

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Technescan LyoMAA. Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego.

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 2,0 mg makroagregatów albuminy ludzkiej.

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Makroagregaty albuminy ludzkiej, 2,0 mg

Produkt leczniczy jest przygotowywany z partii albumin osocza krwi ludzkiej, uzyskanych od dawców krwi i przebadanych na obecność antygenu powierzchniowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciał przeciw ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (anty-HIV) oraz przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty-HCV).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

- Scyntygrafia perfuzyjna płuc
- Flebografia radioizotopowa

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Zalecana radioaktywność dla podania dożylnego osobie dorosłej o masie ciała równej 70 kg wynosi od 37 do 185 MBq (1 - 5 mCi). Liczba cząstek w podanej dawce musi zawierać się w granicach od 60×10^3 do 700×10^3 . Badanie scyntygraficzne płuc można rozpocząć natychmiast po wstrzyknięciu produktu leczniczego.

Dzieci

Dawka radioaktywności podawana dzieciom powinna być ułamkiem dawki dla osób dorosłych. Można ją obliczyć na podstawie następującego równania:

$$\text{Dawka pediatryczna (MBq)} = \frac{\text{Dawka dla dorosłych (MBq)} \times \text{Masa ciała dziecka (kg)}}{70}$$

Pomimo, że do obliczania radioaktywności podawanej dziecku częściej używana jest masa ciała, w niektórych przypadkach bardziej odpowiednim wskaźnikiem może być powierzchnia ciała.

$$\text{Dawka pediatryczna (MBq)} = \frac{\text{Dawka dla dorosłych (MBq)} \times \text{Powierzchnia ciała dziecka (m}^2\text{)}}{1,73}$$

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Nie ma żadnych szczególnych przeciwwskazań. Informacje mające znaczenie dla stosowania produktu leczniczego podczas ciąży i laktacji podane są w punkcie 4.6 „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Radiofarmaceutyczne produkty lecznicze mogą być stosowane jedynie przez osoby mające odpowiednie uprawnienia. Ich odbiór, zastosowanie, przekazywanie i usuwanie podlegają odnośnym narodowym przepisom.

Radiofarmaceutyki powinny być przygotowywane przez użytkownika w sposób, który spełnia wymagania zarówno bezpieczeństwa radiologicznego, jak i jakości farmaceutycznej.

Przed wstrzyknięciem preparatu należy delikatnie wstrząsnąć strzykawką tak, aby uzyskać jednorodny roztwór. Nie wolno wprowadzać krwi do strzykawki, gdyż może to powodować powstawanie drobnych skrzeplin.

Należy zachować szczególną ostrożność, podając produkt leczniczy Technescan LyoMAA pacjentom ze stwierdzonym, znaczącym prawo-lewym przeciekiem wewnątrzsercowym. Aby zmniejszyć możliwość tworzenia się mikrozatorów w łożysku naczyniowym mózgu i nerek, produkt leczniczy Technescan LyoMAA powinien być podawany w powolnym wstrzyknięciu dożylnym, a liczba cząstek zmniejszona do 50%. Podobne środki ostrożności zalecane są podczas badania pacjentów z niewydolnością oddechową jako powikłaniem nadciśnienia płucnego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Różnorodne leki powodują zmiany dystrybucji biologicznej ^{99m}Tc -MAA.

- Interakcje farmakologiczne powodowane są przez chemioterapeutyki, heparynę i leki rozszerzające oskrzela
- Toksyczne interakcje powodowane są przez heroinę, nitrofurantoinę, busulfan, cyklofosfamid, bleomycynę, metotreksat, metylsergid
- Interakcje farmaceutyczne powodowane są przez siarczan magnezu

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Jeżeli zachodzi konieczność podania radiofarmaceutycznych produktów leczniczych kobietom w wieku rozrodczym, należy upewnić się, że kobieta nie jest w ciąży. Każda kobieta, u której nie pojawiło się jedno miesiączkowanie, musi być uznana za będącą w ciąży do momentu, gdy zostanie ona potwierdzona lub wykluczona. W razie jakiegokolwiek niepewności, ważnym jest, aby narażenie na działanie promieniowania było jak najmniejsze, wystarczające do uzyskania pożądanych informacji klinicznych. Należy rozważyć zastosowanie technik alternatywnych, w których nie jest wykorzystywane promieniowanie jonizujące.

Badania z użyciem radionuklidów prowadzone u kobiet ciężarnych powodują napromieniowanie płodu. W okresie ciąży należy przeprowadzać jedynie bezwzględnie niezbędne badania, jeśli oczekiwana korzyść przewyższa ryzyko, na jakie narażone są matka i płód.

Karmienie piersią

Przed podaniem radiofarmaceutycznego produktu leczniczego kobiecie karmiącej piersią należy rozważyć, czy badanie diagnostyczne można opóźnić do chwili, kiedy kobieta zakończy karmienie piersią, oraz należy dokonać wyboru najodpowiedniejszego radiofarmaceutycznego produktu

lecniczego. Jeśli podanie produktu leczniczego uznane zostanie za niezbędne, należy na 12 godzin przerwać karmienie piersią a porcje mleka narażone na działanie środka radiofarmaceutycznego należy odrzucić. Karmienie piersią można ponownie rozpocząć, gdy poziom aktywności w mleku nie będzie powodował narażenia dziecka na dawkę promieniowania przekraczającą 1 mSv.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Pojedyncze lub powtarzane wstrzyknięcia makroagregatów albumin wyznakowanych ^{99m}Tc mogą wywołać reakcje typu nadwrażliwości z bólem w klatce piersiowej, sztywnością i zapaścią. Obserwowano także miejscowe reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia.

W przypadku każdego pacjenta narażenie na działanie promieniowania jonizującego musi być uzasadnione spodziewanymi korzyściami terapeutycznymi. Aktywność podanej dawki musi być taka, aby związana z nią dawka promieniowania była możliwie jak najmniejsza a jednocześnie zapewniała otrzymanie zamierzonego wyniku diagnostycznego lub leczniczego.

Narażenie na promieniowanie jonizujące jest powiązane z możliwością wywołania nowotworu i efektów dziedzicznych. Dane dostępne z badań z zakresu medycyny jądrowej wskazują, że takie działania niepożądane występują z małą częstością, ponieważ dawki promieniowania są bardzo małe.

W przypadku większości procedur diagnostycznych z zastosowaniem medycyny jądrowej, dostarczany efektywny równoważnik dawki promieniowania (ang. *effective dose equivalent* – EDE) jest mniejszy od 20 mSv.

W niektórych okolicznościach uzasadnione może być stosowanie większych dawek.

4.9 Przedawkowanie

Nie należy oczekiwać możliwości przedawkowania produktu leczniczego w powszechnie przyjętym znaczeniu (tzn. nadmiernej ilości w znaczeniu wagowym), lecz w przypadku tego produktu leczniczego przedawkowanie można rozumieć jako podanie bardzo dużej liczby makroagregatów albumin. Liczba cząstek MAA dla dorosłego pacjenta nie może przekraczać $1,5 \times 10^6$.

Zagrożenie związane z przypadkowym podaniem zbyt dużej dawki radioaktywności może być zmniejszone poprzez stymulację diurezy połączoną z częstym opróżnianiem pęcherza moczowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: radiofarmaceutyki do diagnostyki układu oddechowego, kod ATC: V09E B01.

Zarówno w warunkach klinicznych, jak też analitycznych nie stwierdzono farmakodynamicznych skutków działania produktu leczniczego Technescan LyoMAA, podawanego w zwykle stosowanych dawkach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu makroagregatów albumin do żyły powierzchownej układowego krążenia żylnego, cząstki docierają z prądem krwi do najbliższego miejsca filtracji kapilarnej, tj. do naczyń włosowatych tętniczego krążenia płucnego. Cząstki makroagregatów nie penetrują miąższu płucnego (śródmiaższowo) i pozostają w naczyniach włosowatych. Gdy dystrybucja krwi w płucach jest

prawidłowa, produkt leczniczy dociera równomiernie do wszystkich części płuc, zgodnie z fizjologicznymi gradientami przepływowymi. Jednakże, jeśli regionalny przepływ jest zaburzony, do okolic ze zmniejszonym przepływem dociera mniejsza liczba cząstek. Makroagregaty wyznakowane technetem pozostają w płucach przez różny okres czasu, zależny od struktury, wielkości i liczby cząstek.

Zanikanie radioaktywności cząstek znajdujących się w płucach przebiega wykładniczo. Większe agregaty wykazują dłuższy okres biologicznego półtrwania, podczas gdy cząstki o średnicy w zakresie od 5 do 90 μm wykazują okres półtrwania w zakresie od 2 do 8 godzin.

Spadek stężenia produktu leczniczego w krążeniu płucnym jest spowodowany mechanicznym niszczeniem cząstek zatykających naczynia włosowate, wynikającym z pulsacyjnych, skurczowo-rozkurczowych zmian ciśnienia krwi wewnątrz kapilar.

Produkty rozpadu makroagregatów, trafiające z powrotem do krążącej krwi jako mikrokoloidalna albumina, są szybko usuwane z krążenia przez makrofagi układu siateczkowo-śródbłonkowego, głównie w wątrobie i śledzionie.

Ten mikrokoloid jest metabolizowany wraz z radioaktywnym znacznikiem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) w krążeniu układowym, z którego jest usuwany i wydalany z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Istnieje bezpośrednia zależność pomiędzy wielkością MAA a wywieranym przez nie działaniem toksycznym.

Za patofizjologiczne skutki podania produktu leczniczego odpowiada wzrost ciśnienia wewnątrz tętnicy płucnej. Pierwsze objawy chorobowe (np. przyspieszone oddychanie) u psów obserwuje się po podaniu cząstek o średnicy 10–50 μm w dawce 20 do 25 mg na kg masy ciała.

Nagły wzrost ciśnienia płucnego obserwowano po podaniu cząstek MAA o wielkości poniżej 80 μm w dawce 20 mg, podczas gdy nie stwierdzano zmian chorobowych po wstrzyknięciu cząstek MAA o wielkości poniżej 35 μm w dawce 40 mg.

W przypadku zawiesiny cząstek MAA o wielkości do 150 μm nie obserwowano zmian ciśnienia krwi przy dawce poniżej 10 mg/kg, podczas gdy zawiesiny zawierające cząstki o większych rozmiarach (do 300 μm) zwykle wywoływały zmiany ciśnienia krwi w tętnicy płucnej, jeśli dawka przekraczała 5 mg/kg.

Dawki w zakresie od 20 do 50 mg/kg powodowały nagłą śmierć w wyniku ostrej niewydolności oddechowej. Dla liczby 14 000 cząstek $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (o wielkości 30 – 50 μm) przyjęto współczynnik bezpieczeństwa 100.

Badania nad toksycznością powtarzanych dawek, prowadzone na psach, nie wykazały istotnych zmian w ogólnym zachowaniu zwierząt.

Nie stwierdzono zmian chorobowych w głównych narządach.

W piśmiennictwie nie ma danych o działaniu teratogennym, mutagennym lub rakotwórczym wyznakowanego produktu leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Po rozpuszczeniu zawartości fiołki i wyznakowaniu eluatem uzyskanym z generatora molibdenowo-technetowego ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) uzyskany roztwór zawiera: cyny(II) chlorek dwuwodny, sodu chlorek, sodu octan bezwodny, albuminę ludzką, kwas solny 1M do ustalenia pH.

Właściwości produktu leczniczego po jego rozpuszczeniu i wyznakowaniu:

Makroagregaty albuminy ludzkiej do wstrzykiwań wyznakowane nadtechnecjanem (^{99m}Tc) sodu są białą, płynną zawiesiną cząstek, które mogą osiadać na dnie pojemnika, kiedy stoi on w jednej pozycji.

Skuteczność wyznakowania : $\geq 95 \%$

Wolny nadtechnecjan : $\leq 5 \%$

pH : od 5,0 do 7,0

W wyznakowanym produkcie leczniczym, rozkład wielkości cząstek (uwzględniając największy wymiar) jest następujący:

95% cząstek ma wielkość od 10 do 100 μm , spośród których znaczna większość ma wielkość w zakresie od 10 do 90 μm .

Nie występują cząstki większe niż 150 μm . Liczba cząstek w pojedynczej fiołce wynosi $4,5 \times 10^6$.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego w postaci proszku do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań wynosi 18 miesięcy od daty produkcji. Data ważności podana jest na etykiecie umieszczonej na każdej fiołce oraz na opakowaniu kartonowym.

Wyznakowany produkt leczniczy powinien zostać użyty do badań nie później niż w 12 godzin od jego przygotowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Wyznakowany produkt leczniczy należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C .

Przechowywanie musi odbywać się zgodnie z narodowymi przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka ze szkła (typ I Ph.Eur.) o pojemności 10 ml, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej (Ph.Eur.) i zabezpieczona metalowym zamknięciem.

Produkt leczniczy Technescan LyoMAA pakowany jest w opakowania kartonowe zawierające 5 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 Le Petten
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20937

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2013-02-06

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19-10-2020

11. DOZYMETRIA

Rozpad technetu (^{99m}Tc) następuje przez emisję promieniowania gamma o energii 140 keV, a 6-godzinny okres fizycznego półtrwania technetu (^{99m}Tc) pozwala na określenie tego radioizotopu jako pozornie stabilny.

W przypadku tego produktu, równoważnik skutecznej dawki wynikający z podanej aktywności równej 185 MBq wynosi zwykle 2,2 mSv (dla chorego o masie ciała 70 kg).

Zgodnie z ICRP 53 (1988) dawki promieniowania pochłonięte przez pacjenta mają następujące wartości:

Dawka pochłonięta na jednostkę aktywności podaną pacjentowi (mGy/MBq)

Narząd	Dorośli	15 lat	10 lat	5 lat	1 rok
Nadnercza	5,8E-03	8,7E-03	1,3E-02	1,9E-02	3,1E-02
Ściana pęcherza	1,0E-02	1,3E-02	1,9E-02	2,8E-02	5,1E-02
Powierzchnie kości	3,5E-03	4,4E-03	6,4E-03	9,7E-03	1,9E-02
Piersi	5,6E-03	5,5E-03	1,0E-02	1,4E-02	2,2E-02
Przewód pokarmowy					
Ściana żołądka	4,0E-03	5,2E-03	7,8E-03	1,2E-02	2,0E-02
Jelito cienkie	2,1E-03	2,6E-03	4,3E-03	7,0E-03	1,3E-02
Górna część jelita grubego	2,2E-03	2,9E-03	5,0E-03	8,4E-03	1,5E-02
Dolna część jelita grubego	4,6E-03	2,1E-03	3,5E-03	5,4E-03	1,0E-02
Nerki	3,7E-03	4,8E-03	7,2E-03	1,1E-02	1,8E-02
Wątroba	1,6E-02	2,1E-02	3,0E-02	4,3E-02	7,5E-02
Płuca	6,7E-02	9,9E-02	1,4E-01	2,1E-01	4,0E-01
Jajniki	1,8E-03	2,3E-03	3,7E-03	5,9E-03	1,1E-02
Trzustka	5,8E-03	7,5E-03	1,1E-02	1,7E-02	2,9E-02
Szpik kostny czerwony	4,4E-03	6,2E-03	8,3E-03	1,1E-02	1,7E-02
Śledziona	4,4E-03	5,6E-03	8,3E-03	1,3E-02	2,2E-02
Jądra	1,1E-03	1,4E-03	2,3E-03	3,7E-03	7,1E-03
Tarczycyca	2,0E-03	3,3E-03	5,5E-03	9,0E-03	1,6E-02
Macica	2,4E-03	2,9E-03	4,6E-03	7,1E-03	1,3E-02
Inne tkanki	2,9E-03	3,6E-03	5,2E-03	7,8E-03	1,4E-02
Równoważnik dawki skutecznej (mSv/MBq)	1,2E-02	1,8E-02	2,5E-02	3,8E-03	6,9E-02

W przypadku podanej aktywności równej 185 MBq, typowa dawka promieniowania dla narządu docelowego (płuc) wynosi 12,3 mGy, a typowa dawka promieniowania dla krytycznych narządów (nadnerczy, ściany pęcherza moczowego, wątroby, trzustki, śledziony) wynoszą odpowiednio 1,07, 1,85, 2,96, 1,07 i 0,81 mGy.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Instrukcja znakowania

W warunkach aseptycznych dodać żadaną ilość (^{99m}Tc)-nadtechnecjanu sodu do wstrzykiwań minimalnie 370 MBq, maksymalnie 3,7 GBq, w objętości w zakresie od 1 do 10 ml do fiolki produktu leczniczego Technescan LyoMAA. Nie należy korzystać z igły z odpowietrzeniem. Nadmiar ciśnienia w fiolce należy usunąć pobierając objętość gazu równą objętości eluatu wprowadzonego do fiolki. Ostrożnie wstrząsnąć kilkukrotnie fiolką, aby powstała zawiesina makroagregatów albuminy ludzkiej. Inkubować przez 5 minut w temperaturze pokojowej. Wstrząsnąć fiolką przed pobraniem z niej dawki produktu leczniczego. W żadnych okolicznościach produkt leczniczy nie może zetknąć się z powietrzem.

Instrukcja dotycząca kontroli jakości

Skuteczność wyznakowania w 5 minut po wyznakowaniu. Wyznaczenie wolnego ^{99m}Tc metodą filtracji błonowej. Zastosować filtr błonowy z poliwęglanu z okrągłymi porami o wielkości 3 μm , w odpowiednim uchwycie. Umieścić 0,2 ml wstrzykiwanego produktu leczniczego na błonie i prowadzić filtrację 20 ml soli fizjologicznej.

Radioaktywność przenikająca przez błonę musi stanowić poniżej 5% całkowitej radioaktywności w 0,2 ml produktu leczniczego do wstrzykiwań.

Dane szczegółowe znajdują się w Farmakopei Europejskiej, monografia nr 296.

Podawanie leków radioaktywnie czynnych stwarza niebezpieczeństwo skażenia dla osób postronnych, np. moczem lub wymiocinami pacjenta. Należy zatem przestrzegać zasad ochrony radiologicznej, zgodnych z obowiązującymi przepisami.

Odpady można umieszczać w zwykłych pojemnikach na odpadki, jeśli aktywność fiolek i strzykawek nie przekracza aktywności tła, w pomiarze wykonanym z zastosowaniem detektora promieniowania o niskim natężeniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.