

Ultratag™ RBC Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m-Labeled Red Blood Cells

Ultratag™ RBC
Kit for the
Preparation of
Technetium
Tc 99m-Labeled
Red Blood Cells

068

Ultratag™ RBC

Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m-Labeled Red Blood Cells

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Non-medical Ingredients
Intravenous injection	Solution, 10 to 20 mCi per vial	Reaction vial contains: dextrose anhydrous, sodium citrate dihydrate, tin chloride (stannous and stannic) dihydrate Syringe I contains: sodium hypochlorite Syringe II contains: citric acid monohydrate, dextrose anhydrous, sodium citrate dihydrate For a complete listing see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING .

DESCRIPTION

Each kit consists of three separate non-radioactive components:

- Reaction vial (10 milliliter) containing:
 - Stannous chloride, dihydrate (SnCl₂•2H₂O) 50 µg minimum, 96 µg theoretical
 - Tin chloride (stannous and stannic) dihydrate, as stannous chloride (SnCl₂•2H₂O) - 105 µg maximum
 - Sodium citrate, dihydrate - 3.67 mg
 - Dextrose, anhydrous - 5.50 mg

Prior to lyophilization, the pH is adjusted to 7.1 - 7.2 with sodium hydroxide. The contents of the vial are lyophilized and stored under argon.

- Syringe I contains:
 - Sodium hypochlorite - 0.6 mg in sterile water for injection

The total volume of this syringe is 0.6 mL. Sodium hydroxide may have been added for pH adjustment. The pH of this solution is 11 - 13.

- Syringe II contains:
 - Citric acid, monohydrate - 8.7 mg
 - Sodium citrate, dihydrate - 32.5 mg
 - Dextrose, anhydrous - 12.0 mg in sterile water for injection

The total volume of this syringe is 1.0 mL. The pH range of this solution is adjusted to 4.5 - 5.5 with sodium citrate or citric acid.

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 is listed in Table 1.

Table 1. Principal Radiation Emission Data¹

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

External Radiation

The specific gamma ray constant for technetium Tc 99m is 0.78 R/mCi-hr at 1 cm. The first half-value thickness of lead (Pb) for technetium Tc 99m is 0.017 cm. A range of values for the relative attenuation of the radiation emitted by radionuclide resulting from the interposition of various thicknesses of lead (Pb) is presented in Table 2. For example, the use of 0.25 cm of lead will decrease the external radiation exposure by a factor of about 1000.

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 presented in Table 3.

Table 3. Physical Decay Chart: Technetium Tc 99m, Half-Life 6.02 hours

Hours	Fraction Remaining
0*	1.000
1	0.891
2	0.794
3	0.708
4	0.631
5	0.562
6	0.501
7	0.447
8	0.398
9	0.355
10	0.316
11	0.282
12	0.251

* Calibration time

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Technetium Tc 99m Red Blood Cells are used for blood pool imaging, including cardiac first pass and gated equilibrium imaging, and for detection of sites of gastrointestinal bleeding.

CONTRAINDICATIONS

None known.

However, patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container should advise their physician. For a complete listing, see **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING**.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

Radiopharmaceuticals should be used under the supervision of 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.

General

The product should be administered under the supervision of a physician who is experienced in the use of radiopharmaceuticals. Appropriate management of therapy

and complications is only possible when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

The Tc 99m labeling reactions involved depend on maintaining the tin (stannous ion) in the reduced state. Hence, sodium pertechnetate Tc 99m containing oxidants should not be employed.

The labeled red blood cells must be re-injected into the patient from whom the blood was drawn.

The contents of the kit are intended only for use in the preparation of Technetium Tc 99m Red Blood Cells and are NOT to be administered directly to the patient.

The contents of this kit are not radioactive. After sodium pertechnetate Tc 99m is added, however, adequate shielding of the preparation must be maintained.

Technetium Tc 99m Red Blood Cells must be handled with care to ensure minimum radiation exposure to the patient, consistent with proper patient management, and to ensure minimum radiation exposure to occupational workers.

Clinical trials to study the effect of concomitant medication on the *in vitro* labeling efficiency of the Ultratag™ RBC kit showed that heparin, methylodopa, quinidine, hyalalazine, prazosin, digoxin and lidocaine had no significant effect on the labeling efficiency. It is recommended that the labeled red blood cells be administered within 30 minutes of preparation or as soon as possible thereafter. A small study has shown that Technetium Tc 99m-Labeled Red Blood Cells prepared with Ultratag™ RBC have equivalent *in vivo* labeling efficiency when administered both immediately after preparation (5 patients studied) and at 6 hours after preparation (6 patients studied) with a 24-hour labeling efficiency averaging 97% for both groups.

Nuclear medicine procedures involving withdrawal and reinjection of blood have the potential for transmission of blood borne pathogens. Procedure should be implemented to avoid administration errors and viral contamination of personnel during blood product labeling. A system of checks similar to the ones used for administering blood transfusions should be routine.

Carcinogenesis and Mutagenesis

No long term animal studies have been performed to evaluate carcinogenic or mutagenic potential or to determine the effects on male or female fertility.

Contamination

The following measures should be taken for up to 12 hours after receiving the radiopharmaceutical product: Toilet should be used instead of urinal. Toilet should be flushed several times after use.

Special precautions such as bladder catheterization should be taken following administration to incontinent patients to minimize the risk of radioactive contamination of clothing, bed linen and the patient's environment.

Special Populations

Pregnant Women

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.

Animal reproduction studies have not been conducted with Technetium Tc 99m Red Blood Cells. It is also not known whether this drug can cause fetal harm when administered to a pregnant woman, or can affect reproductive capacity. Technetium Tc 99m Red Blood Cells should be administered to a pregnant woman only if clearly indicated.

Nursing Women

Technetium Tc 99m is excreted in human milk during lactation. Therefore, formula feeding should be substituted for breastfeeding for at least four hours after administration of Tc 99m labeled red blood cells.

Pediatrics (0 - 16 years of age)

Safety and efficacy in children have not been established.

Geriatrics (> 65 years of age)

No data available.

ADVERSE REACTIONS

None known.

DRUG INTERACTIONS

No data available.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The instructions for preparation must be carefully followed for preparing Technetium Tc 99m Red Blood Cells using Ultratag™ RBC kit.

The suggested dose range of Technetium Tc 99m Red Blood Cells in the average patient (70 kg) is 370 MBq (10 mCi) to 740 MBq (20 mCi).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Aseptic procedures and a shielded syringe should be employed in preparing and withdrawing doses for administration to patients. The user should wear waterproof gloves during the administration procedure.

Administration

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

Instructions for Preparation and Use

The user should adhere to strict observance of aseptic technique procedures throughout the labeling procedure.

The components of the reagent vial are sterile and non-pyrogenic. It is essential that the user follows the directions carefully and adheres to strict aseptic technique.

Make all transfers of radioactive solutions with an adequately shielded syringe and maintain adequate shielding around the vial during the useful life of the radioactive product.

- Collect patient's blood sample (1.0 to 3.0 mL) using heparin or ACD as an anticoagulant. The amount of ACD should not exceed 0.15 mL per mL of blood. The recommended amount of heparin is 10 - 15 units per mL of blood. DO NOT USE EDTA OR OXALATE AS AN ANTICOAGULANT.
- To prevent damaging the cells, it is recommended to carefully withdraw and expel the blood via syringe and needle. Using a large-bore (19 to 21 gauge) needle, transfer 1.0 to 3.0 mL of anticoagulated whole blood to the reaction vial and gently mix to dissolve the lyophilized material for five minutes at ambient temperature.
- Add the contents of syringe I to the reaction vial, incubate, and mix by gentle inversion four to five times.
- Add the contents of syringe II to the reaction vial. Mix by gently inverting four to five times.
- Place the vial in a lead shield fitted with a lead cap and having a minimum wall thickness of 3 mm. Add

370 - 3700 MBq (10 - 100 mCi) sodium pertechnetate Tc 99m injection (in a volume of up to 3 mL) to the reaction vial. The avoidance of long technetium Tc 99m in-growth times and the use of fresh sodium pertechnetate Tc 99m generator eluate are recommended, as Tc 99m decays to Tc 99 with a half-life of 6 hours.

- Mix by gently inverting reaction vial four to five times. Allow to react for 20 minutes with occasional mixing.
- Technetium Tc 99m Red Blood Cells should be injected within 30 minutes of preparation.
- Assay labeling efficiency immediately prior to injection. Typical labeling efficiency is greater than 95%.
- Mix gently prior to withdrawal of the patient dose. Aseptically transfer the Technetium Tc 99m Red Blood Cells to a syringe for administration to the patient. Use the largest bore needle compatible with patient administration to prevent hemolysis.
- Assay the Tc 99m Red Blood Cells patient dose in a suitable calibrator and complete the radioassay information label. Affix the radioassay information label to the shield.

NOTES

The kit does not contain an anticoagulant. Therefore, a syringe treated with ACD or heparin must be used for drawing the patient's blood. The amount of ACD should not exceed 0.15 mL of ACD per mL of blood. The recommended amount of heparin is 10 to 15 units per mL of blood. Improper anticoagulated blood will be unsuitable for re-injection.

Directions for Quality Control

The radiochemical purity of the radiopharmaceutical product should be determined prior to administration to the patient.

The labeling yield determination can be carried out as follows:

Transfer 0.2 mL of the Technetium Tc 99m Red Blood Cells to a centrifuge tube containing 2 mL of sodium chloride 0.9%. Centrifuge for five minutes at 2000 r.p.m. and carefully pipet off the diluted plasma. Measure the radioactivity in the plasma and red blood cells separately in a suitable counter. Calculate the labeling efficiency as follows:

$$\% \text{ RBC Labeling} = \frac{\text{RBC Activity}}{\text{RBC Activity} + \text{Plasma Activity}} \times 100$$

RADIATION DOSIMETRY

The absorbed radiation doses² to an average adult (70 kg) from an intravenous injection of a maximum dose of 740 MBq (20 mCi) of Technetium Tc 99m Red Blood Cells are shown in Table 4. The estimated fetal absorbed radiation doses³ for a maximum dose of 20 mCi of Technetium Tc 99m Red Blood Cells are shown in Table 5.

Table 4. Absorbed Radiation Dose² for Technetium Tc 99m-Labeled Red Blood Cells

Organ	mGy/740 MBq	rad/20 mCi
Adrenals	7.3	0.73
Bladder	6.3	0.63
Bone surfaces	5.5	0.55
Brain	2.7	0.27
Breast	2.6	0.26
Gall bladder	4.8	0.48
Stomach	3.4	0.34
Small Intestines	2.9	0.29
Colon	2.7	0.27
Upper Large Intestines (ULI)	3.0	0.30
Lower Large Intestines (LLI)	2.5	0.25
Heart	1.7	1.7
Kidneys	1.3	1.3
Liver	9.6	0.96
Lungs	1.3	1.3
Muscles	2.4	0.24
Esophagus	4.5	0.45
Ovaries	2.7	0.27
Pancreas	4.9	0.49
Red marrow	4.5	0.45
Skin	1.5	0.15
Spleen	1.0	1.0
Testes	1.7	0.17
Thymus	4.5	0.45
Thyroid	4.2	0.42
Uterus	2.9	0.29
Remaining organs	2.6	0.26
Effective Dose Equivalent	5.2 mSv/740 MBq	0.52 rem/20 mCi

Table 5. Fetal Absorbed Radiation Doses Estimates³ for a 20 mCi dose of Technetium Tc 99m-Labeled Red Blood Cells

Stage of Gestation	Fetal Dose mGy/MBq (rad/mCi)	Fetal Dose mGy (rad)
Early	0.0068 (0.025)	5.0 (0.50)
3 months	0.0047 (0.017)	3.5 (0.35)
6 months	0.0034 (0.012)	2.5 (0.25)
9 months	0.0028 (0.010)	2.1 (0.21)

OVERDOSAGE

No data available.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

In vitro Tc 99m red blood cell labeling is accomplished by adding 1.0 - 3.0 milliliters of autologous whole blood, anti-coagulated with heparin or anticoagulant citrate dextrose solution USP (ACD), to the reaction vial. A portion of the stannous ions in the reaction vial diffuses across the red blood cell membrane and accumulates intracellularly. The *in vitro* Tc 99m red blood cell labeling efficiency can decrease in the presence of excess ACD. Excess ACD apparently impairs the diffusion of stannous ion across the red blood cell membrane. Therefore, the ACD concentration used for blood collection should not exceed 0.15 mL ACD per mL of blood. Sodium hypochlorite is then added to the reaction vial to oxidize the extracellular stannous ion⁴. Since the hypochlorite does not cross the red blood cell membrane, the oxidation of stannous ion is selective for the extracellular tin. A citric acid, sodium citrate and dextrose solution is then added to the reaction vial to sequester any residual extracellular stannous ions, rendering them more readily available for oxidation by sodium hypochlorite.

Radioactive labeling of the red blood cells is completed by addition of sodium pertechnetate Tc 99m injection to the oxidized contents of the reaction vial. The sodium pertechnetate ion diffuses across the red blood cell

membrane and is reduced by the intracellular stannous ion. The reduced technetium Tc 99m cannot diffuse out of the red blood cell. The red blood cell labeling is essentially complete within 20 minutes of sodium pertechnetate Tc 99m injection to the reaction vial. Red blood cell labeling efficiency of ≥ 95% is typically obtained using this *in vitro* labeling procedure. *In vitro* Tc 99m red blood labeling efficiency can decrease when excessive amounts of Tc 99m are allowed to accumulate in the sodium pertechnetate Tc 99m generator eluate; in this situation, efficiency decreases even further if excess (i.e.: > 0.15 mL per mL of blood) ACD buffer is used. Therefore, long Tc 99m in-growth times are to be avoided; the use of fresh (≤ 24 hour in-growth time) sodium pertechnetate Tc 99m generator eluate is recommended. After the labeling procedure is completed, the Tc 99m Red Blood Cells are then re-injected intravenously into the patient for gamma scintigraphic imaging.

Following intravenous injection, the Technetium Tc 99m Red Blood Cells distribute within the blood pool with an estimated volume of distribution of approximately 5.6% of the body weight. The technetium Tc 99m is well retained in the blood pool with an estimated biological half-life of approximately 29 hours. Of the total technetium Tc 99m retained in the whole blood pool 24 hours after administration, 95% remains bound to the red blood cells. Approximately 25% of the injected dose of Tc 99m is excreted in the urine in the first 24 hours.

STORAGE AND STABILITY

The kit should be stored at controlled room temperature 20° to 25°C (68° to 77°F). Syringe I should be protected from light if not stored in the kit tray.

It is recommended that the labeled red blood cells be administered within 30 minutes of preparation or as soon as possible thereafter. A small study showed that Technetium Tc 99m-Labeled Red Blood Cells prepared with Ultratag™ RBC have equivalent *in vivo* labeling efficiency when administered both immediately after preparation (5 patients studied) and at 6 hours after preparation (6 patients studied) with a 24-hour labeling efficiency averaging 97% for both groups.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

As in the use of any other radioactive material, care should be taken to minimize radiation exposure to patients consistent with proper patient management, and to minimize radiation exposure to occupational workers.

This kit may be received, used and administered only by authorized persons in designated clinical settings. Its receipt, storage, use, transfer and disposal are subject to the regulations and/or appropriate licenses of local competent official organizations.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Catalogue Number - 068

Ultratag™ RBC consists of three separate non-radioactive components:

- 10 milliliter reaction vial containing:
 - Stannous chloride, dihydrate (SnCl₂•2H₂O) 50 µg minimum; 96 µg theoretical
 - Tin chloride (stannous and stannic) dihydrate, as stannous chloride (SnCl₂•2H₂O) - 105 µg maximum
 - Sodium citrate, dihydrate - 3.67 mg
 - Dextrose, anhydrous - 5.50 mg

Prior to lyophilization, the pH is adjusted to 7.1 - 7.2 with sodium hydroxide. The contents of the vial are lyophilized and stored under argon.

- Syringe I contains:
 - Sodium hypochlorite - 0.6 mg in sterile water for injection

The total volume of this syringe is 0.6 mL. Sodium hydroxide may have been added for pH adjustment. The pH of this solution is 11 - 13.

- Syringe II contains:
 - Citric acid, monohydrate - 8.7 mg
 - Sodium citrate, dihydrate - 32.5 mg
 - Dextrose, anhydrous - 12.0 mg in sterile water for injection

The total volume of this syringe is 1.0 mL. The pH range of this solution is adjusted to 4.5 - 5.5 with sodium citrate or citric acid.

REFERENCES

- Kocher David C., Radioactive Decay Tables. DOE/TIC 11026, 108 (1981).
- International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 80, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: Addendum 2 to ICRP Publication 53, Ann. ICRP 28(3), 1998.
- Russell JR, Stabin MG, Sparks RB and Watson EE. Radiation Absorbed Dose to the Embryo/Fetus from Radiopharmaceuticals, Health Physics. 73(5):756-769, 1997.
- Srivastava Syresh and Chervu L. Rao. Radionuclide - Labeled Red Blood Cell, Seminars in Nuclear Medicine. 1984;14, 68-82.

IMPORTANT: PLEASE READ

PART III: CONSUMER INFORMATION

Ultratag™ RBC

Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m-Labeled Red Blood Cells

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when Ultratag™ RBC was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about Ultratag™ RBC. Contact your doctor if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for: Ultratag™ RBC is an imaging agent that is used primarily in cardiac function studies. Ultratag™ RBC is also used in detecting sites of gastrointestinal bleeding.

What it does:

Ultratag™ RBC kit connects the radioactivity to the patient's red blood cells.

Once the medicine is injected, your doctor will take an image (scan) of your heart or gastrointestinal tract. The areas where the radioactivity collects will appear in the image and help your doctor make the diagnosis.

What the medicinal ingredient prepared using this kit is: Technetium Tc 99m Red Blood Cells.

What the important non-medical ingredients are: Citric acid monohydrate, dextrose anhydrous, sodium citrate dihydrate, sodium hypochlorite, tin chloride (stannous and stannic) dihydrate.

For a full listing of non-medical ingredients see Part 1 of the product monograph.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Since Ultratag™ RBC is a radiopharmaceutical, it can only be given by a healthcare professional who is specially trained and experienced 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.

Procedures involving the withdrawal and re-injection of blood can cause infection. Proper procedures are used to reduce the risk of infection.

The radiolabeled red blood cells must be re-injected only into the patient from whom the blood was drawn.

BEFORE you receive Ultratag™ RBC talk to your doctor if:

- You had any allergic reaction to this radiopharmaceutical in the past or its ingredients.
- There is a possibility that you may be pregnant. If there is a need to consider Ultratag™ RBC during your pregnancy, your doctor will discuss the benefits and risks of giving it to you.
- You are breastfeeding your baby. Technetium Tc 99m is

Trousse Ultratag™ RBC

Pour la préparation du Technetium Tc 99m pour le marquage des globules rouges

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intraveineuse	Solution, 10 à 20 mCi par fiole	La fiole de réaction contient : dextrose anhydre, citrate de sodium dihydraté, chlorure d'étain (stanneux et stannique) dihydraté La seringue I contient : hypochlorite de sodium La seringue II contient : acide citrique monohydraté, dextrose anhydre, citrate de sodium dihydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

Chaque trousse contient trois éléments non radioactifs distincts :

- La fiole de réaction de 10 millilitres contient :
 - Une quantité théorique de 96 µg (ou au moins 50 µg) de chlorure stanneux dihydraté (SnCl₂•2H₂O)
 - Une quantité maximale de 105 µg de chlorure d'étain (stanneux et stannique) dihydraté, sous forme de chlorure stanneux (SnCl₂•2H₂O)
 - 3,67 mg de citrate de sodium dihydraté
 - 5,50 mg de dextrose anhydre

Avant la lyophilisation, on ajoute de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH entre 7,1 et 7,2. Le contenu de la fiole est lyophilisé et scellé sous argon.

- La seringue I contient :
 - 0,6 mg d'hypochlorite de sodium dans de l'eau stérile pour injection

Le volume total de cette seringue est de 0,6 ml. Il se peut que l'on ait ajouté de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, lequel se situe entre 11 et 13.

- La seringue II contient :
 - 8,7 mg d'acide citrique monohydraté
 - 32,5 mg de citrate de sodium dihydraté
 - 12 mg de dextrose anhydre dans de l'eau stérile pour injection

Le volume total de cette seringue est de 1,0 ml. On ajoute du citrate de sodium ou de l'acide citrique pour ajuster le pH entre 4,5 et 5,5.

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Le technétium Tc 99m se dégrade par transition isomérique et possède une demi-vie de 6,02 heures¹. Le photon principal utile à la détection et à la visualisation figure au tableau 1.

Tableau 1. Principales données sur l'émission de rayonnements¹

Rayonnement	Pourcentage moyen / désintégration	Énergie (keV)
Gamma-2	89,07	140,5

Rayonnement externe

La constante spécifique de rayonnement gamma du technétium Tc 99m est de 0,78 R/mCi-h à 1 cm. La première couche de demi-atténuation du technétium dans le plomb (Pb) est de 0,017 cm. L'atténuation relative du rayonnement émis par ce radionucléide, qui procurent diverses épaisseurs de plomb (Pb) est illustrée au tableau 2. Par exemple, l'utilisation d'un blindage de plomb de 0,25 cm atténue l'exposition au rayonnement par un facteur d'environ 1 000.

Tableau 2. Atténuation du rayonnement par blindage en plomb

Épaisseur du blindage (Pb), 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 en fonction de la désintégration de ce radionucléide, le tableau 3 présente les fractions résiduelles à différents intervalles après le moment de l'étalonnage.

Tableau 3. Table de désintégration du technétium Tc 99m; demi-vie de 6,02 heures

Heures	Fraction restante
0*	1,000
1	0,891
2	0,794
3	0,708
4	0,631
5	0,562
6	0,501
7	0,447
8	0,398
9	0,355
10	0,316
11	0,282
12	0,251

* Moment de l'étalonnage

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les globules rouges marqués au technétium Tc 99m sont utilisés pour capter des images du compartiment sanguin, notamment pour les études cardiaques de premier passage et à l'équilibre, et pour déceler des foyers d'hémorragie gastro-intestinale.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune contre-indication connue.

Toutefois, les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient doivent en informer leur médecin. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Mises en garde et précautions importantes**

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que sous la supervision de médecins qui possèdent les compétences et l'expérience requises pour utiliser et manipuler de façon sécuritaire les radionucléides, et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par l'organisme gouvernemental pertinent, autorisé à concéder des licences pour l'utilisation de radionucléides.

Généralités

Le produit doit être administré sous la supervision d'un médecin qui possède de l'expérience dans l'utilisation de produits radiopharmaceutiques. La prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si l'on dispose des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement.

L'étain (ion stanneux) ne doit pas être oxydé pour que les réactions de marquage au Tc 99m puissent avoir lieu. Par conséquent, il faut éviter d'utiliser une solution de pertechnétate Tc 99m de sodium contenant un agent oxydant.

Les globules rouges marqués ne peuvent être réinjectés qu'au patient de qui le sang a été extrait.

Le contenu de la trousse ne doit servir que pour la préparation des globules rouges marqués au technétium Tc 99m et NE DOIT PAS ÊTRE administré directement au patient.

Le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Toutefois, après l'ajout du pertechnétate Tc 99m de sodium, il faut entourer la préparation finale d'un blindage suffisant.

Les globules rouges marqués au technétium Tc 99m doivent être manipulés avec précaution afin d'exposer le patient à la dose de rayonnement minimale nécessaire à l'évaluation de son état et de réduire au minimum la radioexposition du personnel.

Des essais cliniques menés en vue d'étudier l'effet d'une médication concomitante sur le rendement de marquage *in vitro* de la trousse Ultratag™ RBC ont démontré que l'héparine, le méthylodopa, la quinidine, l'hydralazine, la prazosine, la digoxine et la lidocaïne n'ont pas d'effets importants sur le marquage. Il est recommandé d'administrer les globules rouges marqués au technétium Tc 99m dans les 30 minutes suivant leur préparation ou le plus tôt possible par la suite. Une petite étude a montré que les globules rouges marqués au technétium Tc 99m préparés avec la trousse Ultratag™ RBC ont un rendement de marquage équivalent *in vivo*, qu'ils soient administrés immédiatement après la préparation (5 patients étudiés) ou six heures après la préparation (6 patients étudiés). Le rendement de marquage moyen à 24 heures était de 97 % dans les deux groupes.

Les procédures de médecine nucléaire impliquant le prélèvement et la réinjection de sang peuvent favoriser la transmission d'organismes pathogènes à diffusion hémotogène. Des mesures doivent être mises en œuvre pour éviter les erreurs d'administration et la contamination virale du personnel pendant le marquage des produits sanguins. Un système de vérification semblable à celui utilisé pour l'administration des transfusions sanguines devrait être employé systématiquement.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été menée afin d'évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène, ou les effets sur la fertilité chez les mâles ou les femelles.

Contamination

Après l'administration du produit radiopharmaceutique, il faut instaurer les mesures suivantes et en maintenir l'application pendant 12 heures au maximum : utiliser la toilette plutôt que l'urinoir et tirer la chasse d'eau à plusieurs reprises après avoir utilisé la toilette.

Il faut prendre des précautions particulières (comme le cathétérisme vésical) lorsque le produit est administré à un patient souffrant d'incontinence, de manière à réduire au minimum le risque de contamination radioactive des vêtements, des draps et de l'environnement du patient.

Populations particulières**Femmes enceintes**

Idealement, les examens (en particulier les examens pouvant être différés) effectués à l'aide de produits radiopharmaceutiques chez des femmes en âge de procréer devraient avoir lieu au cours des dix jours (approximativement) qui suivent le début des règles.

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec des globules rouges marqués au technétium Tc 99m. On ignore également si ce produit peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité reproductrice. Les globules rouges marqués au technétium Tc 99m ne doivent être administrés aux femmes enceintes que si cela est jugé indispensable.

Femmes qui allaitent

Le technétium Tc 99m est excrété dans le lait maternel humain. Par conséquent, l'allaitement doit être remplacé par des préparations pour nourrissons pendant au moins quatre heures après l'administration de globules rouges marqués au technétium Tc 99m.

Pédiatrie (0-16 ans)

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans)

Aucune donnée n'est disponible.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aucun effet indésirable connu.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune donnée n'est disponible.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il faut suivre les instructions à la lettre pour préparer les globules rouges marqués au technétium Tc 99m (à l'aide de la trousse Ultratag™ RBC.

La dose suggérée pour le marquage des globules rouges d'un patient de poids moyen (70 kg) varie de 370 MBq (10 mCi) à 740 MBq (20 mCi).

Les substances destinées à l'administration parentérale doivent être inspectées visuellement avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent, afin de détecter la présence de particules ou d'une décoloration. Des conditions rigoureuses d'asepsie et une seringue blindée doivent être employées au moment de préparer et d'extraire la dose à administrer au patient. L'utilisateur doit porter des gants étanches au cours de la procédure d'administration.

Administration

La dose doit être mesurée à l'aide d'un système d'étalonnage de la radioactivité adéquat avant l'administration.

Directives de préparation et d'utilisation

L'utilisateur doit suivre les instructions à la lettre et observer rigoureusement les techniques d'asepsie durant le processus de marquage.

Les éléments de la fiole de réaction sont stériles et apyrogènes. Il est essentiel que l'utilisateur suive attentivement le mode d'emploi et adopte des méthodes rigoureuses d'asepsie.

Tous les transferts de solution radioactive doivent être effectués au moyen d'une seringue adéquatement blindée, et il faut garder la fiole dans un blindage adéquat pour la durée de vie utile du produit radioactif.

- Prélever un échantillon sanguin chez le patient (1,0 à 3,0 ml) en utilisant l'héparine ou un mélange ACD comme anticoagulant. La quantité d'ACD ne doit pas dépasser 0,15 ml par millilitre de sang. La quantité d'héparine recommandée est de 10 à 15 unités par millilitre de sang. NE PAS UTILISER D'ACIDE ÉTHYLÈNEDIAMINETÉTRACÉTIQUE (EDTA) OU D'OXYALATE COMME ANTICOAGULANT.
- Afin d'éviter d'endommager les cellules, on recommande d'extraire et d'expulser soigneusement le sang dans la seringue et dans l'aiguille. En utilisant une aiguille de gros calibre (calibre de 19 à 21), transférer 1,0 à 3,0 ml de sang entier (auquel un anticoagulant a été ajouté) dans la fiole de réaction et mélanger délicatement pour dissoudre le matériel lyophilisé pendant 5 minutes à la température ambiante.
- Ajouter le contenu de la seringue I dans la fiole de réaction, incuber, puis mélanger en inversant délicatement la fiole quatre à cinq fois.
- Ajouter le contenu de la seringue II à la fiole de réaction, puis mélanger en inversant délicatement la fiole quatre à cinq fois.
- Placer la fiole dans un blindage en plomb d'une épaisseur minimale de 3 mm recouvert d'un couvercle en plomb. Ajouter 370 à 3 700 MBq (10 à 100 mCi) de pertechnétate Tc 99m de sodium (jusqu'à un volume maximal de 3 ml) à la fiole de réaction. Il est recommandé d'éviter des éluions prolongées de technétium 99m et d'utiliser un éluat frais du générateur de pertechnétate Tc 99m de sodium, car le technétium 99m se dégrade en technétium Tc 99m avec une demi-vie de 6 heures.
- Mélanger en inversant délicatement la fiole de réaction quatre ou cinq fois. Laisser réagir pendant 20 minutes tout en mélangeant occasionnellement.
- L'injection des globules rouges marqués au technétium Tc 99m devrait se faire dans les 30 minutes suivant la fin de la préparation.

- Mesurer le rendement de marquage immédiatement avant l'injection. Le rendement de marquage habituel est supérieur à 95 %.

- Mélanger délicatement avant d'extraire la dose destinée au patient. Transférer, dans des conditions d'asepsie rigoureuses, les globules rouges marqués au technétium Tc 99m dans une seringue afin de les administrer au patient. Utiliser une aiguille du calibre le plus élevé compatible avec le patient afin de prévenir l'hémolyse.

- Mesurer la dose de globules rouges marqués au technétium Tc 99m dans un appareil d'étalonnage approprié, puis remplir l'étiquette d'information sur le matériel radioactif et l'apposer sur le blindage.

REMARQUES

La trousse ne contient pas d'anticoagulant. Par conséquent, il faut utiliser une seringue traitée avec de l'ACD ou de l'héparine pour prélever le sang du patient. La quantité de solution ACD ne doit pas dépasser 0,15 ml par millilitre de sang. La quantité d'héparine recommandée est de 10 à 15 unités par millilitre de sang. Le sang qui n'est pas traité avec un anticoagulant approprié ne pourra pas être réinjecté.

Instructions relatives au contrôle de la qualité

Il faut déterminer la pureté radiochimique du produit radiopharmaceutique avant de l'administrer au patient.

Il est possible de déterminer le rendement de marquage en suivant ces étapes :

Transférer 0,2 ml de globules rouges marqués au technétium Tc 99m dans un tube à centrifuger contenant 2 ml d'une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 %. Centrifuger pendant cinq minutes à 2 000 tours/minute et retirer, avec précaution et à l'aide d'une pipette, le plasma dilué. Mesurer la radioactivité du surnageant (plasma) et du culot globulaire séparément, dans un compteur approprié. Calculer le rendement de marquage comme suit :

$$\text{Rendement de marquage (\%)} = \frac{\text{Activité du culot globulaire}}{\text{Activité du culot globulaire} + \text{Activité du surnageant (plasma)}} \times 100$$

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Les doses de rayonnement absorbées² chez l'adulte de poids moyen (70 kg) à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose maximale de 740 MBq (20 mCi) de globules rouges marqués au technétium Tc 99m sont indiquées au tableau 4. Les doses estimées de rayonnement absorbées³ par le fœtus à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose maximale 20 mCi de globules rouges marqués au technétium Tc 99m sont indiquées au tableau 5.

Tableau 4. Doses de rayonnement absorbées² après l'administration de technétium Tc 99m pour le marquage des globules rouges

Organe	mGy/740 MBq	rads/20 mCi
Glandes surrénales	7,3	0,73
Vessie	6,3	0,63
Surfaces osseuses	5,5	0,55
Cerveau	2,7	0,27
Seins	2,6	0,26
Vésicule biliaire	4,8	0,48
Estomac	3,4	0,34
Intestin grêle	2,9	0,29
Côlon	2,7	0,27
Gros intestin supérieur	3,0	0,30
Gros intestin inférieur	2,5	0,25
Cœur	17	1,7
Reins	13	1,3
Foie	9,6	0,96
Poumons	13	1,3
Muscles	2,4	0,24
Œsophage	4,5	0,45
Ovaires	2,7	0,27
Pancréas	4,9	0,49
Moelle rouge	4,5	0,45
Peau	1,5	0,15
Rate	10	1,0
Testicules	1,7	0,17
Thymus	4,5	0,45
Thyroïde	4,2	0,42
Utérus	2,9	0,29
Autres organes	2,6	0,26
Équivalent de dose efficace	5,2 mSv/740 MBq	0,52 rem/20 mCi

Tableau 5. Estimation des doses de rayonnement absorbées par le fœtus³ après l'administration d'une dose de 20 mCi de technétium Tc 99m pour le marquage des globules rouges

Stade de la gestation	Dose absorbée par le fœtus mGy/MBq (rad/mCi)	Dose absorbée par le fœtus mGy (rad)
Premiers stades	0,0068 (0,025)	5,0 (0,50)
3 mois	0,0047 (0,017)	3,5 (0,35)
6 mois	0,0034 (0,012)	2,5 (0,25)
9 mois	0,0028 (0,010)	2,1 (0,21)

SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le marquage *in vitro* des globules rouges au technétium Tc 99m est réalisé en ajoutant à la fiole de réaction de 1,0 à 3,0 millilitres de sang entier autologue et un anticoagulant, soit de l'héparine ou une solution ACD (acide citrique, citrate de sodium et dextrose), USP. Une partie des ions stanneux de la fiole de réaction passent à travers la membrane des globules rouges et s'accumulent dans la cellule. Le rendement de marquage *in vitro* des globules rouges peut diminuer en présence d'un excès d'ACD. Un tel excès entraverait la diffusion des ions stanneux à travers la membrane érythrocytaire. Par conséquent, la concentration d'ACD utilisée pour le prélèvement sanguin ne devrait pas dépasser 0,15 ml par millilitre de sang. De l'hypochlorite de sodium est ensuite ajouté à la fiole de réaction afin d'oxyder les ions stanneux extracellulaires⁴. Étant donné que l'hypochlorite ne traverse pas la membrane érythrocytaire, l'oxydation d'ions stanneux est sélective pour l'étain extracellulaire. Une solution composée d'acide citrique, de citrate de sodium et de dextrose est ensuite ajoutée à la fiole de réaction afin de capter tous les ions stanneux extracellulaires résiduels, les rendant plus disponibles à l'oxydation par l'hypochlorite de sodium.

Le marquage radioactif des globules rouges se poursuit avec l'ajout de pertechnétate Tc 99m de sodium au contenu oxydé de la fiole. Le pertechnétate de sodium diffuse à travers la membrane des érythrocytes et est réduit par les ions stanneux intracellulaires. Une fois réduit, le technétium Tc 99m ne peut pas diffuser à l'extérieur des globules rouges. Le marquage des globules rouges est virtuellement terminé moins de 20 minutes après l'ajout du pertechnétate Tc 99m de sodium à la fiole de réaction. On obtient habituellement un rendement de marquage des globules rouges d'au moins 95 % à l'aide de cette méthode *in vitro*. Cependant, il se peut que l'on observe un moins grand rendement si des quantités excessives de Tc 99m s'accumulent dans l'éluat du générateur de pertechnétate de sodium; le cas échéant, l'efficacité diminuera d'autant plus si l'on utilise un excès de tampon ACD (c.-à-d. plus de 0,15 ml par ml de sang). Par conséquent, on devra éviter les longues éluations; il est recommandé d'utiliser un éluat frais (de moins de 24 heures) du générateur de pertechnétate Tc 99m de sodium. Une fois le processus de marquage terminé, les globules

rouges marqués sont réinjectés au patient par voie intraveineuse afin de réaliser la scintigraphie.

Après l'injection intraveineuse, les globules rouges marqués au technétium Tc 99m diffusent dans le compartiment sanguin. Le volume de distribution équivalait à environ 5,6 % du poids corporel. Le technétium Tc 99m reste bien confiné dans le compartiment sanguin, avec une demi-vie biologique d'environ 29 heures. Vingt-quatre (24) heures après l'administration, 95 % de la concentration totale de technétium Tc 99m dans le compartiment sanguin reste fixée aux globules rouges. Environ 25 % de la dose injectée est excrétée dans l'urine au cours des 24 premières heures.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La trousse doit être entreposée à une température ambiante contrôlée de 20° à 25° C (68° à 77° F). La seringue I doit être protégée de la lumière si elle n'est pas conservée dans son emballage.

Il est recommandé d'administrer les globules rouges marqués au technétium Tc 99m dans les 30 minutes suivant leur préparation ou le plus tôt possible par la suite. Une petite étude a montré que les globules rouges marqués au technétium Tc 99m préparés avec la trousse Ultratag™ RBC ont un rendement de marquage équivalent *in vivo*, qu'ils soient administrés immédiatement après la préparation (5 patients étudiés) ou six heures après la préparation (6 patients étudiés). Le rendement de marquage moyen à 24 heures était de 97 % dans les deux groupes.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme c'est le cas avec tous les produits radioactifs, il faut prendre les précautions nécessaires pour réduire au minimum la radioexposition du patient (conformément à une stratégie de prise en charge adéquate) et du personnel.

La réception et l'utilisation de cette trousse, de même que l'administration du produit radiopharmaceutique préparé au moyen de celle-ci, ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées, dans des milieux cliniques désignés. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont soumis aux règlements ou aux autorisations appropriés des organismes officiels locaux compétents.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Numéro de catalogue – 068

Ultratag™ RBC contient trois éléments non radioactifs distincts :

- La fiole de réaction de 10 millilitres contient :
 - Une quantité théorique de 96 µg (ou au moins 50 µg) de chlorure stanneux dihydraté (SnCl₂•2H₂O)
 - Une quantité maximale de 105 µg de chlorure d'étain (stanneux et stannique) dihydraté, sous forme de chlorure stanneux (SnCl₂•2H₂O)
 - 3,67 mg de citrate de sodium dihydraté
 - 5,50 mg de dextrose anhydre

Avant la lyophilisation, on ajoute de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH entre 7,1 et 7,2. Le contenu de la fiole est lyophilisé et scellé sous argon.

- La seringue I contient :
 - 0,6 mg d'hypochlorite de sodium dans de l'eau stérile pour injection

Le volume total de cette seringue est de 0,6 ml. Il se peut que l'on ait ajouté de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, lequel se situe entre 11 et 13.

- La seringue II contient :
 - 8,7 mg d'acide citrique monohydraté
 - 32,5 mg de citrate de sodium dihydraté
 - 12 mg de dextrose anhydre dans de l'eau stérile pour injection

Le volume total de cette seringue est de 1,0 ml. On ajoute du citrate de sodium ou de l'acide citrique pour ajuster le pH entre 4,5 et 5,5.

RÉFÉRENCES

- Kocher David C., Radioactive Decay Tables. DOE/TIC 11026, 108 (1981).
- International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 80, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: Addendum 2 to ICRP Publication 53, Ann. ICRP 28(3), 1998.
- Russell JR, Stabin MG, Sparks RB and Watson EE. Radiation Absorbed Dose to the Embryo/Fetus from Radiopharmaceuticals, Health Physics. 73(5):756-769, 1997.
- Srivastava Syresh and Chervu L. Rao. Radionuclide - Labeled Red Blood Cell, Seminars in Nuclear Medicine. 1984;14, 68-82.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT