

Eliminatie

Na intraveneuze injectie van met indium-111 gelabelde bloedplaatjes bij gezonde personen worden sommige ervan snel door de lever en milt opgenomen als gevolg van equilibratie met de in die organen aanwezige verzameling cellen. De overige cellen blijven gedurende een door de resterende levensduur van de bloedplaatjes bepaalde periode in de circulatie.

Ongeveer 30% van de ingespoten dosis wordt onmiddellijk in de milt verdeeld en ongeveer 10% in de lever. De restactiviteit wordt uit de bloedsomloop geklaard met een halfwaardetijd van ongeveer vier dagen en wordt in de milt (5%), de lever (20%), het beenmerg (25%) en andere weefsels (10%) verdeeld.

Normaliter blijven bloedplaatjes in het bloed ongeveer negen dagen in leven, waarna ze afhankelijk van de levensduur worden vernietigd, voornamelijk in milt en beenmerg. Uiteenlopende ziektebeelden, zoals trombocytopenie, gaan met een korte overlevingsduur gepaard.

Met Indium-111 gelabelde bloedplaatjes hopen zich ook op plaatsen van actieve trombusvorming en dreigende afstoting van een transplantaat op.

De klaring van de activiteit van zowel gelabelde leucocyten als bloedplaatjes uit lever en milt verloopt zeer traag. Daarnaast is er een zeer geringe uitscheiding van de activiteit in hetzij urine of faeces. Eliminatie uit het lichaam vindt waarschijnlijk hoofdzakelijk plaats via verval tot stabiel cadmium, maar voor de berekening van de stralingsdosimetrie wordt ervan uitgegaan dat de klaring uit het lichaam analoog is aan die van geïoniseerd indium (halfwaardetijd 70 dagen).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Met indium-111 gelabelde bloedcellen die met indium-111-oxine zijn behandeld, zijn na labeling levensvatbaar gebleven en nemen aan het normale celtransport in het lichaam deel. In met (¹¹¹In) gelabelde humane lymfocyten die met indium-111 oxine zijn behandeld, zijn enkele chromosoomafwijkingen geconstateerd.

Aangenomen wordt dat 8-hydroxychinoline na radioactieve labeling uit de gelabelde bloedcellen vrijkomt. Het 8-hydroxychinoline en het indium-111-oxine dat eventueel niet heeft gereageerd, worden vervolgens verwijderd tijdens de bewerking van de cellen vóór toediening. Niettemin zijn er studies uitgevoerd die laten zien dat er geen symptomen van toxiciteit werden waargenomen die aan de toediening zouden kunnen worden toegeschreven toen indium-111-oxine (equivalent aan 0,3 mg oxine/kg) aan ratten werd toegediend.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Indium-111-Oxinate

- Azijnzuur anhydraat, natriumactaat trihydraat, natriumchloride, zoutzuur, ferrichloride hexahydraat en water voor injecties.
- pH = 2,5-3,5.

Trisbuffer

- Trometamol, zoutzuur en water voor injecties.
- pH = 7,9-8,1

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Indium-111-oxine is een specifiek middel ter labeling van bloedcellen en in aanwezigheid van totaal bloed zal het snel met indium-111 gemerkt transferrine vormen. Bij de bereiding van radioactief te labelen bloedcellen is derhalve voorzichtigheid geboden om te zorgen voor de scheiding van ongewenste bloedcellen en andere bloedeiwitten.

Het is van belang dat al het bij de bereiding van reagentia gebruikte glaswerk grondig wordt schoongemaakt opdat het absoluut vrij is van onzuiverheden in de vorm van spoortjes metaalionen.

6.3 Houdbaarheid

Indium-111 Oxinate is houdbaar tot 1 dag na activiteitsreferentietijdstip. Het activiteitsreferentietijdstip en het einde van de houdbaarheidsstermijn staan vermeld op het etiket van de verpakking. De trisbuffer is houdbaar tot 3 jaar na de dag van fabricage.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Het product bevat geen conserveermiddel.
De opslag moet voldoen aan de nationale voorschriften met betrekking tot radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Indium-111 Oxinate wordt geleverd in een 10 ml glazen flacon (Type I, Ph.Eur), afgesloten met een broombutyl rubber stop en gefelst met een (blanco) aluminium felskap. De flacon is geplaatst in een loden afscherming.

Tris buffer wordt geleverd in een 10 ml glazen flacon (Type I, Ph.Eur), afgesloten met een broombutyl rubber stop en gefelst met een geel gekleurde aluminium felskap.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Radioactieve geneesmiddelen mogen uitsluitend worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in een daarvoor bestemde klinische omgeving. De ontvangst, opslag, het gebruik, vervoer en de afvoer vallen onder de voorschriften en/of betreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radioactieve geneesmiddelen dienen te worden bereid met inachtneming van zowel stralingsveiligheids- als farmaceutische kwaliteitseisen. Adequate aseptische voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

Als gedurende de bereiding de flacons beschadigd worden, mogen deze niet meer gebruikt worden.

Toediening moet plaatsvinden op een manier die het risico op contaminatie en externe straling voor het personeel minimaliseert. Adequate afscherming is verplicht.

Toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens omgevingsstraling of besmetting door morsen van urine, braken enz. Derhalve moeten voorzorgen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale voorschriften.

Instructies voor verwijdering van afval:

Men dient ongebruikt radioactief ¹¹¹In Oxinaat te laten vervallen totdat de radioactiviteit een dusdanig laag niveau heeft bereikt dat de stof, volgens de plaatselijke regelgeving, niet langer als radioactief wordt beschouwd. Hierna kan de stof als ongevaarlijk afval worden verwijderd. Gebruikte injectieflacons met trisbuffer kunnen als ongevaarlijk afval worden verwijderd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE340453

Afleveringswijze: geneesmiddel op medisch voorschrift

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05/2009

Datum van laatste verlenging: 02/2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023

11. STRALINGSDOSIMETRIE

De gegevens zijn ontleend aan ICRP nr. 53, International Commission on Radiological Protection, *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*, Pergamon Press, 1988 (*Annals of ICRP*, jaargang 18 (1-4), 1987).

Met Indium-111 gelabelde leucocyten:

Orgaan	Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassen e	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	3.1E-01	4.0E-01	5.9E-01	8.2E-01	1.4E+00
Blaaswand	7.2E-02	1.0E-01	1.6E-01	2.4E-01	4.1E-01
Botoppervlak	3.5E-01	5.0E-01	8.0E-01	1.4E+00	2.9E+00
Borst	9.0E-02	9.0E-02	1.5E-01	2.3E-01	3.9E-01
Maagdarmkanaal					
Maagwand	2.8E-01	3.3E-01	4.9E-01	6.8E-01	1.1E+00
Dunne darm	1.6E-01	1.9E-01	2.9E-01	4.3E-01	7.1E-01
Wand bovenste deel dikke darm	1.6E-01	1.9E-01	3.0E-01	4.7E-01	7.8E-01
Wand onderste deel dikke darm	1.3E-01	1.6E-01	2.4E-01	3.3E-01	5.4E-01
Hart	1.7E-01	2.1E-01	3.0E-01	4.3E-01	7.3E-01
Nieren	3.3E-01	3.9E-01	6.0E-01	8.7E-01	1.4E+00
Lever	7.1E-01	8.8E-01	1.3E+00	1.8E+00	3.2E+00
Longen	1.6E-01	2.1E-01	3.1E-01	4.6E-01	8.1E-01
Ovariën	1.2E-01	1.7E-01	2.4E-01	3.5E-01	5.6E-01
Pancreas	5.2E-01	6.1E-01	9.1E-01	1.3E+00	2.1E+00
Rode merg	6.9E-01	8.8E-01	1.3E+00	2.3E+00	4.5E+00
Milt	5.5E+00	7.6E+00	1.1E+01	1.7E+01	3.0E+01
Testes	4.5E-02	6.4E-02	9.9E-02	1.5E-01	2.8E-01
Schildklier	6.1E-02	9.0E-02	1.3E-01	2.1E-01	3.8E-01
Uterus	1.2E-01	1.4E-01	2.1E-01	3.0E-01	5.0E-01
Andere weefsels	1.1E-01	1.4E-01	2.0E-01	3.0E-01	5.3E-01
Effectieve dosis equivalent (mSv/MBq)	5.9E-01	7.9E-01	1.2E+00	1.8E+00	3.2E+00

Met Indium-111 gelabelde bloedplaatjes:

Orgaan	Opgenomen dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassen e	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	3.7E-01	4.7E-01	7.2E-01	1.0E+00	1.8E+00
Blaaswand	6.6E-02	9.2E-02	1.4E-01	2.2E-01	3.9E-01
Botoppervlak	2.3E-01	3.2E-01	5.1E-01	8.7E-01	1.8E+00
Borst	1.0E-01	1.1E-01	1.8E-01	2.9E-01	4.9E-01
Maagdarmkanaal					

Maagwand	3.5E-01	4.1E-01	6.0E-01	8.3E-01	1.4E+00
Dunne darm	1.4E-01	1.7E-01	2.7E-01	4.2E-01	7.4E-01
Wand bovenste deel dikke darm	1.4E-01	1.8E-01	2.9E-01	4.7E-01	8.0E-01
Wand onderste deel dikke darm	9.7E-02	1.3E-01	2.0E-01	2.9E-01	5.0E-01
Hart	3.9E-01	4.8E-01	7.1E-01	1.0E+00	1.8E+00
Nieren	4.1E-01	5.0E-01	7.6E-01	1.1E+00	1.8E+00
Lever	7.3E-01	9.1E-01	1.3E+00	1.9E+00	3.4E+00
Longen	2.8E-01	3.6E-01	5.5E-01	8.5E-01	1.5E+00
Ovariën	9.8E-02	1.3E-01	2.0E-01	3.1E-01	5.3E-01
Pancreas	6.6E-01	7.5E-01	1.1E+00	1.6E+00	2.6E+00
Rode merg	3.6E-01	4.6E-01	6.8E-01	1.1E+00	2.1E+00
Milt	7.5E+00	1.0E+01	1.5E+01	2.3E+01	4.1E+01
Testes	4.3E-02	6.0E-02	9.1E-02	1.4E-01	2.7E-01
Schildklier	8.1E-02	1.1E-01	1.8E-01	2.9E-01	5.4E-01
Uterus	9.5E-02	1.2E-01	1.8E-01	2.8E-01	4.9E-01
Andere weefsels	1.2E-01	1.4E-01	2.1E-01	3.1E-01	5.6E-01
Effectieve dosis equivalent (mSv/MBq)	7.0E-01	9.3E-01	1.4E+00	2.1E+00	3.7E+00

ICRP 80 geeft 0,36 mSv/MBq als effectieve dosis voor volwassenen betreffende Indium-111 gelabelde leukocyten. De effectieve dosis ten gevolge van een toegediende activiteit van 30 MBq met indium-111 gelabelde leukocyten bedraagt in dat geval 10,8 mSv.

Verder geeft ICRP 80 0,39 mSv/MBq als effectieve dosis voor volwassenen betreffende Indium-111 gelabelde bloedplaatjes. De effectieve dosis ten gevolge van een toegediende activiteit van 18,5 MBq met indium-111 gelabelde bloedplaatjes bedraagt in dat geval 7,2 mSv.

Deze effectieve doses liggen in dezelfde orde van grootte als die ten gevolge van sommige veel uitgevoerde radiografische onderzoeken.

Toediening van 3 MBq met Indium-111 gelabelde leukocyten aan zeer jonge kinderen (tot één jaar) resulteert in een door de milt geabsorbeerde dosis van 90 mGy en een EDE van 9,6 mSv. Zo resulteert toediening van 1,85 MBq met Indium-111 gelabelde bloedplaatjes in een door de milt geabsorbeerde dosis van 76 mGy en een EDE van 6,8 mSv.

In ICRP nr. 53 zijn geen gegevens beschikbaar over de stralingsdosimetrie voor met Indium 111 gelabelde erythrocyten. De EDE werd wel als volgt berekend :

	Volwassene	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Effectieve dosis equivalent (mSv/MBq):	4.0E-01	4.0E-01	7.0E-01	1.1E+00	2.0E+00

Het EDE ten gevolge van een toegediende activiteit van 18,5 MBq met indium-111 gelabelde erythrocyten bedraagt 7,4 mSv.

12 INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOAKTIEVE GENEESMIDDELEN

Instructies voor het labelen van bloedcellen

HET LABELEN VAN LEUCOCYTEN

- 1 In een 50 ml spuit
 - 4,5 ml ACD
 - 30 ml bloed
 - 3 ml hydroxyethylzetmeel
- 2 Meng rustig, laat het gedurende 45-60 minuten staan op de plunger.
- 3 Plaats het met bloedplaatjes verrijkte plasma (PLRP= platelet rich plasma) via een butterfly systeem in steriele flacons/tubes. Vermijd contaminatie met erythrocyten.
- 4 Centrifugeer het PLRP gedurende 5-10 minuten bij 130-170 g
- 5 Verwijder al het bovenstaande plasma en plaats dit in steriele flacons/tubes.
- 6 Resuspendeer de celpellet in 2 ml (phosphate buffer solution of fysiologische zoutoplossing).
- 7 Centrifugeer het bovenstaande plasma gedurende 10 minuten bij 1000 g.
- 8 Plaats het bovenstaande plasma in een steriele flacon.
- 9 Voeg 0,4 ml trisbuffer toe aan 1 ml indium oxinaat. Aanbevolen wordt om de trisbuffer toe te voegen net voor het preparaat wordt toegevoegd aan de bloedcellen om adsorptie aan de glazen flacon en injectiespuit te voorkomen.
- 10 Laat 4-37 MBq indium oxinaat gedurende 15 minuten incuberen met de celsuspensie.
- 11 Zuur het plasma aan tot pH 6,5 (0,8 ml ACD (Acid Citrate Dextrose) per 10 ml plasma).
- 12 Voeg 5 ml ACD plasma toe aan gelabelde celsuspensie.
- 13 Centrifugeer dit gedurende 5 minuten bij 170 g, bewaar het bovenstaande plasma om de activiteit te meten (=A).
- 14 Resuspendeer in 2-5 ml ACD plasma en meet de activiteit (=B).
- 15 Bereken het labelingspercentage (=B/A+B).

Thrombocyten labeling:

- 42,5 ml bloed wordt verzameld in 7,5 ml ACD en gedurende 15 minuten gecentrifugeerd bij 200 g. Het bovenstaande met bloedplaatjes verrijkt plasma (PLRP) wordt met een injectiespuit verzameld en aangezuurd met ACD, 0,1 ml per ml PLRP. Het PLRP wordt gecentrifugeerd bij 640 g.
- Na verwijdering van het bovenstaande bloedplaatjes verarmd plasma (PPP = platelet poor plasma), wordt de pellet geresuspendeerd in 3 ml fysiologisch zoutoplossing.
- Voeg 0,4 ml trisbuffer toe aan 1 ml indium oxinaat. Aanbevolen wordt om de trisbuffer toe te voegen net voor het preparaat wordt toegevoegd aan de bloedcellen om adsorptie aan de glazen flacon en injectiespuit te voorkomen. Label de trombocytensuspensie met 4-37 MBq ¹¹¹In oxinaat. Laat dit gedurende 20 minuten incuberen bij kamertemperatuur. Wanneer de incubatie voltooid is, wordt 5 ml PPP toegevoegd en wordt de radioactiviteit gemeten.
- Vrij (ongebonden) indium wordt verwijderd (als bovenstaand) door centrifugereren bij 1000 g gedurende 15 minuten. De trombocyten worden geresuspendeerd in 3 ml PPP.
- Extra PPP wordt toegevoegd tot een volume van 5 ml en de radioactiviteit wordt gemeten voor de berekening van het labelingsrendement. De suspensie is nu klaar voor injectie.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Indium (^{111}In) Oxinate Curium 37 MBq/ml, précurseur radiopharmaceutique.

(numéro du catalogue Curium Netherlands: DRN 4908)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorure d'indium (^{111}In)	37 MBq
Oxine	0,025 mg

Propriétés physiques de l'In-111:

L'indium-111 est un isotope cyclotronique se désintégrant en cadmium stable, avec un temps de demi-vie de 2,83 jours.

Propriétés d'irradiation:

Rayons γ	172 keV (90% valeur prédictive)
Rayons γ	247 keV (94% valeur prédictive)
Rayons x	23 - 26 keV

Pureté radionucléidique :

$^{111}\text{In} \geq 99\%$, autres substances produisant des rayons $\gamma \leq 0,1\%$.

$^{114\text{m}}\text{In}$: max. 500 Bq par 1 MBq d' ^{111}In , à la date/temps de référence pour l'activité.

Temps de demi-vie de l' $^{114\text{m}}\text{In}$: 49,51 jours.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Précurseur radiopharmaceutique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

L'indium-111 oxine est utilisé pour le marquage radioactif in vitro de cellules sanguines isolées, qui sont ensuite administrées par voie intraveineuse à des fins d'investigations divergentes utilisant les procédures indiquées d'imagerie / comptage.

Les investigations pour lesquelles des cellules sanguines marquées à l'indium-111 sont utilisées:

Scintigraphie aux leucocytes ou granulocytes marqués à l'indium-111: localisation des sites inflammatoires ou d'abcès, notamment abdominaux; en complément d'autres techniques d'imagerie: par exemple détermination de la situation d'un foyer infectieux local, comme dans le cas d'un abcès abdominal, confirmation d'infection osseuse sur prothèse, investigation d'une fièvre d'origine inconnue et évaluation d'une inflammation non liée

à une infection, comme certaines maladies inflammatoires intestinales. Dans les parties du squelette qui contiennent de la moelle rouge, une ostéomyélite peut se présenter comme une zone de moindre absorption de leucocytes marqués à l'indium-111. Une fixation pulmonaire diffuse ou localisée de leucocytes marqués à l'indium-111 doit toujours être interprétée avec précaution, et peut être due à une localisation marginale physiologique.

- Plaquettes marqués à l'indium-111 (thrombocytes): détermination de la durée de vie des plaquettes et de leur biodistribution, en particulier dans la rate et le foie en cas de thrombocytopenie, de thromboses artérielles ou vasculaires, d'anévrismes, de rejets de greffes rénales ou pancréatiques par exemple.
- ♦ Erythrocytes marqués à l'indium-111: diagnostic et localisation d'une hémorragie digestive occulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le flacon contient une solution stérile, isotonique pour le marquage radioactif in vitro de cellules sanguines, qui seront ensuite administrées par voie intraveineuse.

Posologie

Leucocytes ou granulocytes marqués à l'indium -111

L'activité recommandée chez l'adulte et la personne âgée est comprise entre 7,4 et 30 MBq, administrée au cours d'une injection intraveineuse.

Il est possible de détecter des foyers de fixation des leucocytes marqués à l'indium-111 sur des images réalisées entre 3 à 6 heures après l'administration. Cependant le contraste des lésions inflammatoires est beaucoup plus marqué sur les scintigraphies réalisées 24 heures après l'injection.

Plaquettes marquées à l'indium-111

L'activité recommandée pour l'adulte et le sujet âgé est comprise entre 1,85 et 3,7 MBq pour les études de la durée de vie des plaquettes et de 3,7 à 18,5 MBq pour les études de distribution plaquettaire. Dans les deux cas, les plaquettes marquées sont administrées par voie intraveineuse.

Dans les études de la durée de vie des plaquettes, le nombre et la chronologie des prélèvements sont fonction de l'indication de l'examen et de la durée de vie moyenne des plaquettes. Il est conseillé que les prélèvements soient réalisés au moins 20 minutes, deux, trois et quatre heures après l'injection, puis chaque jour durant 10 jours au maximum.

Les scintigraphies permettant de détecter la fixation de plaquettes marquées sont habituellement commencées deux à six heures après leur administration. Il est recommandé que les images soient effectuées séquentiellement jusqu'à 48 à 72 heures après l'injection.

Erythrocytes marquées à l'indium-111

L'activité recommandée pour l'adulte et le sujet âgé est comprise entre 3,7 - 18,5 MBq par injection intraveineuse.

Population pédiatrique

L'activité administrée chez l'enfant peut être calculée à partir de l'activité administrée chez l'adulte en ajustant en fonction du poids, de la surface corporelle ou de l'âge de l'enfant. Pour les nouveau-nés et les bébés n'ayant pas un an, la taille de l'organe cible par rapport à l'organisme doit également être prise en compte.

Chez le très jeune enfant (jusqu'à un an), l'activité minimale pour obtenir des images de qualité suffisante correspond à 10 % de l'activité adulte (voir section 11).

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse après marquage in vitro de cellules sanguines.

Pour des instructions sur la préparation du médicament avant administration, voir rubrique 12.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du médicament doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être entrepris, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des tubes trachéaux et des respirateurs.

Le contenu du flacon de solution d'oxine indienne (^{111}In), précurseur radiopharmaceutique, n'est fourni que pour le marquage radioactif in vitro des éléments figurés du sang, et ne peut être administré directement au patient.

Les matériaux utilisés pour la séparation des cellules peuvent provoquer une hypersensibilité. Il est essentiel que les cellules sanguines, avant qu'elles ne soient réinjectées dans le patient, soient lavées afin qu'elles soient exemptes de résidus des réactifs qui sont utilisés pour la sédimentation.

Les références bibliographiques relatives à des utilisations cliniques de cellules sanguines marquées à l'indium-111 font état principalement de l'utilisation des cellules sanguines autologues: de toute évidence, il y a un risque potentiel associé avec l'administration de cellules de donneur.

Justification individuelle du rapport bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique recherchée.

Population pédiatrique

Pour plus d'informations sur l'utilisation chez les patients pédiatriques, voir rubrique 4.2.

Une attention particulière doit être portée à l'indication de l'examen puisque la dose efficace par MBq est plus élevée que chez les adultes (voir rubrique 11).

Précautions spécifiques

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il a été rapporté que les corticostéroïdes et les antibiotiques diminuaient la fixation des leucocytes marqués à l'indium-111 dans les abcès mais cette constatation est loin d'être démontrée. Les antibiotiques ayant une action thérapeutique pourraient altérer la migration des leucocytes par diminution du stimulus chimiotactique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/ Contraception chez l'homme et la femme

Lorsque l'administration de médicaments radiopharmaceutiques est envisagée chez une femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la patiente est ou non enceinte. Tout retard de règles doit laisser supposer la possibilité d'une grossesse jusqu'à preuve du contraire.

Dans le doute, il est important que l'exposition aux radiations soit réduite au minimum pour obtenir les informations cliniques souhaitées. D'autres techniques n'impliquant pas l'emploi des radiations ionisantes doivent être envisagées.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible quant à l'utilisation des cellules sanguines marquées à l'indium-111, chez la femme enceinte. Il semble d'après les études chez l'animal que l'indium ait un effet tératogène. Les procédures à base de radionucléides menées chez les femmes enceintes exposent également le fœtus à une dose de radiation.

Par conséquent, les examens ne devront être pratiqués en cours de grossesse que s'ils sont essentiels et si les bénéfices attendus dépassent largement les risques encourus par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une mère qui allaite, il faut évaluer si le traitement ne peut pas être raisonnablement postposé jusqu'à ce que la mère ait fini d'allaiter, et si on a choisi le meilleur produit radiopharmaceutique, en prenant en considération l'excrétion de l'activité dans le lait maternel.

Si l'administration des cellules sanguines marquées à l'indium-111 est indispensable il n'est pas recommandé d'interrompre l'allaitement suite à l'administration.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont classés en fonction de leur fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables suivants sont décrits suite à l'injection de globules rouges marqués à l'indium-111 (i.e, la suspension de globules rouges marqués réinjectée).

<i>Affections du système immunitaire</i> Fréquence indéterminée (ne peut être déterminé sur base des données disponibles)	réactions anaphylactiques, hypersensibilité
---	---

Très peu de réactions d'hypersensibilité cutanées ou généralisées, probablement de nature anaphylactique, ont été rapportées après l'administration de cellules sanguines marquées à l'indium-111. Il faut noter également que les matériaux utilisés dans la séparation cellulaire peuvent causer des réactions d'hypersensibilité. Il est essentiel que les cellules soient lavées et exemptes d'agent de sédimentation avant de les réinjecter au patient (voir également rubrique 4.4.)

L'exposition aux rayonnements ionisants peut induire des cancers ou provoquer le développement de déficiences héréditaires.

La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 30 MBq lors du marquage des leucocytes (de 18,5 MBq lors du marquage des plaquettes) est de 10,8 mSv (de 7,2 mSv lors des plaquettes marquées), la probabilité de survenue de ces événements indésirables est jugée faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits

de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES ; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage accidentel des cellules sanguines marquées à l'indium-111, l'arsenal thérapeutique est très limité car l'élimination du radionucléide est fonction de la destruction physiologique normale des cellules marquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, détection d'infection et d'inflammation; composants d'Indium-111.

Code ATC: V09H B01.

Les activités administrées normalement semblent, pour ce qui est des cellules sanguines marquées à l'indium-111, n'avoir en général aucun effet pharmacologique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

L'indium forme un complexe saturé (1:3) avec la 8-hydroxyquinoléine (oxine): le complexe est neutre et liposoluble, ce qui lui permet de traverser la membrane cellulaire. A l'intérieur de la cellule, l'indium se fixe solidement aux composants du cytoplasme, l'hydroxyquinoléine étant relarguée par la cellule. Il est probable que le mécanisme des cellules marquées avec l'oxinate d'indium-111 implique une réaction d'échange entre le porteur l'hydroxyquinoléine et les composants cellulaires qui chélatent l'indium plus fortement que l'hydroxyquinoléine. La constante de stabilité faible du complexe d'oxine indienne, approximativement estimée à 10^{10} , soutient cette théorie.

Les cellules sanguines marquées à l'indium-111, lorsqu'elles sont ré-injectées, suivent le cycle des cellules non marquées et permettent ainsi de visualiser leur accumulation.

Fixation aux organes

Après injection de leucocytes marqués chez le volontaire sain, environ 60 % de la dose est fixée immédiatement par le foie, la rate, la moelle osseuse et les autres tissus. Il n'existe qu'une très faible fixation pulmonaire. L'activité circulante est éliminée de façon exponentielle à partir du sang circulant, avec une période comprise entre 5 et 10 heures et une fixation finale d'environ 20 % dans le foie, 25 % dans la rate, 30 % dans la moelle osseuse et 25 % dans les autres organes.

La clairance sanguine et la biodistribution peuvent varier considérablement en fonction de l'individu, selon la condition des cellules injectées et les techniques de marquage utilisées.

Les leucocytes marqués à l'indium-111 s'accumuleront dans les sites inflammatoires et les abcès.

Les érythrocytes ou globules rouges marqués à l'indium-111 sont robustes et après ré-injection se comportent comme des cellules non marquées. Ils restent dans le système vasculaire et ne le quittent que par hémolyse ou hémorragie. L'indium-111 est lié fortement aux cellules et n'est pas relargué dans les sécrétions gastro-intestinales dans l'intestin, permettant ainsi la visualisation du système vasculaire jusqu'à plus de 72 heures. Les globules rouges marqués permettent de mettre en évidence et/ou de localiser les hémorragies digestives occultes.

Elimination

Après l'injection intraveineuse de plaquettes marquées à l'indium-111 chez le sujet sain, quelques unes sont rapidement captées par le foie et la rate, en équilibre avec le compartiment cellulaire de réserve de ces organes. Les autres cellules restent en circulation pendant leur durée de vie.

Approximativement 30 % de l'activité injectée est immédiatement retrouvée dans la rate et environ 10 % dans le foie. L'activité restante est éliminée dans la circulation avec une période de 4 jours et se

distribuée dans la rate (5 %), le foie (20 %), la moelle osseuse (25 %) et les autres tissus (10 %). Les plaquettes survivent normalement dans le sang pendant environ 9 jours et sont alors détruites en fonction de leur âge, principalement dans la rate et la moelle osseuse.

Des durées de vie courtes sont associées à des états pathologiques tels qu'une thrombocytopénie.

Les plaquettes marquées à l'indium-111 s'accumulent aussi aux sites de formation de thrombus dans les greffes en rejet aigu.

L'activité des plaquettes et des leucocytes marqués dans le foie et la rate est éliminée très lentement. De plus, il n'existe qu'une très faible élimination d'activité urinaire ou fécale. Il est probable que l'élimination à partir de l'organisme soit principalement due à une décroissance physique en cadmium stable, cependant pour les calculs de dosimétrie, la clairance de l'organisme est considérée comme analogue à celle de l'ion indium (période de 70 jours).

5.3 Données de sécurité préclinique

Il est généralement admis que, après marquage radioactif, de la 8-hydroxyquinoline est libérée des cellules sanguines marquées. La 8-hydroxyquinoline et l'indium-111-oxine qui n'a éventuellement pas réagi, sont par la suite éliminés lors de la manipulation des cellules avant administration. Néanmoins, les études réalisées ne montrent pas de signe de toxicité lorsque l'oxinate d'indium-111 (équivalent à 0,3 mg d'oxine/kg) est administré à des rats.

Les cellules sanguines marquées à l'indium-111, préparées avec l'oxinate d'indium-111, restent viables après marquage et se distribuent comme les cellules normales de l'organisme. Quelques aberrations chromosomiques ont été signalées dans les lymphocytes humains marqués à l'indium-111 par l'oxinate d'indium-111.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Indium-111-Oxinate

- Acide acétique anhydre, acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, acide chlorhydrique, chlorure de fer hexahydraté et eau pour préparations injectables.
- pH = 2,5-3,5.

Tampon tris

- Trométamole, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.
- pH = 7,9-8,1

6.2 Incompatibilités

L'oxinate d'indium-111 est un agent de marquage non spécifique des cellules sanguines; en présence de sang total, il se formera rapidement de la transferrine marquée à l'indium-111. Il est donc nécessaire d'être soigneux dans la préparation des éléments figurés du sang qui doivent être marqués isolément après la séparation des cellules sanguines non nécessaires et des autres protéines sanguines. Il est important que toute la verrerie utilisée soit méticuleusement nettoyée pour la préparation des réactifs, afin d'éviter l'introduction d'impuretés ioniques métalliques à l'état de traces.

6.3 Durée de conservation

L'oxinate d'indium-111 se conserve 1 jour après à la date/temps de calibration.

Le temps de calibration ainsi que la date et l'heure de péremption sont indiqués sur l'étiquetage.

Tampon TRIS: trois ans après la date de fabrication.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Le produit ne contient pas de conservateur.

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'oxinate d'indium-111: flacon en verre (Ph Eur, type I) de 10 ml fermé par un bouchon en bromobutyle et scellé par une capsule (incolora) d'aluminium, est livré dans un blindage de plomb.

Tampon Tris : flacon en verre de 10 ml (Ph Eur, type I) fermé par un bouchon en bromobutyle et scellé par une capsule jaune d'aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation et autres instructions

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans les services agréés. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées des autorités locales compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Si l'intégrité des flacons est compromise lors de la préparation du produit, ceux-ci ne doivent pas être utilisés.

Des procédures d'administration du produit doivent être mises en place afin de minimiser le risque de contamination du produit et d'irradiation du personnel. Un blindage adapté est indispensable.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, ... Par conséquent, il faut prendre les mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Instructions pour l'élimination des déchets :

L'oxinate d'indium-111 non utilisé doit être stockés pour décroissance jusqu'à un niveau d'activité tel que, selon les réglementations nationales, le produit ne soit plus considéré comme radioactif. Il peut alors être éliminé avec les déchets ordinaires. Les flacons de tampon TRIS inutilisés peuvent être éliminés comme des déchets ordinaires.

L'élimination des déchets doit se faire en accord avec les réglementations nationales et internationales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Malines

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE340453

Délivrance : sur prescription médicale

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05/2009

Date de dernier renouvellement : 02/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2023

11. DOSIMETRIE

Les données sont extraites des CIPR 53 (Commission Internationale pour la Protection Radiologie) *Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals*, Pergamon Press, 1988 (*Annals of ICRP*, année 18 (1-4), 1987).

Leucocytes marqués à l'indium-111:

Organe	DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénale	3.1E-01	4.0E-01	5.9E-01	8.2E-01	1.4E+00
Paroi vésicale	7.2E-02	1.0E-01	1.6E-01	2.4E-01	4.1E-01
Surfaces osseuses	3.5E-01	5.0E-01	8.0E-01	1.4E+00	2.9E+00
Seins	9.0E-02	9.0E-02	1.5E-01	2.3E-01	3.9E-01
Tractus gastro-intestinal					
Paroi gastrique	2.8E-01	3.3E-01	4.9E-01	6.8E-01	1.1E+00
Intestin grêle	1.6E-01	1.9E-01	2.9E-01	4.3E-01	7.1E-01
Paroi supérieure	1.6E-01	1.9E-01	3.0E-01	4.7E-01	7.8E-01
Paroi inférieure	1.3E-01	1.6E-01	2.4E-01	3.3E-01	5.4E-01
Cœur	1.7E-01	2.1E-01	3.0E-01	4.3E-01	7.3E-01
Reins	3.3E-01	3.9E-01	6.0E-01	8.7E-01	1.4E+00
Foie	7.1E-01	8.8E-01	1.3E+00	1.8E+00	3.2E+00
Poumons	1.6E-01	2.1E-01	3.1E-01	4.6E-01	8.1E-01
Ovaires	1.2E-01	1.7E-01	2.4E-01	3.5E-01	5.6E-01
Pancréas	5.2E-01	6.1E-01	9.1E-01	1.3E+00	2.1E+00
Moelle osseuse	6.9E-01	8.8E-01	1.3E+00	2.3E+00	4.5E+00
Rate	5.5E+00	7.6E+00	1.1E+01	1.7E+01	3.0E+01
Testicules	4.5E-02	6.4E-02	9.9E-02	1.5E-01	2.8E-01
Thyroïde	6.1E-02	9.0E-02	1.3E-01	2.1E-01	3.8E-01
Utérus	1.2E-01	1.4E-01	2.1E-01	3.0E-01	5.0E-01
Autres tissus	1.1E-01	1.4E-01	2.0E-01	3.0E-01	5.3E-01
Equivalent de la dose efficace (mSv/MBq)	5.9E-01	7.9E-01	1.2E+00	1.8E+00	3.2E+00

Plaquettes marquées à l'indium-111:

Organe	DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénale	3.7E-01	4.7E-01	7.2E-01	1.0E+00	1.8E+00
Paroi vésicale	6.6E-02	9.2E-02	1.4E-01	2.2E-01	3.9E-01

Surfaces osseuses	2.3E-01	3.2E-01	5.1E-01	8.7E-01	1.8E+00
Seins	1.0E-01	1.1E-01	1.8E-01	2.9E-01	4.9E-01
Tractus gastro-intestinal					
Paroi gastrique	3.5E-01	4.1E-01	6.0E-01	8.3E-01	1.4E+00
Intestin grêle	1.4E-01	1.7E-01	2.7E-01	4.2E-01	7.4E-01
Paroi supérieure	1.4E-01	1.8E-01	2.9E-01	4.7E-01	8.0E-01
Paroi inférieure	9.7E-02	1.3E-01	2.0E-01	2.9E-01	5.0E-01
Cœur	3.9E-01	4.8E-01	7.1E-01	1.0E+00	1.8E+00
Reins	4.1E-01	5.0E-01	7.6E-01	1.1E+00	1.8E+00
Foie	7.3E-01	9.1E-01	1.3E+00	1.9E+00	3.4E+00
Poumons	2.8E-01	3.6E-01	5.5E-01	8.5E-01	1.5E+00
Ovaires	9.8E-02	1.3E-01	2.0E-01	3.1E-01	5.3E-01
Pancréas	6.6E-01	7.5E-01	1.1E+00	1.6E+00	2.6E+00
Moelle osseuse	3.6E-01	4.6E-01	6.8E-01	1.1E+00	2.1E+00
Rate	7.5E+00	1.0E+01	1.5E+01	2.3E+01	4.1E+01
Testicules	4.3E-02	6.0E-02	9.1E-02	1.4E-01	2.7E-01
Thyroïde	8.1E-02	1.1E-01	1.8E-01	2.9E-01	5.4E-01
Utérus	9.5E-02	1.2E-01	1.8E-01	2.8E-01	4.9E-01
Autres tissus	1.2E-01	1.4E-01	2.1E-01	3.1E-01	5.6E-01
Equivalent de la dose efficace (mSv/MBq)	7.0E-01	9.3E-01	1.4E+00	2.1E+00	3.7E+00

Selon la CIPR 80, la dose efficace résultant de l'administration chez l'adulte de leucocytes marqués à l'indium-111 est de 0,36 mSv/MBq. La dose efficace résultant de l'administration de 30 MBq de leucocytes marqués à l'indium-111 est de 10,8 mSv.

Selon la CIPR 80, la dose efficace résultant de l'administration chez l'adulte de plaquettes marquées à l'indium-111 est de 0,39 mSv/MBq. La dose efficace résultant de l'administration de 18,5 MBq de plaquettes marquées à l'indium-111 est de 7,2 mSv.

Ces doses efficaces restent dans les mêmes limites de celles résultant d'examen radiographiques réalisés en routine.

L'administration d'une activité de 3 MBq de leucocytes marqués à l'indium-111 à de très jeunes enfants (jusqu'à 1 an) entraîne une dose absorbée par la rate de 90 mGy et une dose efficace de 9,6 mSv. L'administration de 1,85 MBq de plaquettes marquées à l'indium-111 entraîne également une dose absorbée par la rate de 76 mGy et une dose efficace de 6,8 mSv.

Il n'y a aucune donnée disponible dans les CIPR 53 concernant la dosimétrie des érythrocytes marqués à l'indium-111; la dose efficace suivante a été calculée :

	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Equivalent de la dose efficace (mSv/MBq)	4.0E-01	4.0E-01	7.0E-01	1.1E+00	2.0E+00

La dose efficace résultant d'une administration d'activité de 18,5 MBq d'érythrocytes marqués à l'indium-111 est de 7,4 mSv.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Instructions pour le marquage de cellules sanguines

MARQUAGE DES LEUCOCYTES:

- 1 Dans une seringue de 50 ml
 - 4,5 ml d'ACD
 - 30 ml de sang
 - 3 ml d'hydroxyéthyl amidon
- 2 Mélanger calmement, laisser reposer 45-60 minutes sur le plunger.
- 3 Introduire le plasma enrichi en plaquettes (PLRP= platelet rich plasma), à l'aide d'un système butterfly, dans des flacons/tubes stériles. Eviter la contamination avec des érythrocytes.
- 4 Centrifuger le PLRP pendant 5-10 minutes à 130-170 g
- 5 Eliminer tout le plasma surnageant et le mettre dans flacons/tubes stériles.
- 6 Remettre en suspension le pellet de cellules dans 2 ml (solution tampon de phosphate ou solution saline physiologiques).
- 7 Centrifuger le plasma surnageant pendant 10 minutes à 1000 g.
- 8 Mettre le plasma surnageant dans un flacon stérile.
- 9 Ajouter 0,4 ml de tampon tris à 1 ml d'oxinate d'indium. Il est recommandé d'ajouter la solution de tampon Tris juste avant l'étape de marquage des cellules sanguines afin d'éviter toute risque d'adsorption sur les parois du flacon ou de la seringue.
- 10 Laisser incuber 4-37 MBq d'oxinate d'indium pendant 15 minutes avec la suspension cellulaire.
- 11 Acidifier le plasma jusqu'à un pH 6,5 (0,8 ml d'ACD (acide citrate dextrose) par 10 ml de plasma).
- 12 Ajouter 5 ml de plasma ACD plasma à la suspension cellulaire marquée.
- 13 Centrifuger ceci pendant 5 minutes à 170 g, conserver le plasma surnageant pour mesurer l'activité (=A).
- 14 Remettre en suspension dans 2-5 ml de plasma ACD et mesurer l'activité (=B).
- 15 Calculer le pourcentage de marquage (=B/A+B).

MARQUAGE DES THROMBOCYTES:

- Récolter 42,5 ml de sang dans 7,5 ml d'ACD et centrifuger pendant 15 minutes à 200 g. Récolter le plasma surnageant enrichi en plaquettes (PLRP) avec une seringue et l'acidifier avec de l'ACD, 0,1 ml par ml de PLRP. Le PLRP est centrifugé à 640 g.
- Après élimination du plasma surnageant pauvre en plaquettes (PPP = platelet poor plasma), remettre le pellet en suspension dans 3 ml de solution saline physiologique.
- Ajouter 0,4 ml de tampon tris à 1 ml d'oxinate d'indium. Il est recommandé d'ajouter la solution de tampon Tris juste avant l'étape de marquage des cellules sanguines afin d'éviter toute risque d'adsorption sur les parois du flacon ou de la seringue. Marquer la suspension de thrombocytes avec 4-37 MBq d'oxinate d'indium-111. Laisser ceci incuber pendant 20 minutes à température ambiante. Lorsque l'incubation est terminée, ajouter 5 ml de PPP et mesurer la radioactivité.
- Eliminer l'indium libre (non lié) (voir ci-dessus) par centrifugation à 1000 g pendant 15 minutes. Les thrombocytes sont remis en suspension dans 3 ml de PPP.
- Ajouter un complément de PPP jusqu'à un volume de 5 ml et mesurer la radioactivité pour le calcul du rendement de marquage. La suspension est maintenant prête à être injectée.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indium-(¹¹¹In) Oxinate Curium 37 MBq/ml Markerzubereitung

(Curium Netherlands Katalognummer: DRN 4908)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Indium-¹¹¹In-Chlorid 37 MBq
Oxin 0,025 mg

Physikalische Eigenschaften von Indium-111:

Indium-111 ist ein Zyklotronisotop, das mit einer Halbwertszeit von 2,83 Tagen zu stabilem Cadmium zerfällt.

Strahlungseigenschaften

γ-Strahlung 172 keV (90% Vorkommen)
γ-Strahlung 247 keV (94% Vorkommen)
Röntgenstrahlung 23-26 keV

Radionuklidreinheit

¹¹¹In ≥ 99 %, andere γ-emittierende Nuklide ≤ 0,1%.
^{114m}In: max. 500 Bq pro 1 MBq ¹¹¹In zum Kalibrationszeitpunkt.
Halbwertszeit von ^{114m}In: 49,51 Tage

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Markerzubereitung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Indium-(111In)-Oxinat wird zur radioaktiven in-vitro-Markierung isolierter Blutzellen verwendet, die danach für unterschiedliche Untersuchungszwecke unter Anwendung von geeigneten Bildgebungs-/Zählverfahren intravenös verabreicht werden.

Untersuchungen, bei denen Indium-111 markierte Blutzellen verwendet werden, umfassen:

- Mit Indium-111 markierte Leukozyten oder Granulozyten: Untersuchung zur Feststellung der Anwesenheit bzw. Lokalisation von Entzündungsprozessen und Abszessen zusammen mit anderen Techniken der bildlichen Darstellung, beispielsweise wie die Lokalisation eines lokalen Infektionsherdes wie im Falle eines Abdominalabszesses, Nachweis einer Knocheninfektion nach Einsetzen einer Prothese, Untersuchung nach Febris e causa ignota und

Beurteilung von Entzündungen, die nicht mit einer Infektion einhergehen wie entzündliche Darmerkrankungen. In Skelettbereichen, die rotes Knochenmark enthalten, kann Osteomyelitis an Orten verminderter Aufnahme von Indium-111 markierten Leukozyten auftreten. Diffuse oder lokale Aufnahme von mit Indium-111 markierten Leukozyten in den Lungen ist mit Vorsicht zu beurteilen, denn diese kann die Folge einer physiologisch marginalen Lokalisierung sein.

- Mit Indium-111 markierte Blutplättchen (Thrombozyten): Bestimmung der Überlebenszeit und der biologischen Verteilung der Blutplättchen, insbesondere die Aufnahme in Milz und Leber im Falle einer Thrombozytopenie, arterieller oder venöser Thrombose, Aneurysmen und Entzündungsherden bei Abstoßung von Transplantaten, z.B. von Niere und Pankreas.
- Mit Indium-111 markierte Erythrozyten: Untersuchung des Vorliegens bzw. der Lokalisation einer Magendarmblutung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Das Durchstechflasche enthält eine sterile, isotope Lösung für die radioaktive in-vitro-Markierung von Blutzellen, die anschließend intravenös verabreicht werden.

Dosierung

Mit Indium-111 markierte Leukozyten oder Granulozyten

Die empfohlene Aktivität für Erwachsene und ältere Patienten beträgt 7,4-30 MBq durch intravenöse Verabreichung.

Eine Szintigraphie zur Aufspürung lokaler Ansammlung von Indium-111 markierten Leukozyten ist 3-6 Stunden nach der Verabreichung sinnvoll. Die relative Ansammlung in Entzündungsläsionen ist bei einer Szintigraphie 24 Stunden nach der Injektion allerdings sehr viel ausgeprägter.

Mit Indium-111 markierte Blutplättchen (Thrombozyten)

Die empfohlene Aktivität für Erwachsene und ältere Patienten beträgt 1,85-3,7 MBq zur Untersuchung der Überlebenszeit der Blutplättchen und 3,7-18,5 MBq zur Untersuchung der Verteilung der Blutplättchen. In den beiden Fällen werden die markierten Blutplättchen intravenös verabreicht.

Bei der Untersuchung der Überlebenszeit der Blutplättchen hängen der Zeitpunkt der Probeentnahme und die Zahl der Proben vom Ziel der Untersuchung und von der erwarteten durchschnittlichen Überlebenszeit ab.

Es wird empfohlen, die Proben zumindest zu den Zeitpunkten 20 Minuten bzw. 2, 3 und 4 Stunden nach der Injektion zu entnehmen und danach täglich über einen Zeitraum von bis zu maximal zehn Tagen.

Szintigraphien zur Aufspürung der Ablagerung markierter Blutplättchen können 2-6 Stunden nach der Verabreichung durchgeführt werden. Es wird empfohlen, eine serielle Bilddarstellung bis 48 oder 72 Stunden nach Injektion durchzuführen.

Mit Indium-111 markierte Erythrozyten

Die empfohlene Aktivität für Erwachsene und ältere Patienten beträgt 3,7-18,5 MBq mittels intravenöse Verabreichung.

Kinder und Jugendliche

Die an Kinder zu verabreichende Aktivität lässt sich annähernd durch Anpassung an Gewicht, Körperoberfläche oder Alter von Erwachsenen berechnen. Für Neugeborene und Kinder im Alter bis zu etwa einem Jahr ist ferner der Größe des Zielorgans in Relation zum ganzen Körper zu berücksichtigen.

Bei sehr jungen Kindern (bis ein Jahr) wird zur Erzielung einer bildlichen Darstellung genügender Qualität eine Dosis von mindestens 10 % der für Erwachsene empfohlenen Dosis empfohlen (siehe

Abschnitt 11).

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach in-vitro-Markierung von Blutzellen.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 12.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzial für Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Beim Auftreten von Überempfindlichkeits- und anaphylaktischen Reaktionen ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und, sofern notwendig, eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen entsprechende Arzneimittel und Ausstattung (wie z. B. Trachealtubus und Beatmungsgerät) unmittelbar verfügbar sein.

Der Inhalt der Durchstechflasche mit Indium-111-Oxinate, Markerzubereitung, ist ausschließlich zur Anwendung bei radioaktiver in-vitro-Markierung isolierter Blutzellen bestimmt und ist nicht direkt dem Patienten zu verabreichen.

Die zur Zelltrennung verwendeten Materialien können eine Überempfindlichkeit verursachen. Es ist wesentlich, dass die Blutzellen, bevor sie in den Patienten zurück injiziert werden, gewaschen werden, so dass sie frei sind von Reagenzien, die für die Sedimentation eingesetzt werden.

In der Literatur zur klinischen Anwendung von [¹¹¹In]-Indium-markierten Blutzellen wird hauptsächlich auf die Verwendung von autologen Blutzellen verwiesen: mit der Verabreichung von Donorzellen können Risiken verbunden sein.

Individuelles Nutzen-Risiko-Verhältnis

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die anzuwendende Aktivität darf nicht höher bemessen werden, als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Informationen zur Verwendung in der pädiatrischen Patienten, siehe Abschnitt 4.2.

Da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen, ist eine besonders sorgfältige Indikationsstellung erforderlich (siehe Abschnitt 11).

Besondere Warnhinweise

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro mL. Es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei Corticosteroiden und Antibiotika wurde beschrieben, dass diese die Aufnahme von Indium-111 markierten Leukozyten in Abszesse vermindern, allerdings sind die entsprechenden Hinweise alles andere als deutlich. Antibiotika, die in der Therapie wirksam sind, könnten die Migration von Leukozyten durch Verminderung des chemotaktischen Reizes vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption bei Männern und Frauen

Wenn die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels bei einer Frau im gebärfähigen Alter vorgesehen ist, ist es wichtig festzustellen, ob sie schwanger ist oder nicht. Jede Frau, deren Periode ausgeblieben ist, sollte als schwanger gelten, solange das Gegenteil nicht erwiesen ist. Bestehen Zweifel über eine mögliche Schwangerschaft (wenn bei einer Frau die Periode ausgeblieben ist, bei sehr unregelmäßigem Menstruationszyklus usw.) sollten der Patientin (sofern vorhanden) andere Untersuchungsmethoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewendet werden, angeboten werden.

Schwangerschaft

Daten über die Anwendung von Indium-111 markierten Blutzellen, während der Schwangerschaft beim Menschen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien haben Hinweise zur Teratogenität von Indium ergeben.

Nuklearmedizinische Untersuchungen bei Schwangeren bedeuten auch eine Strahlenbelastung für die Föten. Daher dürfen nur unbedingt erforderliche Untersuchungen während der Schwangerschaft durchgeführt werden, wenn der zu erwartende Nutzen bei weitem das Risiko für Mutter und Kind übersteigt.

Stillzeit

Vor Verabreichung eines radioaktiven Arzneimittels an Stillende sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, die Anwendung des Radionuklids auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen zu verschieben, und geprüft werden, ob vor dem Hintergrund der Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde.

Wenn die Verwendung von mit Indium-111 markierten Blutzellen als notwendig wurde bezeichnet, ist eine Unterbrechung des Stillens ist nicht notwendig.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$ Patienten), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Es ist notwendig, dass Blutzellen vor Reinjektion in den Patienten gewaschen werden, damit diese frei von Sedimentation verursachenden Reagenzien sind.

<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i> Nicht bekannt (kann mit vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden)	anaphylaktische Unverträglichkeitsreaktionen, Überempfindlichkeit
--	---

Nur wenige Berichte über Überempfindlichkeit, abgeleitet von Hautreaktionen und generalisierten Reaktionen, möglicherweise von anaphylaktischer Art, wurden nach der Verabreichung von Indium-111 markierten Blutzellen gemeldet. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass die bei der Zelltrennung verwendeten Materialien auch Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen können.

Strahlenexposition wird mit der Entstehung von Krebs und der möglichen Erbgutveränderungen in Zusammenhang gebracht. Da die effektive Dosis für 10,8 mSv markierten Leukozyten (und 7,2 mSv markierten Thrombozyten), wenn die maximale empfohlene Aktivität von 30 MBq zur Markierung von Leukozyten verabreicht wurde (18,5 MBq, im Falle von Thrombozyten) wird erwartet, dass diese

Nebenwirkungen, mit einer geringen Wahrscheinlichkeit auftreten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, Abteilung Vigilanz; Avenue Galilée - Galileelaan 5/03, 1210 BRÜSSEL; Website: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer versehentlichen Verabreichung einer Überdosierung von Indium-111 markierten Blutzellen ist eine unterstützende Behandlung kaum möglich, weil die Eliminierung des Radionuklids vollständig vom normalen physiologischen Abbau durch Zellen abhängig ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppen: Nuklearmedizinisches Diagnostikum zur Detektion von Entzündungen und Infektionen Indium-111-Verbindungen
ATC-Code: V09H B01

In den normalerweise verabreichten Aktivitäten haben Indium-111 markierte Blutzellen keine pharmakologischen Auswirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Indium bildet einen gesättigten (1:3) Komplex mit 8-Hydroxychinolin (Oxin). Dieser Komplex ist neutral und lipophil, wodurch es die Zellmembran penetrieren kann. In der Zelle setzt sich Indium stark an den Bestandteilen des Zytoplasmas fest; das freigesetzte Hydroxychinolin wird von der Zelle abgegeben. Es wird angenommen, dass der Mechanismus der Zellmarkierung mit Indium-[111In]-Oxin eine Austauschreaktion beinhaltet zwischen dem Hydroxychinolin-Träger und subzellulären Komponenten, die Indium stärker chelatieren als Hydroxychinolin. Die geringe Stabilitätskonstante des Indium-Oxinkomplexes, die auf 10^{10} geschätzt wird, unterstützt diese Theorie.

Nach Reinjektion folgen Indium-111 markierte Blutzellen der Verteilung nicht-markierter Zellen und ermöglichen dadurch eine Visualisierung der Areale, wo sie sich anreichern.

Bindung an Organe

Nach Injektion der markierten Leukozyten bei gesunden Freiwilligen wird etwa 60 % der Dosis direkt von Leber, Milz, Knochenmark und sonstigen Geweben aufgenommen. Es gibt nur eine sehr kurze vorübergehende Verweilzeit in den Lungen. Der Rest zeigt eine exponentielle Clearance aus dem Blutkreislauf mit einer Halbwertszeit zwischen 5 und 10 Stunden, resultierend in einer endgültigen Aufnahme von etwa 20 % in Leber, 25 % in Milz, 30 % im Knochenmark und 25 % in anderen Organen.

Die Clearance aus Gesamtblut und die biologische Verteilung können bei individuellen Empfängern sowie durch den Zustand der eingespritzten Zellen und durch angewendete Markierungstechniken stark variieren.

Mit Indium-111 markierte Leukozyten sammeln sich an Stellen von Entzündungsprozessen und Abszessen an.

Mit Indium-111 markierte Erythrozyten (rote Blutkörperchen) sind robust und verhalten sich bei Reinjektion wie nicht-markierte Blutzellen. Sie verbleiben im Blutgefäßsystem und verlassen es nur, wenn die roten Blutkörperchen zerstört werden oder während einer Blutung verloren gehen. Indium-111 ist stark an die Zellen gebunden und wird im normalen Magendarmtrakt nahezu nicht ausgeschieden, so dass eine Visualisierung des Blutgefäßsystems für bis zu 72 Stunden möglich wird. Die markierten roten Blutkörperchen zeigen das Vorliegen und/oder die Stelle einer okkulten Gastrointestinalblutung an.

Elimination

Nach einer intravenösen Injektion von Indium-111 markierten Blutplättchen bei gesunden Personen werden einige davon schnell von Leber und Milz infolge einer Äquilibration mit der in diesen Organen anwesenden Zellen aufgenommen. Die restlichen Zellen verbleiben in der Zirkulation für den Zeitraum, der durch die restliche Lebensdauer der Blutplättchen bestimmt wird.

Etwa 30 % der eingespritzten Dosis verteilen sich unmittelbar in der Milz und etwa 10 % in der Leber. Die Restaktivität wird aus dem Blutkreislauf mit einer Halbwertszeit von etwa vier Tagen entfernt und wird in Milz (5 %), Leber (20 %), Knochenmark (25 %) und sonstigen Geweben (10 %) verteilt. Normalerweise bleiben Blutplättchen im Blut etwa neun Tage am Leben, wonach sie auf einer altersabhängigen Grundlage hauptsächlich in Milz und Knochenmark abgebaut werden. Unterschiedliche Krankheitsbilder wie Thrombozytopenie sind mit kurzen Überlebenszeiten verbunden.

Indium-111 markierte Blutplättchen sammeln sich auch an Stellen aktiver Thrombusbildung und drohender Abstoßung eines Transplantates an.

Die Clearance der Aktivität von markierten Leukozyten als auch Blutplättchen aus Leber und Milz verläuft sehr langsam. Zusätzlich erfolgt eine sehr geringe Ausscheidung der Aktivität entweder über Urin oder Fäzes. Die Eliminierung aus dem Körper erfolgt wahrscheinlich hauptsächlich durch Zerfall zu stabilem Kadmium, aber für die Berechnung der Strahlendosimetrie wird davon ausgegangen, dass die Clearance aus dem Körper analog zu der von ionisiertem Indium (Halbwertszeit 70 Tage) ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit Indium-111 markierte Blutzellen, die mit Indium-111-Oxin hergestellt wurden, sind nach Markierung offensichtlich lebensfähig und nehmen am normalen Zelltransport im Körper teil. Bei Indium-111 markierten humanen Lymphozyten, die mit Indium-111Oxin hergestellt wurden, sind einige Chromosomenveränderungen festgestellt worden.

Es wird angenommen, dass 8-Hydroxychinolin nach radioaktiver Markierung aus den markierten Blutzellen freigesetzt wird. 8-Hydroxychinolin und Indium-(¹¹¹In)-Oxin, das nicht reagiert hat, werden während der Zellaufarbeitung vor einer Verabreichung entfernt. Trotzdem sind Studien durchgeführt worden, die zeigen, dass nach Verabreichung von Indium-(¹¹¹In)-Oxin (Äquivalent zu 0,3 mg Oxin/kg) an Ratten keine Toxizitätssymptome wahrgenommen wurden, die der Verabreichung zugeschrieben werden könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Indium-111-Oxinat:

- Essigsäure wasserfrei, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure, Eisenchlorid-Hexahydrat und Wasser für Injektionslösungen.
- pH = 2,5-3,5.

Pufferlösung TRIS:

- Trometamol, Salzsäure und Wasser für Injektionslösungen.
- pH = 7,9-8,1

6.2 Inkompatibilitäten

Indium-111-Oxin ist ein unspezifisches Mittel zur Markierung von Blutzellen und in Anwesenheit von Gesamtblut wird es schnell Indium-111 markiertes Transferrin bilden. Aus diesem Grund ist bei der Präparation von radioaktiv zu markierenden Blutzellen Sorgfalt geboten, um die Abtrennung ungewünschter Blutzellen und anderer Bluteiweiße zu gewährleisten. Es ist wichtig, dass alle bei der Zubereitung von Reagenzien verwendeten Glaswaren gründlich gereinigt werden, damit diese absolut frei von Verunreinigungen durch Spuren von Metallionen sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Indium-111-Oxinat ist haltbar bis 1 Tag nach Kalibrationszeitpunkt.
Der Kalibrationszeitpunkt und das Verfallsdatum sind auf dem Etikett angegeben.
TRIS-Puffer ist bis zu 3 Jahre nach Herstellung haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Das Produkt enthält keine Konservierungsstoffe.
Die Lagerung des radioaktiven Arzneimittels muss in Übereinstimmung mit den geltenden nationalen Vorschriften für radioaktive Materialien erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Indium-111-Oxinat wird in einer 10 ml Durchstechflasche aus Glas (Ph. Eur. Typ I), verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen und einer farblosen Aluminium-Bördelkappe, in einer Bleiabschirmung geliefert.

Tris Puffer wird in einer 10 ml Durchstechflasche aus Glas (Ph. Eur. Typ I), verschlossen mit einem Brombutylgummistopfen und einer gelber Aluminium-Bördelkappe geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür vorgesehenen klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Empfang, Aufbewahrung, Handhabung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel müssen so hergestellt werden, dass sowohl die Strahlenschutzbestimmungen als auch die pharmazeutischen Qualitätsanforderungen eingehalten werden. Geeignete aseptische Vorkehrungen müssen getroffen werden
Das Arzneimittel darf nicht angewendet werden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Zubereitung die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt ist.

Die Anwendung muss so erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenbelastung für die Anwender möglichst gering gehalten wird. Eine entsprechende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt ein Risiko für andere Personen durch die externe Strahlenbelastung oder Kontamination durch verschütteten Urin, Erbrochenes oder andere biologische Flüssigkeiten dar. Vorkehrungen zum Strahlenschutz müssen daher entsprechend den nationalen Anforderungen getroffen werden.

Die Verabreichung von Radiopharmaka birgt für andere Personen Gefahren, die durch externe Strahlung oder Kontamination durch verschütteten Urin oder durch Erbrochenes etc. verursacht werden. Strahlenschutzvorkehrungen in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften müssen erfolgen.

Hinweise zur Beseitigung von Abfällen:

Nicht verwendetes Indium Oxinat (^{111}In) muss zum Abklingen auf ein Aktivitätsniveau, das nach nationalen Vorschriften als nicht radioaktiv betrachtet wird, gelagert werden. Es kann dann mit dem normalen Hausmüll entsorgt werden. Unbenutzte Trispuffer Fläschchen können als gewöhnlicher Abfall entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen

8. ZULASSUNGSNUMMER

BE340453

Abgabe: Verschreibungspflichtig

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05/2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02/2016

10. STAND DER INFORMATION

11/2023

DOSIMETRIE

Die Daten sind der ICRP-Veröffentlichung Nr. 53 entnommen. International Commission of Radiological Protection, *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals*, Pergamon Press, 1988 (*Annals of ICRP*, Jahrgang 18 (1-4), 1987).

Indium-111 markierte Leukozyten:

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	3,1E-01	4,0E-01	5,9E-01	8,2E-01	1,4E+00
Blase	7,2E-02	1,0E-01	1,6E-01	2,4E-01	4,1E-01
Knochenoberfläche	3,5E-01	5,0E-01	8,0E-01	1,4E+00	2,9E+00
Brust	9,0E-02	9,0E-02	1,5E-01	2,3E-01	3,9E-01
Gastro-Intestinal-Trakt					
Magen	2,8E-01	3,3E-01	4,9E-01	6,8E-01	1,1E+00
Dünndarm	1,6E-01	1,9E-01	2,9E-01	4,3E-01	7,1E-01
oberer Anteil	1,6E-01	1,9E-01	3,0E-01	4,7E-01	7,8E-01
unterer Anteil	1,3E-01	1,6E-01	2,4E-01	3,3E-01	5,4E-01
Herz	1,7E-01	2,1E-01	3,0E-01	4,3E-01	7,3E-01
Nieren	3,3E-01	3,9E-01	6,0E-01	8,7E-01	1,4E+00
Leber	7,1E-01	8,8E-01	1,3E+00	1,8E+00	3,2E+00
Lungen	1,6E-01	2,1E-01	3,1E-01	4,6E-01	8,1E-01
Ovarien	1,2E-01	1,7E-01	2,4E-01	3,5E-01	5,6E-01
Pankreas	5,2E-01	6,1E-01	9,1E-01	1,3E+00	2,1E+00
Rotes Knochenmark	6,9E-01	8,8E-01	1,3E+00	2,3E+00	4,5E+00
Milz	5,5E+00	7,6E+00	1,1E+01	1,7E+01	3,0E+01
Testes	4,5E-02	6,4E-02	9,9E-02	1,5E-01	2,8E-01
Schilddrüse	6,1E-02	9,0E-02	1,3E-01	2,1E-01	3,8E-01
Uterus	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,0E-01	5,0E-01
Sonstige Organe	1,1E-01	1,4E-01	2,0E-01	3,0E-01	5,3E-01
Aquivalent Effektive Dosis (mSv/MBq)	5,9E-01	7,9E-01	1,2E+00	1,8E+00	3,2E+00

Indium-111 markierte Blutplättchen:

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	3,7E-01	4,7E-01	7,2E-01	1,0E+00	1,8E+00
Blase	6,6E-02	9,2E-02	1,4E-01	2,2E-01	3,9E-01
Knochenoberfläche	2,3E-01	3,2E-01	5,1E-01	8,7E-01	1,8E+00
Brust	1,0E-01	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,9E-01
Gastro-Intestinal-Trakt					
Magen	3,5E-01	4,1E-01	6,0E-01	8,3E-01	1,4E+00
Dünndarm	1,4E-01	1,7E-01	2,7E-01	4,2E-01	7,4E-01
oberer Anteil	1,4E-01	1,8E-01	2,9E-01	4,7E-01	8,0E-01
unterer Anteil	9,7E-02	1,3E-01	2,0E-01	2,9E-01	5,0E-01
Herz	3,9E-01	4,8E-01	7,1E-01	1,0E+00	1,8E+00
Nieren	4,1E-01	5,0E-01	7,6E-01	1,1E+00	1,8E+00
Leber	7,3E-01	9,1E-01	1,3E+00	1,9E+00	3,4E+00
Lungen	2,8E-01	3,6E-01	5,5E-01	8,5E-01	1,5E+00
Ovarien	9,8E-02	1,3E-01	2,0E-01	3,1E-01	5,3E-01
Pankreas	6,6E-01	7,5E-01	1,1E+00	1,6E+00	2,6E+00
Rotes Knochenmark	3,6E-01	4,6E-01	6,8E-01	1,1E+00	2,1E+00
Milz	7,5E+00	1,0E+01	1,5E+01	2,3E+01	4,1E+01
Testes	4,3E-02	6,0E-02	9,1E-02	1,4E-01	2,7E-01
Schilddrüse	8,1E-02	1,1E-01	1,8E-01	2,9E-01	5,4E-01
Uterus	9,5E-02	1,2E-01	1,8E-01	2,8E-01	4,9E-01
Sonstige Organe	1,2E-01	1,4E-01	2,1E-01	3,1E-01	5,6E-01
Aquivalent Effektive Dosis (mSv/MBq)	7,0E-01	9,3E-01	1,4E+00	2,1E+00	3,7E+00

Laut ICRP 80 beträgt die effektive Dosis für Erwachsene für mit Indium-111 markierte Leukozyten 0,36 mSv/MBq. Die effektive Dosis infolge einer verabreichten Aktivität von 30 MBq mit Indium-111 markierten Leukozyten beträgt 10,8 mSV.

Laut ICRP 80 beträgt die effektive Dosis für Erwachsene für mit Indium-111 markierte Blutplättchen 0,39 mSv/MBq. Die effektive Dosis infolge einer verabreichten Aktivität von 18,5 MBq mit Indium-111 markierten Blutplättchen beträgt 7,2 mSV.

Diese effektiven Dosen liegen in den gleichen Größenordnungen wie diejenigen von üblichen radiographischen Untersuchungen.

Eine Verabreichung von 3 MBq durch Indium-111 markierten Leukozyten an sehr junge Kinder (bis zu einem Alter von einem Jahr) resultiert in einer von der Milz absorbierten Dosis von 90 mGy und einer effektiven Dosis von 9,6 mSv. Eine Verabreichung von 1,85 MBq durch Indium-111 markierte Blutplättchen resultiert ähnlich in einer von der Milz absorbierten Dosis von 76 mGy und einer effektiven Dosis von 6,8 mSv.

In der ICRP Nr. 53 liegen über die Strahlendosimetrie für Indium-111 markierte Erythrozyten keine Daten vor. Die effektive Dosis wurde folgendermaßen berechnet:

	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Aquivalent Effektive Dosis (mSv/MBq):	4,0E-01	4,0E-01	7,0E-01	1,1E+00	2,0E+00

Die effektive Dosis infolge einer verabreichten Aktivität von 18,5 MBq durch Indium-111 markierte Erythrozyten beträgt 7,4 mSV.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Anweisungen für das Markieren von Blutzellen

MARKIERUNG VON LEUKOZYTEN

- 1 In einer 50 ml Spritze
 - 4,5 ml ACD
 - 30 ml Blut
 - 3 ml Hydroxyethylstärke
- 2 Vorsichtig mischen, für 45-60 Minuten auf eine Schüttelplattform (plunger) stellen.
- 3 Überführen des mit Blutplättchen angereicherten Plasmas (platelet rich plasma = PLRP) in sterile Fläschchen/Röhrchen mit Hilfe eines Butterfly-Systems. Kontamination mit Erythrozyten vermeiden.
- 4 PLPR 5-10 Minuten bei 130-170 g zentrifugieren.
- 5 Gesamten Plasmaüberstand abnehmen und in sterile Fläschchen/Röhrchen überführen.
- 6 Das Zellpellet in 2 ml (Phosphatpuffer oder physiologische Salzlösung) resuspendieren.
- 7 Plasmaüberstand 10 Minuten bei 1000 g zentrifugieren.
- 8 Plasmaüberstand erneut in ein steriles Fläschchen überführen.
- 9 0,4 ml Trispuffer zu 1 ml Indiumoxinat zufügen. Es wird empfohlen, den Tris-Puffer unmittelbar vor der Zusammensetzung an den Blutzellen hinzuzufügen, um die Adsorption an der Glasampulle und der Spritze zu vermeiden.
- 10 4-37 MBq Indiumoxinat mit der Zellsuspension für 15 Minuten inkubieren lassen.
- 11 Das Plasma auf pH 6,5 ansäuern (0,8 ml ACD (Acid-Citrat-Dextrose) pro 10 ml Plasma).
- 12 5 ml ACD zur markierten Zellsuspension geben.
- 13 5 Minuten bei 170 g zentrifugieren, das überstehende Plasma für Aktivitätsbestimmung

- aufbewahren (=A).
- 14 In 2-5 ml ACD Plasma resuspendieren und Aktivität bestimmen (=B).
- 15 Markierungsanteil berechnen ($=B/A+B$).

THROMBOZYTENMARKIERUNG:

- 42,5 ml Blut werden mit 7,5 ml ACD für 15 Minuten bei 200 g zentrifugiert. Das überstehende, mit Blutplättchen angereicherte Plasma (PLRP) wird mit einer Spritze abgenommen und mit 0,1 ml ACD pro ml PLRP angesäuert. PLRP wird bei 640 g zentrifugiert.
- Nach dem Verwerfen des Überstandes (platelet poor plasma, PPP) wird das Pellet in 3 ml physiologischer Salzlösung resuspendiert.
- 0,4 ml Trispuffer zu 1 ml Indiumoxinat zufügen. Es wird empfohlen, den Tris-Puffer unmittelbar vor der Markierung der Blutzellen hinzuzufügen, um die Adsorption an der Glasampulle und der Spritze zu vermeiden.
- Die Thrombozytensuspension mit 4-37 MBq Indium- (^{111}In) -Oxinate markieren. 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren lassen. Nach Beendigung der Inkubationszeit 5 ml PPP zufügen und Radioaktivität bestimmen.
- Freies (ungebundenes) Indium wird als Überstand nach 15 minütiger Zentrifugation bei 1000 g verworfen. Die Thrombozyten werden in 3 ml PPP resuspendiert.
- Zusätzliches PPP wird zu einem Volumen von 5 ml zugefügt und die Radioaktivität wird für die Berechnung der Markierungseffizienz bestimmt. Die Suspension ist nun für die Injektion gebrauchsfertig.