

Technescan MAG3™
Kit for the Preparation
of Technetium Tc 99m
Mertiatide

096

Technescan MAG3™
Kit for the Preparation
of Technetium Tc 99m
Mertiatide

Technescan MAG3™
Kit for the Preparation
of Technetium Tc 99m
Mertiatide

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

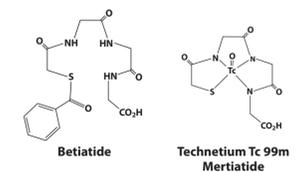
SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Non-medical Ingredients
Intravenous injection	Lyophilized Powder for Solution, 5-10 mCi	The kit contains lactose monohydrate, stannous chloride dihydrate, sodium tartrate dihydrate and total tin expressed as stannous chloride. <i>For a complete listing see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING.</i>

DESCRIPTION

Technescan MAG3™ is a kit for the preparation of technetium Tc 99m mertiatide, a diagnostic radiopharmaceutical. It is supplied as a sterile, non-pyrogenic, lyophilized powder. Each vial contains betiatide (N-[N]-[N-(benzoylthio) acetyl]glycylglycyl)-glycine. After reconstitution with sterile sodium pertechnetate Tc 99m injection, the technetium Tc 99m mertiatide (disodium[N-(N-(mercaptoacetyl) glycol) glycol] glycinato (2-)-N,N',N'',S) oxotechnate (2-)) which is formed is suitable for intravenous administration.

Each 10 milliliter vial contains 1 milligram betiatide, 0.05 milligram (minimum) stannous chloride dihydrate (SnCl₂·2H₂O) and 0.2 milligram (maximum) total tin expressed as stannous chloride dihydrate (SnCl₂·2H₂O), 40 milligrams sodium tartrate dihydrate (Na₂C₄H₄O₆·2H₂O), and 20 milligrams lactose monohydrate. Prior to lyophilization, sodium hydroxide or hydrochloric acid may be added for pH adjustment. The pH of the reconstituted drug is between 5.0 and 6.0. No bacteriostatic preservative is present. The contents are sealed under argon. Technescan MAG3™ kits are light sensitive and must be protected from light. Betiatide and technetium Tc 99m mertiatide have the following structural formulas:



Physical Characteristics

Technetium Tc 99m decays by isomeric transition with a physical half-life of 6.01 hours¹. The principal photon that is useful for detection and imaging is listed in Table 1.

Table 1. Principal Radiation Emission Data¹

Radiation	Mean % 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 0.023 cm. A range of values for the relative attenuation of the radiation emitted by this radionuclide that results from interposition of various thicknesses of Pb is shown in Table 2. For example, the use of 0.27 cm of Pb will decrease the external radiation exposure by a factor of about 1000.

Table 2. Radiation Attenuation by Lead Shielding²

Shield Thickness Pb, (cm)	Coefficient of Attenuation
0.023	0.5
0.09	10 ¹
0.18	10 ²
0.27	10 ³

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

Table 3. Physical Decay Chart: Technetium Tc 99m; Half-Life 6.01 Hours

Hours	Fraction Remaining	Hours	Fraction Remaining
-5	1.780	10	0.316
-4	1.586	11	0.281
-3	1.413	12	0.251
-2	1.259	13	0.223
-1	1.122	14	0.199
0*	1.000	15	0.177
1	0.891	16	0.158
2	0.794	17	0.141
3	0.708	18	0.125
4	0.631	19	0.112
5	0.562	20	0.100
6	0.501	21	0.0888
7	0.446	22	0.0791
8	0.398	23	0.0705
9	0.354	24	0.0628

* Calibration Time

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Technetium Tc 99m mertiatide is a renal imaging agent for use in the diagnosis of congenital and acquired abnormalities, renal failure, urinary tract obstruction, and calculi in adults and pediatric patients (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Pediatrics**). It is a diagnostic aid used to assess renal perfusion, size, position, and configuration, renal function (including differential renal function), renal angiograms, and renogram curves for whole kidney and renal cortex. Technetium Tc 99m mertiatide may also be used as an indirect measurement of effective renal plasma flow.

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 (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 contents of the kit are not radioactive. However, after the sodium pertechnetate Tc 99m is added, adequate shielding of the final preparation must be maintained to minimize radiation exposure to occupational workers and patients.

Contents of the reaction vial are intended only for use in the preparation of technetium Tc 99m mertiatide and are NOT to be administered directly to the patient until the reconstitution process has been completed.

To help reduce the radiation dose to the bladder, as well as other target organs, the patient should increase his or her fluid intake (unless medically contraindicated) and void as often as possible after the injection of technetium Tc 99m mertiatide for six hours after the imaging procedure.

Technetium Tc 99m mertiatide should not be used more than six hours after preparation.

Carcinogenesis and Mutagenesis

No long term animal studies have been performed to evaluate the carcinogenic or mutagenic potential of technetium Tc 99m mertiatide, or whether this drug affects fertility in males or females. As with other radiopharmaceuticals which distribute intracellularly, there may be increased risk of chromosome damage from Auger electrons if nuclear uptake occurs.

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 women of childbearing capability should be performed during the first ten days following the onset of menses.

Since adequate reproduction studies have not been performed in animals to determine whether technetium Tc 99m mertiatide affects fertility in males or females, has teratogenic potential, or has other adverse effects on the fetus, this radiopharmaceutical preparation should not be administered to pregnant women unless it is considered that the benefits to be gained outweigh the potential hazards.

Nursing Women:

Where an assessment of the risk to benefit ratio suggests the use of the product in lactating mothers, formula feeding should be substituted for breastfeeding for a period of at least 24 hours.

Pediatrics (0 - 16 years of age):

Safety and effectiveness in pediatric patients under the age of 30 days (neonates) have not been established. However, studies performed to date in older pediatric patients have not demonstrated any pediatric-specific problems that would limit the use of technetium Tc 99m mertiatide in this population.

Geriatrics (> 65 years of age):

No data available.

ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions have been reported: nausea, vomiting, wheezing, dyspnea, itching, skin rash, tachycardia, hypertension, shaking chills, fever, and seizure.

DRUG INTERACTIONS

No data available.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Technetium Tc 99m Mertiatide Injection is administered intravenously. The suggested dose range employed in the average adult patient (70 kg) for renal function and imaging studies is 185 MBq (5 mCi) to 370 MBq (10 mCi). In pediatric patients, the recommended dose range is 2.6 MBq/kg (70 µCi/kg) to 5.2 MBq/kg (140 µCi/kg), with a minimum imaging dose of 37 MBq (1 mCi).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

Administration

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

Image Acquisition and Interpretation

Patient Preparation

It is important that the patient be well-hydrated prior to the examination, since the state of hydration will affect tracer excretion and the shape of the renogram curve. Increased hydration will decrease the radiation dose to the bladder, and the patient should be advised to empty the bladder frequently after the examination.

Image Acquisition

Imaging is generally performed with the patient in a supine position, although the sitting position may be employed. A gamma camera interfaced with a computer is used. Images are acquired in the posterior projection for evaluation of native kidneys and in the anterior projection for evaluation of renal allografts. Imaging is performed with a 20% window centered around 140 keV, with a low energy all purpose (LEAP) collimator for adults or a low energy high resolution (LEHR) collimator for pediatric patients.

A radionuclide angiogram may be obtained during the first minute after injection of technetium Tc 99m mertiatide, with a constant frame duration of 1-3 seconds. Between 1 and 2 minutes following injection, a renal image is obtained, followed by continuous collection of analog images every 1 to 2.5 minutes from 2 to 30 minutes following injection. Continuous digital data are collected at a rate of 20 seconds per frame for 30 minutes. From the digital data, activity versus time (renogram) curves are generated from regions of interest which may be placed around the whole kidney and/or around the renal cortex. All regions are corrected for soft tissue background. Digital data acquired between 1 and 2 minutes or between 2 and 3 minutes may be used to calculate differential renal function. If pooling of tracer is noted in the collecting structures on final supine images and if not clinically contraindicated, a static renal image may be recorded in the upright position after obtaining post-void bladder images.³

Renogram Interpretation

Figure 1 is a schematic representation of a normal renogram. The renogram can be divided into three phases. The initial phase occurs when the tracer is first entering the kidney, resulting in a rapid rise in activity; this represents renal blood flow. In the second phase, rate of renal tracer increase is slower, and represents renal extraction of tracer from the blood. There is a peak at the end of phase 2, which in normal kidneys occurs between 2 and 5 minutes. The third phase, occurring after the peak, represents tracer excretion and drainage.

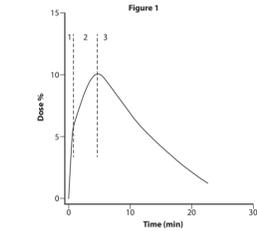


Image Interpretation

Following injection of tracer, there is simultaneous and symmetric delivery to and uptake of the tracer by normal kidneys. The two minute image shows good cortical delineation. By four minutes, there is accumulation of tracer within intrarenal collecting structures, followed by drainage of tracer into the bladder. Functional abnormalities of the renal arteries, renal parenchyma or collecting structures can produce alterations in the rate of delivery of technetium Tc 99m mertiatide to the kidneys, the rate of renal excretion or the drainage pattern.⁴

Instructions for Preparation and Use

Note: Read complete directions thoroughly before starting preparation 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 procedures normally employed in making additions and withdrawals from sterile, non-pyrogenic containers during the addition of pertechnetate solution and the withdrawal of doses for patient administration.

Procedural Precautions and Notes

- NOTE:** Do not use Tc 99m eluate more than 6 hours after its elution from the generator.
- The water bath used for heating the contents of the reaction vial must be at a continuous rolling boil during the heating step of the preparation procedure. The vial should be in direct contact with the rolling boil of the water bath, and the level of the bath must be at least even with the level of the contents of the vial.
- The temperature of a lead incubation shield should be allowed to reach the temperature of the water bath before incubating the reaction vial. The shield should be designed so that water flows through the interior of the shield.

Note 1: Use aseptic technique and wear waterproof gloves during the entire preparation procedure and during subsequent patient dose withdrawals from the reaction vial.

Note 2: Make all transfers of sodium pertechnetate Tc 99m solutions with an adequately shielded syringe and shielding around the vial during the useful life of the radioactive product.

Note 3: The radiochemical purity of reconstituted technetium Tc 99m mertiatide must be checked prior to administration to the patient.

Procedure For The Preparation Of Technetium Tc 99m Mertiatide

- Prepare a rolling boil water bath containing a vial shield with openings cut in it to allow the water to circulate through the shield. The openings should be oriented to prevent radiation leakage.
- Place the reaction vial in a lead dispensing shield fitted with a lid and with a minimum wall thickness of 1/8 inch.
- Swab the rubber stopper of the reaction vial with an appropriate antiseptic. Insert a filter-containing venting needle (provided) through the vial stopper. Inject 4 to 10 mL of sodium pertechnetate Tc 99m solution containing 740 MBq (20 mCi) to 3.70 GBq (100 mCi) into the vial. If

required, use non-bacteriostatic normal saline to dilute the sodium pertechnetate Tc 99m solution to the desired concentration prior to addition to the vial.

NOTE: Make sure the water bath is at boiling temperature before adding the sodium pertechnetate Tc 99m to the reaction vial.

- Immediately following the addition of sodium pertechnetate Tc 99m solution to the reaction vial, withdraw the syringe plunger to a volume of 2 mL, thus removing 2 mL of argon gas and adding 2 mL of filtered air to the vial. The air is required to oxidize excess stannous ion. Remove both needles from the vial.

NOTE: The addition of 2 mL of air is required to prevent the progressive formation of technetium Tc 99m labeled impurities.

- Invert the reaction vial several times to obtain complete mixing.
- Immediately transfer the reaction vial to the water bath. Place it inside the lead shield which has been equilibrated to the temperature of the boiling water bath. Allow the reaction vial to incubate for 10 minutes.

NOTE: The reaction vial **MUST** be placed in the boiling water bath within 5 minutes of the addition of sodium pertechnetate Tc 99m solution.

- Remove the reaction vial from the boiling water bath and place it in the lead dispensing shield. Allow the contents of the vial to cool for approximately 15 minutes to reach body temperature. Using proper shielding, the vial contents should be visually inspected.

The solution should be clear and free of particulate matter. If not, the preparation should not be used.

- Assay the reaction vial using a suitable radioactivity calibration system. Record the date, time, total technetium Tc 99m activity, volume, and technetium Tc 99m concentration on the radioassay information label and affix the label to the lead dispensing shield.

- The radiochemical purity of the reconstituted solution must be checked prior to administration to the patient. If the radiochemical purity is less than 90%, the product must not be used.**

- Store the reaction vial containing the technetium Tc 99m mertiatide at controlled room temperature 20-25°C (68-77°F) until use. **The technetium Tc 99m mertiatide preparation must be used within six hours of preparation.**

Directions for Quality Control

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

RECOMMENDED METHOD FOR DETERMINATION OF RADIOCHEMICAL PURITY OF TECHNESCAN MAG3™

Required Materials:

Waters Sep-Pak™ C18 Cartridges, part #51910
200 proof ethanol
0.9% Sodium Chloride Injection, USP
0.001 N Hydrochloric acid**
1:1 ethanol/saline solution**
Disposable culture tubes or vials, minimum 15 mL capacity
Ion chamber for measurement of radioactive samples
Disposable syringes: 10 mL, no needle required, 1 mL with needle.

* May be prepared by diluting 1 mL of 0.10 N hydrochloric acid to 100 mL with Water for Injection, USP, or by other appropriate dilution of more concentrated hydrochloric acid. For example, 0.1 mL of 36% (~11.6 N) hydrochloric acid diluted to a total volume of 1,150 mL.

** Prepared by mixing equal volumes of the 200-proof ethanol and 0.9% Sodium Chloride Injection, USP.

Preparation of Sep-Pak™ Cartridge

- Using a 10 mL syringe, push 10 mL of 200-proof ethanol through the Sep-Pak™ cartridge. Discard the eluate.
- Similarly, flush the cartridge with 10 mL of the 0.001 N hydrochloric acid. Discard the eluate.
- Drain the cartridge by pushing 5 mL of air through the cartridge with the syringe. Discard the eluate.

Sample Analysis

- Apply 0.1 mL of the technetium Tc 99m mertiatide preparation to the head of the cartridge through the longer end of the cartridge using a 1 mL syringe with needle.

Note: The cartridge and all solutions eluted from it will be radioactive after this step.

- With a disposable 10 mL syringe, slowly push 10 mL of 0.001 N hydrochloric acid through the cartridge. Collect this fraction in a culture tube or vial for counting.
- Similarly, elute the cartridge with 10 mL of the 1:1 ethanol/saline solution. Be sure that this solution is pushed through the cartridge slowly so that the elution occurs in a dropwise manner. Collect this 10 mL fraction in a second culture tube or vial for counting.
- Place the Sep-Pak™ cartridge in a third culture tube or vial for counting.

Counting

- Assay the activity of the first sample elution in an ion chamber. This fraction contains the hydrophilic impurities (free pertechnetate, technetium tartrate, etc) and a fraction of reduced-hydrolyzed technetium.
- Assay the activity of the second elution. This fraction contains the technetium Tc 99m mertiatide complex.
- Assay the activity of the Sep-Pak™ cartridge in the third culture tube or vial. This component contains the remaining reduced-hydrolyzed technetium and non-elutable impurities.

Calculations

- Percent technetium Tc 99m mertiatide = $\frac{\text{Activity of 2}^{\text{nd}}$ (ethanol/saline) fraction}{\text{Total activity of all three fractions}} \times 100\%
- Percent hydrophilic impurities = $\frac{\text{Activity of 1}^{\text{st}}$ (0.001N HCl acid) fraction}{\text{Total activity of all three fractions}} \times 100\%
- Percent non-elutable impurities = $\frac{\text{Activity remaining on Sep-Pak}^{\text{TM}}$ cartridge}{\text{Total activity of all three fractions}} \times 100\%

ALTERNATE METHOD FOR DETERMINATION OF RADIOCHEMICAL PURITY OF TECHNESCAN MAG3™

Required Material:

Chromatography chamber
Whatman Chromatography Paper Cellulose Grade 3 MM CHR
Acetone A.R. grade
Water for injection
Ion chamber for measurement of radioactive samples.
Preparation, Chromatography and Results
The procedure for determining the radiochemical purity of Tc 99m labeled mertiatide involves two separate determinations: (1) free pertechnetate (TCO₂) is measured using Whatman 3MM paper and acetone. Both reduced-hydrolyzed technetium (RHTC) and Tc 99m labeled mertiatide remain at the origin while free pertechnetate migrates to the solvent front. (2) The second system uses Whatman 3MM paper with water to detect and measure RHTC. The RHTC remains at the point of sample application while both the Tc 99m labeled mertiatide and free pertechnetate migrate to the solvent front.

- Procedure Free Pertechnetate**
 - Apply 1 drop of prepared Tc99, mertiatide near the end of Whatman 3MM chromatography strip. Mark the point of sample application with a pencil line. Allow the spot to dry until the wet spot is no longer evident.
 - Develop the strip by ascending movement of acetone.
 - Remove the test strip and mark the solvent front.
- Allow strip to dry and place into a radio-chromatogram scanner for determining the distribution of radioactivity. Note that free pertechnetate migrates to the solvent front.

- Procedure: Reduced-hydrolyzed Technetium (RHTC)**
 - Apply a drop of prepared Tc 99m mertiatide to one end of a Whatman 3MM paper chromatography strip. The point of sample application should be marked with a pencil line. Allow the spot to dry until the water mark is no longer evident.
 - Develop the strip by ascending movement of water.
 - Remove strip from solvent and mark solvent front.

- Allow the strip to dry and determine the distribution of radioactivity on the strip by use of a radiochromatogram scanner. RHTC remains at the origin.
- OR
- Cut strip midway between the point of sample application and the solvent front.
- Count each section for activity using a gamma counter and subtract background.
- Calculate the percent of free pertechnetate
 $\% \text{TCO}_2 = \frac{\text{cts upper section}}{\text{cts upper section} + \text{cts lower section}} \times 100$

- Procedure: Reduced-hydrolyzed Technetium (RHTC)**
 - Apply a drop of prepared Tc 99m mertiatide to one end of a Whatman 3MM paper chromatography strip. The point of sample application should be marked with a pencil line. Allow the spot to dry until the water mark is no longer evident.
 - Develop the strip by ascending movement of water.
 - Remove strip from solvent and mark solvent front.
- Allow the strip to dry and determine the distribution of radioactivity on the strip by use of a radiochromatogram scanner. RHTC remains at the origin.
- OR
- Cut strip midway between the point of sample application and the solvent front.
- Count each section using a gamma counter and subtract background.
- Calculate the percent reduced-hydrolyzed technetium:
 $\% \text{RHTC} = \frac{\text{cts lower section}}{\text{cts lower section} + \text{cts upper section}} \times 100$

The Tc 99m mertiatide is acceptable for use provided the sum of the free pertechnetate and RHTC do not exceed 10%.

- Use a 10 cm strip

RADIATION DOSIMETRY

The estimated absorbed radiation doses from an intravenous administration of technetium Tc 99m mertiatide are presented in Tables 4a and 4b.

Table 4a. Estimated Absorbed Radiation Doses for Technetium Tc 99m Mertiatide Injection in patients with Normal Renal Function (mGy)²

Subject	Adult	15 yr	10 yr	5 yr	1 yr
Administered Activity (MBq)	370	370	237	141	73
Organ	Dose (mGy)				
Adrenals	1.4E-01	1.9E-01	1.9E-01	1.7E-01	1.8E-01
Bladder	4.1E+01	5.2E+01	4.0E+01	2.5E+01	2.3E+01
Bone surfaces	4.8E-01	5.9E-01	5.0E-01	3.4E-01	3.1E-01
Brain	3.7E-02	4.8E-02	5.2E-02	4.9E-02	4.5E-02
Breast	3.7E-02	5.2E-02	5.7E-02	5.5E-02	6.0E-02
Gallbladder	2.1E-01	3.2E-01	4.7E-01	2.4	



Technescan MAG3™
Trousse pour la préparation du mertiatide marqué au technétium 99m

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

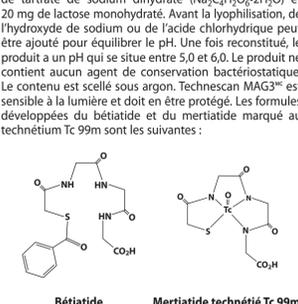
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée pour solution, 5 à 10 mCi	La trousse contient du lactose monohydraté, du chlorure stanneux dihydraté, du tartrate de sodium dihydraté et de l'étaïn total exprimé sous forme de chlorure stanneux.
		<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

DESCRIPTION

Technescan MAG3™ est une trousse servant à la préparation du mertiatide marqué au technétium Tc 99m, un produit radiopharmaceutique à usage diagnostique. Le produit est offert sous forme de poudre lyophilisée, stérile et apyrogène. Chaque fiole contient du bétiatide (N-[N-(N-[(benzoylthio) acétyle]glycyl)glycine]. Après reconstitution avec une solution injectable de perchénétate Tc 99m de sodium, le mertiatide technétié Tc 99m (disodium[N-(N-[(mercaptoacétyle) glycy] glycy] glycinate (2-)-N,N,N',S')oxotechnétate (2-)) obtenu peut être administré par voie intraveineuse.

Chaque fiole de 10 ml contient 1 mg de bétiatide, 0,05 mg (minimum) de chlorure stanneux dihydraté (SnCl₂·2H₂O) et 0,2 mg (maximum) d'étaïn total exprimé sous forme de chlorure stanneux dihydraté (SnCl₂·2H₂O), 40 mg de tartrate de sodium dihydraté (Na₂C₄H₄O₇·2H₂O) et 20 mg de lactose monohydraté. Avant la lyophilisation, de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique peut être ajouté pour équilibrer le pH. Une fois reconstitué, le produit a un pH qui se situe entre 5,0 et 6,0. Le produit ne contient aucun agent de conservation bactériostatique. Le contenu est scellé sous argon. Technescan MAG3™ est sensible à la lumière et doit en être protégé. Les formules dépliées du bétiatide et du mertiatide marqué au technétium Tc 99m sont les suivantes :



Caractéristiques physiques

Le technétium Tc 99m se dégrade par transition isomérique et possède une demi-vie de 6,01 heures¹. Le photon principal utile à la détection et à la visualisation figure au tableau 1.

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

Rayonnement externe

La constante spécifique de rayonnement gamma pour le technétium Tc 99m est de 0,78 R/mCi-h à 1 cm. La première couche de demi-atténuation du technétium est de 0,023 cm de plomb (Pb). L'atténuation relative du rayonnement émis par ce radionucléide avec l'interposition de diverses épaisseurs de plomb est illustrée au tableau 2. Par exemple, l'utilisation d'un blindage de plomb de 0,27 cm atténue par un facteur d'environ 1 000 l'exposition au rayonnement.

Tableau 2 – Atténuation du rayonnement par blindage en plomb²

Épaisseur du blindage Pb (cm)	Coefficient d'atténuation
0,023	0,5
0,09	10 ¹
0,18	10 ²
0,27	10 ³

Afin de faciliter la correction en fonction de la décroissance radioactive de ce radionucléide, le tableau 3 présente les fractions résiduelles à différents intervalles après le moment de l'étalonnage.

Tableau 3 – Table de décroissance radioactive du technétium Tc 99m; demi-vie de 6,01 heures

Heures	Fraction restante	Heures	Fraction restante
-5	1,780	10	0,316
-4	1,586	11	0,281
-3	1,413	12	0,251
-2	1,259	13	0,223
-1	1,122	14	0,199
0*	1,000	15	0,177
1	0,891	16	0,158
2	0,794	17	0,141
3	0,708	18	0,125
4	0,631	19	0,112
5	0,562	20	0,100
6	0,501	21	0,0888
7	0,446	22	0,0791
8	0,398	23	0,0705
9	0,354	24	0,0628

* Moment de l'étalonnage

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le mertiatide marqué au technétium Tc 99m est un agent d'imagerie rénale utilisé pour le diagnostic d'anomalies congénitales ou acquises, de l'insuffisance rénale, de l'obstruction des voies urinaires et des calculs chez les adultes et les enfants (voir **MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Pédiatrie**). Il s'agit en outre d'un agent diagnostique permettant d'évaluer la fonction rénale, d'explorer la fonction séparée de chaque rein, d'établir des angiogrammes rénaux et des rénogrammes pour l'ensemble du rein et du cortex rénal. Le mertiatide marqué au technétium Tc 99m peut aussi être utilisé comme mesure indirecte du débit plasmatique rénal efficace.

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 (voir **INGRÉDIENTS 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'étaïn (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 perchénétate Tc 99m de sodium contenant un agent oxydant.

Le contenu de cette trousse n'est pas radioactif. Toutefois, après l'ajout du perchénétate Tc 99m de sodium, il faut entourer la préparation finale d'un blindage suffisant, afin de réduire au minimum la radioexposition du personnel et des patients.

Le contenu de la fiole de réaction ne doit servir qu'à la préparation du mertiatide marqué au technétium Tc 99m

et NE DOIT être administré directement au patient qu'une fois la reconstitution terminée.

Pour contribuer à réduire la dose de rayonnement à la vessie et aux autres organes cibles, le patient doit augmenter sa consommation de liquides (à moins de contre-indication médicale) et uriner aussi souvent que possible après l'injection du mertiatide marqué au technétium Tc 99m, et durant les six heures qui suivent l'examen d'imagerie.

Le mertiatide technétié Tc 99m doit être utilisé dans les six heures qui suivent sa préparation.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été menée afin d'évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène du mertiatide marqué au technétium Tc 99m, ou les effets de ce dernier sur la fertilité chez les mâles ou les femelles. Comme avec tout autre agent radiopharmaceutique qui diffuse dans les cellules, il peut y avoir un risque accru de détérioration chromosomique due aux électrons d'Auger s'il y a captation nucléaire.

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, surtout s'ils peuvent être différés, effectués à l'aide de produits radiopharmaceutiques chez des femmes en âge de procréer devraient avoir lieu au cours des dix jours qui suivent le début des règles.

Comme aucune étude de reproduction animale rigoureuse n'a été menée pour déterminer si le mertiatide marqué au technétium Tc 99m avait des effets néfastes sur la fertilité chez les mâles et les femelles, des effets tératogènes ou délétères sur le fœtus, cette préparation radiopharmaceutique ne devrait pas être administrée aux femmes enceintes, sauf si les bénéfices attendus pour la mère l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

Lorsque l'évaluation des avantages et des risques justifie l'administration de ce produit à des femmes qui allaitent, l'allaitement au sein doit être remplacé par des préparations pour nourrissons pendant une période d'au moins 24 heures.

Pédiatrie (0-16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les nouveau-nés de moins de 30 jours n'ont pas encore été établies. Cependant, les études menées à ce jour chez des enfants plus âgés n'ont pas démontré de problèmes particuliers qui pourraient limiter l'usage du mertiatide marqué au technétium Tc 99m chez cette population.

Géiatrie (> 65 ans) :

Aucune donnée n'est disponible.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été rapportés : nausées, vomissements, respiration sifflante, dyspnée, démangeaisons, éruption cutanée, tachycardie, hypertension, frissons et tremblements, fièvre et convulsions.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune donnée n'est disponible.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le mertiatide marqué au technétium Tc 99m est administré par voie intraveineuse. Les doses suggérées dans le cas d'un patient adulte de taille moyenne (70 kg) pour l'évaluation de la fonction rénale et les études d'imagerie se situent entre 185 MBq (5 mCi) et 370 MBq (10 mCi). Chez les enfants, on recommande un éventail de doses allant de 2,6 MBq/kg (70 µCi/kg) à 5,2 MBq/kg (140 µCi). Une dose de 37 MBq (1 mCi) est nécessaire pour obtenir des images de qualité suffisante.

Avant leur utilisation, les médicaments administrés par voie parentérale doivent être examinés visuellement afin de détecter la présence de particules ou une décoloration.

Administration

La dose doit être mesurée à l'aide d'un système de calibration adéquat de la radioactivité immédiatement avant l'administration au patient.

Acquisition et interprétation des images

Préparation du patient

Il est important que le patient consomme une grande quantité de liquides avant l'examen, étant donné que son état d'hydratation aura un effet sur l'excrétion du marqueur et sur le rénogramme. Dans les cas d'hyperhydratation, on note une réduction de la dose de rayonnement à la vessie. Le patient devrait être informé d'uriner fréquemment après l'examen.

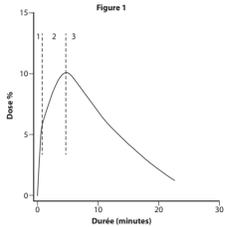
Acquisition d'images

Le patient est généralement couché sur le dos lors de l'examen d'imagerie, bien que celui-ci puisse être réalisé chez un patient en position assise. Une caméra gamma reliée à un ordinateur sert à prendre les clichés. Les images sont captées par projection postérieure lorsqu'il s'agit d'évaluer des reins endogènes et par projection antérieure lors de l'évaluation de reins allogreffés. L'imagerie est réalisée avec une fenêtre à 20° centrée à environ 140 KeV, avec un collimateur basse énergie tout usage (Low Energy All Purpose ou LEAP) chez les adultes, ou un collimateur basse énergie à haute résolution (Low Energy High Resolution ou LEHR) chez les enfants.

Une angiographie au moyen des radionucléides peut être réalisée durant la première minute suivant l'injection de mertiatide marqué au technétium Tc 99m, avec une durée d'image constante de 1 à 3 secondes. On obtient l'image rénale 1 à 2 minutes après avoir injecté l'isotope, suivie d'une série continue d'images analogues toutes les 1 à 2,5 minutes, et ce, 2 à 30 minutes après l'injection. Les données numériques continues sont enregistrées à une cadence de 20 secondes par image durant 30 minutes. Les courbes d'activité en fonction du temps (rénogramme) sont générées à partir des données numériques, pour les régions à explorer, comme celles entourant le rein complet et/ou le cortex rénal. Le bruit de fond attribuable aux tissus mous est corrigé pour toutes les images. Les données numériques acquises entre 1 et 2 minutes ou entre 2 et 3 minutes peuvent être utilisées pour le calcul de la fonction rénale différentielle. Si l'on note une accumulation du marqueur dans les structures collectrices sur les images finales prises chez le patient en position couchée sur le dos, une image rénale statique peut être réalisée – s'il n'y a aucune contre-indication clinique – chez le patient en position verticale, après avoir obtenu des images post-mictionnelles de la vessie³.

Interprétation du rénogramme

La figure 1 est une représentation schématisée d'un rénogramme normal. Le rénogramme peut être divisé en trois phases. La phase initiale est caractérisée par l'entrée du marqueur dans le rein, ce qui provoque une hausse rapide de l'activité; cela correspond au flux sanguin rénal. La deuxième phase est caractérisée par une augmentation plus lente du taux du marqueur; cela correspond à l'excrétion sanguine du marqueur par les reins. On note un pic à la fin de la phase 2, qui survient dans le rein normal après 2 à 5 minutes. La troisième phase survient après ce pic et correspond à l'excrétion et au drainage du marqueur.



Interprétation des images

Après l'injection du marqueur, celui-ci est transporté jusqu'aux reins sains et capté par ceux-ci de façon simultanée et symétrique. Deux minutes après injection du produit, l'image montre une démarcation corticale marquée. Après quatre minutes, on note une accumulation du marqueur dans les structures collectrices intrarénales, plus le drainage du marqueur vers la vessie. Les anomalies fonctionnelles des artères rénales, du parenchyme rénal ou des structures collectrices peuvent modifier le temps de transport du mertiatide technétié Tc 99m vers le rein, vitesses d'excrétion rénale ou le drainage⁴.

Directives de préparation et d'utilisation

Remarque : Lire attentivement les directives avant de commencer la préparation.

Les éléments de la fiole de réaction sont stériles et apyrogènes. L'utilisateur doit suivre attentivement les directives et respecter rigoureusement les règles d'asepsie normalement utilisées lors de l'ajout de solution de perchénétate dans une fiole stérile et apyrogène et au moment du prélèvement de la dose à administrer au patient.

Précautions et remarques

- REMARQUE 1 :** L'éluat Tc 99m doit être utilisé dans les 6 heures suivant l'éluat du générateur.
- Le bain-marie servant à réchauffer le contenu de la fiole de réaction doit être maintenu à forte ébullition pendant toute la période de réchauffement. La fiole doit être en contact direct avec l'eau bouillante du bain-marie et le niveau du bain doit être au moins égal à celui du contenu de la fiole.
- La température du blindage en plomb de l'incubateur doit avoir atteint la température de l'eau du bain-marie avant l'incubation de la fiole de réaction. Le blindage doit être conçu de manière à ce que l'eau puisse y pénétrer et y circuler.

Remarque 1 : Recourir à une technique d'asepsie et porter des gants imperméables durant toute la procédure de préparation et lors des prélèvements ultérieurs de la dose à administrer au patient.

Remarque 2 : Procéder au transfert du perchénétate Tc 99m de sodium à l'aide d'une seringue blindée et veiller à ce qu'il y ait un blindage adéquat de la fiole, et ce, durant toute la durée de vie utile de la substance radioactive.

Remarque 3 : Avant d'administrer le mertiatide technétié Tc 99m reconstitué au patient, on doit d'abord vérifier sa pureté radiochimique.

Mode de préparation du mertiatide marqué au technétium Tc 99m

- Préparez un bain-marie d'eau bouillante contenant un incubateur blindé de plomb doté d'ouvertures permettant à l'eau de circuler de part et d'autre du blindage. Les ouvertures doivent être orientées de manière à prévenir les fuites de rayonnements.
- Placez la fiole de réaction dans un contenant blindé au plomb d'une épaisseur minimale de 1/8 pouce et muni d'un couvercle.
- Nettoyez le bouchon de caoutchouc de la fiole de réaction avec un antiseptique approprié. Insérez une aiguille ventilée avec filtre (fournie) dans le bouchon de la fiole. Injectez 4 à 10 ml de solution de perchénétate Tc 99m de sodium contenant 740 MBq (20 mCi) à 3,70 GBq (100 mCi) dans la fiole. S'il y a lieu, utilisez une solution saline normale non bactériostatique pour diluer la solution de perchénétate Tc 99m de sodium jusqu'à la concentration désirée avant de l'ajouter au contenu de la fiole.

REMARQUE : Assurez-vous que l'eau du bain-marie soit à ébullition avant de transférer la solution de perchénétate Tc 99m de sodium dans la fiole de réaction.

4. Immédiatement après le transfert de la solution de perchénétate Tc 99m de sodium dans la fiole de réaction, retirez le piston de la seringue jusqu'à un volume de 2 ml, ce faisant, 2 ml d'azote seront extraits de la fiole et 2 ml d'air filtré y seront ajoutés. L'air servira à oxyder l'excès d'ions stanneux. Retirez les deux aiguilles de la fiole.

REMARQUE : L'ajout de 2 ml d'air sert à empêcher la formation progressive d'impuretés marquées au technétium Tc 99m.

5. Tournez la fiole de réaction plusieurs fois pour obtenir un mélange homogène.

6. Placez immédiatement la fiole de réaction dans le bain-marie d'eau bouillante. Placez-la à l'intérieur du blindage de plomb qui a atteint la température de l'eau. Laissez la fiole de réaction incuber 10 minutes.

REMARQUE : La fiole de réaction DOIT être placée dans le bain-marie d'eau bouillante dans les 5 minutes qui suivent l'ajout de la solution de perchénétate Tc 99m de sodium.

7. Retirez la fiole de réaction du bain-marie d'eau bouillante et replacez-la à l'intérieur du blindage de plomb. Laissez le contenu de la fiole refroidir environ 15 minutes jusqu'à la température du corps. Puis, en vous protégeant par un blindage approprié, inspectez visuellement le contenu de la fiole.

La solution doit être claire et exempte de particule. Si ce n'est pas le cas, évitez d'utiliser la préparation.

8. Effectuez le dosage de la fiole de réaction à l'aide d'un système de mesure de la radioactivité approprié. Inscrivez la date, l'heure, ainsi que l'activité totale, le volume et la concentration du technétium Tc 99m sur l'étiquette d'information relative au dosage radiologique et fixe-la à un contenant de plomb.

9. La pureté radiochimique de la solution reconstituée doit être vérifiée avant l'administration au patient. Si elle est inférieure à 90 %, le produit ne doit pas être utilisé.

10. Entreposez la fiole de réaction contenant le mertiatide technétié Tc 99m à une température ambiante contrôlée de 20 à 25 °C (68 à 77 °F) jusqu'au moment de l'utilisation. La préparation du mertiatide technétié Tc 99m doit être utilisée dans les six heures suivant sa reconstitution.

Instructions relatives au contrôle de la qualité

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

MÉTHODE RECOMMANDÉE POUR DÉTERMINER LA PURETÉ RADIOCHIMIQUE DU TECHNESCAN MAG3™

Matériel requis :

- Cartouche Sep-Pak™ C18 de Waters (une division de Millipore), n° d'article S1910
- 20 ml d'éthanol absolu
- Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP
- Acide chlorhydrique 0,001N¹
- Solution saline/éthanol 1:1**
- Tubes ou fioles de culture jetables, capacité minimale de 15 ml
- Chambre d'ionisation pour mesurer les échantillons radioactifs
- Seringues jetables : de 10 ml, sans aiguille; de 1 ml, avec aiguille.

* Peut être préparé en diluant 1 ml d'acide chlorhydrique 0,10N à 100 ml avec de l'eau pour injection USP, ou selon un autre procédé de dilution approprié d'une concentration supérieure d'acide chlorhydrique. Par exemple, 0,1 ml de 36 % (~11,6N) d'acide chlorhydrique dilué à un volume total de 1 150 ml.

** Est préparée en mélangeant des volumes égaux d'éthanol absolu et de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP.

Préparation de la cartouche Sep-Pak™

1. À l'aide d'une seringue de 10 ml, poussez 10 ml d'éthanol absolu dans la cartouche Sep-Pak[™]. Éliminez l'éluat.

2. Simultanément, nettoyez la cartouche avec 10 ml d'acide chlorhydrique 0,001N. Éliminez l'éluat.

3. Videz la cartouche en poussant 5 ml d'air dans la cartouche avec la seringue. Éliminez l'éluat.

Analyse d'un échantillon

- Appliquez 0,1 ml de la préparation du mertiatide injectable marqué au technétium Tc 99m sur l'embout de la cartouche en insérant la seringue de 1 ml dans sa partie supérieure.
- Remarque :** La cartouche et toutes les solutions élues à partir de celle-ci seront radioactives après cette étape.
- À l'aide d'une seringue jetable de 10 ml, poussez lentement 10 ml d'acide chlorhydrique 0,001N dans la cartouche. Recueillez cette fraction dans un tube de culture ou une fiole de comptage.
 - Simultanément, éluez la cartouche avec 10 ml de solution saline/éthanol 1:1. Assurez-vous de pousser cette solution lentement dans la cartouche afin que l'éluat survive goutte à goutte. Recueillez cette fraction de 10 ml dans un deuxième tube de culture ou une deuxième fiole de comptage.

4. Placez la cartouche Sep-Pak[™] dans un troisième tube de culture ou une troisième fiole de comptage.

Comptage

- Déterminez l'activité du premier échantillon d'éluat dans une chambre d'ionisation. Cette fraction contient des impuretés d'hydrophiliques (perchénétate libre, tartrate de technétium, etc.) et une fraction de technétium réduit-hydrolysé.
- Déterminez l'activité de la deuxième éluat. Cette fraction contient le complexe mertiatide technétié Tc 99m.
- Déterminez l'activité de la cartouche Sep-Pak[™] dans un troisième tube de culture ou une troisième fiole de comptage. Cette dernière contient le restant du technétium réduit-hydrolysé et des impuretés qui ne peuvent être élues.

Calculs

- Pourcentage de mertiatide injectable marqué au technétium Tc 99m =
$$\frac{\text{Activité de la 2}^{\text{e}} \text{ fraction (éthanol/saline)}}{\text{Activité totale des trois fractions}} \times 100\%$$
- Pourcentage d'impuretés hydrophiliques =
$$\frac{\text{Activité de la 1}^{\text{e}} \text{ fraction (acide HCl 0,001N)}}{\text{Activité totale des trois fractions}} \times 100\%$$
- Pourcentage des impuretés qui ne peuvent être élues =
$$\frac{\text{Activité qui reste sur la cartouche Sep-Pak}^{\text{™}}}{\text{Activité totale des trois fractions}} \times 100\%$$

AUTRE MÉTHODE DE DÉTERMINATION DE LA PURETÉ RADIOCHIMIQUE DU TECHNESCAN MAG3™

Matériel requis :

- Cuve à chromatographie
- Papier à chromatographie Whatman 3MM CHR, fait de cellulose
- Acétone qualité AR
- Eau pour injection
- Chambre d'ionisation pour la mesure des échantillons radioactifs

Préparation, chromatographie et résultats

La façon de déterminer la pureté radiochimique du mertiatide marqué au technétium Tc 99m comporte deux méthodes différentes : (1) mesure du perchénétate libre (TcO₂) à l'aide de papier Whatman 3MM et d'acétone. Le technétium réduit-hydrolysé (RHTc) et le mertiatide marqué au technétium Tc 99m demeurent au point d'origine; quant au perchénétate libre, il migre vers le front du solvant. (2) La deuxième méthode consiste à utiliser du papier Whatman 3MM avec de l'eau pour déterminer et mesurer le RHTc, lequel demeure au point d'application de l'échantillon, tandis que le mertiatide marqué au technétium Tc 99m et le perchénétate libre migrent vers le front du solvant.

A. **Méthode du perchénétate libre**
1. Déposez une goutte de la préparation de mertiatide marqué au technétium Tc 99m à l'extrémité de la bandelette du papier à chromatographie. Marquez le point d'application de l'échantillon en traçant une ligne au crayon. Laissez sécher; la tache humide doit disparaître.

2. Imbibez la bandelette d'acétone par capillarité ascendante.