

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

dla

Macrosalb Medi-Radiopharma, 2,5 mg, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Macrosalb Medi-Radiopharma, 2,5 mg, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2,5 mg albuminy ludzkiej, makroagregatów (makrosalb).

Liczba makroagregatów na fiolkę mieści się w zakresie od 3×10^6 do 8×10^6 . W wyznakowanym produkcie rozkład wielkości cząstek jest następujący: ponad 90% cząstek ma od 10 do 100 mikrometrów.

Produkt leczniczy jest wytworzony z albuminy ludzkiej pochodzącej z surowicy ludzkich dawców.

Radionuklid nie jest częścią zestawu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

Biały do białawego liofilizowany, lekko skompresowany czop, granulat lub proszek, czysty i wolny od ciał obcych

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Po wyznakowaniu roztworem nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc) uzyskana zawiesina technet(^{99m}Tc)-makroagregatów albuminy jest wskazana do stosowania u dorosłych i dzieci w przypadku:

Scyntygrafii perfuzyjnej płuc

Do rozpoznania lub wykluczenia zatorowości płucnej u pacjentów z objawami zatorowości płucnej oraz do monitorowania rozwoju zatorowości płucnej.

W przypadku badań towarzyszących leczeniu, które prowadzi do znacznego zmniejszenia regionalnej perfuzji płuc, jak np. badanie przedoperacyjne miejscowej perfuzji płuc przed (częściową) resekcją płuc, badanie przedoperacyjne i monitorowanie postępu przeszczepienia płuc oraz w celu badań wykonywanych przed leczeniem, wspomagających zaplanowanie radioterapii. W połączeniu ze scyntyografią wentylacyjną do wstępnej oceny i obserwacji pacjentów z ciężkimi obturacyjnymi i/lub restrykcyjnymi chorobami płuc.

Do diagnostyki oraz oceny ilościowej prawo-lewych przecieków w krążeniu płucnym.

Flebografia z wykorzystaniem radionuklidów

Jako alternatywa dla ultrasonografii dopplerowskiej w celu flebografii kończyn dolnych z wykorzystaniem radionuklidów, w połączeniu ze scyntygrafią perfuzją płuc u pacjentów z podejrzeniem zarówno zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych, jak i zatorowości płucnej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy musi być podawany wyłącznie przez upoważniony personel (patrz punkt „Ostrzeżenia ogólne” w punkcie 6.6).

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana aktywność podawana dożylnie dla osoby dorosłej o masie ciała 70 kg wynosi od 40 do 150 MBq, ze średnią wartością 100 MBq w przypadku planarnej scyntygrafii perfuzyjnej płuc oraz do 200 MBq w przypadku scyntygrafii perfuzyjnej płuc techniką SPECT.

Średnia zalecana liczba cząstek dla dorosłych powinna mieścić się w przedziale pomiędzy **100 tysięcy a 300 tysięcy**. Nie wolno przekraczać maksymalnej liczby cząstek wynoszącej 700 tys. na podanie. Minimalna liczba cząstek na podaną dawkę powinna wynosić 100 tys. w celu uzyskania optymalnej jakości obrazu.

W celu obliczenia ilości cząstek, które mają być podane, patrz punkt 12.

W przypadku pacjentów dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi chorobami układu krążenia, nadciśnieniem płucnym z towarzyszącą niewydolnością oddechową, pacjentami z przeciekiem prawo-lewym lub po przeszczepieniu pojedynczego płuca, liczbę cząstek należy zmniejszyć do zakresu pomiędzy **100 tysięcy a 200 tysięcy**.

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Należy zwracać szczególną uwagę na podawaną aktywność, gdyż w tej grupie pacjentów możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie.

Dzieci i młodzież

Stosowanie u dzieci i młodzieży należy starannie rozważyć, biorąc pod uwagę potrzeby kliniczne i oceniając stosunek korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentów.

Pediatryczna Grupa Zadaniowa EANM (2016) zaleca obliczanie aktywności podawanej u dzieci i młodzieży na podstawie masy ciała zgodnie z tabelą 1.

Aktywność podawaną dzieciom i młodzieży można obliczyć, mnożąc aktywność wyjściową (do celów obliczeniowych) przez zależne od masy ciała wielokrotności podane w poniższej tabeli.

$A[\text{MBq}]_{\text{podana}} = \text{aktywność wyjściowa} \times \text{wielokrotność}$

Aktywność wyjściowa wynosi 5,6 MBq. U bardzo małych dzieci (do 1 roku życia) do uzyskania obrazów o wystarczającej jakości niezbędna jest minimalna aktywność wynosząca 10 MBq.

Tabela 1. Współczynniki korygujące zależne od masy ciała w populacji dzieci i młodzieży zgodnie z kartą dawkowania wg EANM - 2016:

Masa ciała[kg]	Wielokrotność	Masa ciała[kg]	Wielokrotność	Masa ciała[kg]	Wielokrotność
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00

16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Liczba cząstek powinna być utrzymywana na możliwie najniższym poziomie, aby zatorowi nie uległo ponad 0,1% wszystkich naczyń włosowatych płuc. Liczbę cząstek do podania dzieciom i młodzieży zaleca się obliczyć zgodnie z wytycznymi Europejskiego Stowarzyszenia Medycyny Nuklearnej (EANM) dotyczącymi scyntygrafii płuc u dzieci (2007):

Masa ciała[kg]	Maksymalna liczba podawanych cząstek
<10 kg	10 tys. - 50 tys.
10-20 kg	50 tys. -150 tys.
20-35 kg	150 tys. - 300 tys.
35-50 kg	300 tys. -500 tys.

W przypadku wykrycia lub podejrzenia znacznego zmniejszenia objętości łożyska naczyniowego płuc (o ponad 50%), należy proporcjonalnie zmniejszyć liczbę podawanych cząstek. W celu oceny przecieków prawo-lewo liczbę podawanych cząstek należy zmniejszyć do 10 tys. – 20 tysięcy.

Sposób podawania

Do stosowania wielodawkowego.

Do podania dożylnego po wyznakowaniu roztworem nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc).

Produkt leczniczy należy rekonstruować przed podaniem pacjentowi.

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Zawartość strzykawki należy ponownie ostrożnie obracać przed wstrzyknięciem, w celu uzyskania równomiernego rozkładu cząstek i uniknięcia tworzenia się agregatów o większych rozmiarach.

Należy użyć cienkiej kaniuli w celu rozproszenia wszelkich obecnych kompleksów agregatów.

Z tego samego powodu krew nigdy nie powinna być pobierana do strzykawki, ponieważ powoduje to tworzenie się małych skrzepów, które są uwidaczniane w scyntygrafii jako fałszywie dodatnie ubytki powstałe z powodu niedrożności większych tętniczek. Jeśli to możliwe, produktu nie należy wstrzykiwać przez wszczepione urządzenie do centralnego dostępu żylnego, ponieważ może to spowodować nieodpowiednie wymieszanie radioaktywności w tętnicy płucnej.

Po kaszlu i wzięciu przez pacjenta kilku głębokich wdechów produkt leczniczy jest powoli wstrzykiwany dożylnie przez 3 do 5 cykli oddechowych lub przez co najmniej 30 sekund. Należy bardzo uważać, aby produkt promieniotwórczy nie przedostał się do otaczających tkanek i nie została zaaspirowana krew, ponieważ w przeciwnym razie istnieje niebezpieczeństwo, że utworzą się większe kompleksy agregatów. Podczas wstrzyknięcia pacjent powinien leżeć na plecach lub jak najbliżej tej pozycji w przypadku pacjentów z niewydolnością oddechową.

W przypadku przeprowadzania scyntygrafii wentylacyjnej/perfuzyjnej wskazane jest wykonanie wstrzyknięcia w tej samej pozycji, w której wykonuje się inhalację radioaktywnego gazu obojętnego lub aerozoli, tj. najlepiej w pozycji siedzącej, przy czym ta pozycja jest przyjmowana co najmniej 5 minut wcześniej. W ten sposób, w wyniku lepszej wentylacji płuc w pozycji siedzącej, unika się niebezpieczeństwa fałszywie dodatnich wyników w przypadku opóźnionego badania wentylacji i perfuzji.

Przygotowanie pacjenta, patrz punkt 4.4.

Akwizycja obrazu

Obrazowanie płuc można rozpocząć bezpośrednio po wstrzyknięciu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na którykolwiek ze składników wyznakowanego produktu.
Ciężkie nadciśnienie płucne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznych

Należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia nadwrażliwości, w tym ciężkich, zagrażających życiu, śmiertelnych reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych. Jeżeli dojdzie do nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i w razie konieczności rozpocząć leczenie dożylnie. Aby możliwe było podjęcie bezzwłocznych działań ratunkowych, muszą być dostępne niezbędne produkty lecznicze oraz sprzęt taki jak rurki intubacyjne i respirator.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

U każdego pacjenta ekspozycja na promieniowanie musi uzasadniać potencjalną korzyść. Podawana aktywność powinna być w każdym przypadku tak mała, jak to możliwe do uzyskania wymaganej informacji diagnostycznej.

Należy zachować ostrożność podczas podawania makrosalbu technetu (^{99m}Tc) pacjentom z nadciśnieniem płucnym, niewydolnością oddechową, możliwym lub zdiagnozowanym prawo- lub lewym przeciekiem sercowym lub pacjentom po przeszczepieniu płuc. W takich przypadkach makrosalb technetu(^{99m}Tc) można podawać tylko po starannej analizie stosunku korzyści do ryzyka.

W celu zminimalizowania możliwości wystąpienia mikroembolizacji krążenia mózgowego i nerkowego, produkt makrosalbu technetu (^{99m}Tc) należy podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym. Liczba cząstek musi być jak najniższa. U dorosłych liczbę cząstek można zmniejszyć do zakresu pomiędzy 100 tys. a 200 tys. bez utraty jakości obrazu w celu wykrywania ubytków perfuzji bez wpływu na jakość obrazów do wizualizacji tych ubytków. Niejednorodny rozkład radioaktywności może wystąpić, gdy liczba cząstek wynosi mniej niż 100 tys. jednostek.

Zaburzenia czynności nerek/zaburzenia czynności wątroby

W tej grupie pacjentów konieczne jest uważne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

Należy dokładnie rozważyć wskazanie, ponieważ dawka skuteczna na MBq jest większa niż u dorosłych (patrz punkt 11).

Przygotowanie pacjenta

Pacjent powinien być dobrze nawodniony przed rozpoczęciem badania i nakłaniany do jak najczęstszego oddawania moczu w ciągu pierwszych godzin po badaniu w celu ograniczenia promieniowania.

Blokada czynności tarczycy przed podaniem makrosalbu technetu (^{99m}Tc) w postaci zawiesiny do wstrzykiwań może pomóc w zmniejszeniu narażenia tarczycy na promieniowanie poprzez zmniejszenie wychwytu nadtechnecjanu technetu(^{99m}Tc) przez gruczoł tarczowy, który pojawia się w mniejszych ilościach w wyniku metabolizmu.

Po zabiegu

W czasie pierwszych 12 godzin po wstrzyknięciu należy ograniczyć bliski kontakt pacjenta z niemowlętami i kobietami w ciąży.

Konkretne ostrzeżenia

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego zawiera albuminę ludzką.

Do standardowych metod stosowanych w celu zapobiegania zakażeniom związanym ze stosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza należą: selekcja dawców, badanie specyficznych markerów zakażenia w poszczególnych pobraniach i pulach osocza oraz wprowadzenie etapów produkcji, które skutecznie inaktywują lub usuwają wirusy. Mimo tego, stosując terapię przy użyciu produktów leczniczych wytwarzanych na podstawie ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych.

Dotyczy to również do nieznanych lub pojawiających się od niedawna wirusów oraz innych czynników chorobotwórczych.

Brak doniesień o noszeniu wirusów z albuminą otrzymywaną według wymagań Farmakopei Europejskiej.

Identyfikowalność

W celu zapewnienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie odnotować nazwę i numer serii podawanego produktu za każdym razem, gdy Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg, zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego podaje się pacjentowi.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Środki ostrożności dotyczące zagrożenia dla środowiska patrz punkt 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zmiany w biologicznym rozmieszczeniu makrosalbu technetu (^{99m}Tc) mogą być wywoływane przez różne produkty lecznicze.

- Interakcje farmakologiczne są powodowane przez chemioterapeutyczne produkty lecznicze, heparynę i leki rozszerzające oskrzela.
- Interakcje toksykologiczne mogą być spowodowane przez: heroinę, nitrofurantoinę, busulfan, cyklofosfamid, bleomycynę, metotreksat lub metysergid.
- Interakcje farmaceutyczne może powodować siarczan magnezu. Kompleksy agregatów o największej objętości mogą tworzyć się po leczeniu za pomocą makroagregatów albumin znakowanych technetem-99m u pacjenta leczonego dożylnie siarczanem magnezu; mogą one przedostać się do krążenia płucnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Gdy konieczne jest podanie produktów radiofarmaceutycznych kobiecie w wieku rozrodczym, ważne jest ustalenie, czy dana kobieta jest w ciąży. Dopóki nie zostanie to wykluczone, należy założyć, że każda kobieta, u której nie wystąpiła miesiączka, jest w ciąży. Jeśli pacjentka nie jest pewna, czy jest w ciąży (kiedy krwawienie miesiączkowe opóźnia się, kiedy krwawienia miesiączkowe są bardzo nieregularne itp.), należy jej zaproponować inne techniki nie wymagające stosowania promieniowania jonizującego (jeśli są dostępne).

Ciąża

Procedury wykonywane z wykorzystaniem radionuklidów u ciężarnych kobiet powodują jednoczesne narażenie płodu na dawkę promieniowania. Dlatego w czasie ciąży należy wykonywać jedynie niezbędne badania, kiedy przypuszczalne korzyści znacznie przekraczają ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Przed podaniem preparatów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć ewentualne opóźnienie podania radionuklidu do chwili zakończenia karmienia piersią oraz wybór najkorzystniejszego preparatu radiofarmaceutycznego pod względem przenikania aktywności do mleka. Jeżeli podanie produktu radiofarmaceutycznego uzna się za niezbędne, karmienie piersią powinno zostać przerwane na 12 godzin, a wydzielany pokarm należy wyrzucić.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg, zestaw do sporządzania produktu radiofarmaceutycznego nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Ekspozycja na promieniowanie jonizujące jest powiązana z rozwojem nowotworów i możliwością wystąpienia wad dziedzicznych. Ponieważ skuteczna dawka wynosi 2,2 mSv, po podaniu maksymalnej zalecanej aktywności wynoszącej 200 MBq oczekuje się, że te działania niepożądane wystąpią z małym prawdopodobieństwem.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, takie jak pokrzywka, dreszcze, gorączka, nudności, zaczerwienienie twarzy i nadmierne pocenie się oraz zaburzenia czynności serca i krążenia w postaci zmian w oddychaniu, tętna, ciśnienia krwi i bólu w klatce piersiowej, a także zapaści, które mogą wiązać się z niedrożnością naczyń.

Bardzo rzadkie: zgłaszano ciężkie reakcje anafilaktoidalne, w tym wstrząs mogący zakończyć się zgonem. Pojawienie się tych reakcji może również nie być natychmiastowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: obserwowano miejscowe reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu jest istotne. Pozwala to na ciągłe monitorowanie bilansu korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Liczba cząstek MAA przypadająca na dorosłego pacjenta nie może przekraczać $1,5 \times 10^6$.

Podanie bardzo dużej liczby cząstek może prowadzić do istotnej hemodynamicznie blokady naczyń krwionośnych. W przypadku wystąpienia wyraźnych zmian w oddychaniu, dotyczących tętna i ciśnienia tętniczego należy podjąć działania stabilizujące oddech i krążenie.

W przypadku podania nadmiernej dawki promieniowania pochłonięta przez pacjenta dawkę promieniowania makrosalbu technetu (^{99m}Tc) należy w miarę możliwości zmniejszyć poprzez nasilenie eliminacji radionuklidu z organizmu w wyniku częstego oddawania moczu lub wymuszonej diurezy i częstego opróżniania pęcherza moczowego. Pomocne może być oszacowanie wielkości podanej dawki.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: V 09 EB 01.

Grupa farmakoterapeutyczna: Diagnostyczne preparaty radiofarmaceutyczne, technet (^{99m}Tc), cząstki do wstrzykiwań.

W stężeniach chemicznych stosowanych do badań diagnostycznych nie wydaje się, aby makrosalb technetu (^{99m}Tc) wykazywał jakąkolwiek aktywność farmakodynamiczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po dożylnym wstrzyknięciu makrosalbu technetu (^{99m}Tc) dochodzi do przejściowej okluzji naczyń włosowatych i tętniczek płucnych, która jest proporcjonalna do regionalnego przepływu krwi płucnej w tym czasie.

Wychwyt przez narządy

Zasadą scyntygrafii perfuzyjnej jest blokada naczyń włosowatych. Cząsteczki makroagregatów albumin nie przenikają do miąższu płuc (śródmiaższowego lub pęcherzykowego), ale pozostają w tymczasowo okluzyjnej pozycji w świetle naczynia włosowatego. Po wstrzyknięciu dożylnym większość agregatów makrosalbu jest zatrzymywana w tętniczkach i naczyniach włosowatych płuc w momencie pierwszego przejścia przez płuca. Średnica większości makroagregatów wynosi od 10 do 1000 mikrometrów. W zależności od rozkładu wielkości cząstek, mniej więcej jedno na milion naczyń włosowatych (średnica <20 mikrometrów) i co tysięczna tętniczka (średnica >20 mikrometrów) jest tymczasowo zamknięta. Zasięg regionalnej blokady mikrozatorami jest zatem wprost proporcjonalny do regionalnej perfuzji płuc w tym czasie. Większe cząstki mogą prowadzić do niedrożności większych naczyń, a tym samym powodować sztuczne zaburzenia perfuzji. Zmiany hemodynamiczne są bezpośrednio związane z wielkością cząstek agregatów makrosalbu.

Eliminacja

Eliminacja cząstek makroagregatów z płuc odbywa się na drodze mechanicznej fragmentacji poprzez skurczowo-rozkurczowe impulsy ciśnienia w naczyniach włosowatych oraz na drodze rozpadu enzymatycznego z następczą fagocytozą przez makrofagi układu siateczkowo-śródbłonkowego. W kontekście eliminacji aktywność kumuluje się w wątrobie i nerkach. Akumulacja w wątrobie jest niezwykle zmienna; wzrasta z czasem i może sięgać nawet około 25%.

W odniesieniu do eliminacji z płuc istnieją duże różnice międzyosobnicze. Cząstki są wydalone z płuc z biologicznym okresem półtrwania wynoszącym około 7-20 godzin. 30-45% wstrzykniętej radioaktywności jest wydalone z moczem w ciągu 24 godzin.

Jeśli obecny jest przeciek prawo-lewo, część makroagregatów przemieszcza się do krążenia systemowego i zostaje tam uwięziona w łożu włosniczowym. Jeśli tak się stanie, możliwe jest na przykład powstanie mikrozatorowości w krążeniu mózgowym lub nerkowym.

Okres półtrwania

Biologiczny okres półtrwania mieści się w zakresie 2-8 godzin, w zależności od wielkości cząstek. Fizyczny okres półtrwania wynosi 6,02 godziny.

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie została opisana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Istnieje korelacja między wielkością cząstek a ich działaniem toksycznym.

Wykazano, że mechanizmem patofizjologicznym odpowiedzialnym za toksyczność jest wzrost ciśnienia krwi w płucach.

W przypadku cząstek o średnicy od 10 do 50 mikrometrów pierwsze płucne objawy toksyczności u psów (np. tachypnoe) pojawiają się po wstrzyknięciu 20-25 mg na kg masy ciała.

Gwałtowny wzrost ciśnienia krwi w krążeniu płucnym obserwuje się po wstrzyknięciu 20 mg cząstek makrosalbu o wielkości mniejszej niż 80 mikrometrów, przy czym nie odnotowuje się znaczących zmian ciśnienia w przypadku 40 mg cząstek makrosalbu o wielkości mniejszej niż 35 mikrometrów.

W przypadku zawiesiny cząstek makrosalbu o średnicy do 150 mikrometrów nie występują zmiany ciśnienia poniżej 10 mg/kg m.c., natomiast w przypadku zawiesin o większej średnicy cząstek (do 300 mikrometrów) typowe zmiany ciśnienia krwi w tętnicy płucnej pojawiają się, gdy dawki przekraczają 5 mg/kg masy ciała.

Dawki 20-50 mg/kg masy ciała są przyczyną nagłego zgonu z powodu niewydolności oddechowej. Stwierdzono, że współczynnik bezpieczeństwa po wstrzyknięciu psom 14 tys. cząstek makrosalbu technetu (^{99m}Tc) (o wielkości 30-50 mikrometrów) równa się 100.

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzone na psach nie wykazały wykrywalnych zmian w ogólnym zachowaniu zwierząt.

Nie wykryto żadnych oznak zmian patologicznych w głównych narządach.

W piśmiennictwie nie ma dowodów na działanie teratogenne, mutagenne lub rakotwórcze niewyznakowanego produktu.

Ten produkt leczniczy nie jest przeznaczony do regularnego ani ciągłego podawania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka, surowica
Cyny (II) chlorek dwuwodny
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 12.

Produkt leczniczy nie powinien mieć kontaktu z powietrzem.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Po znakowaniu radioizotopem

9,5 godziny.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Wykazano, że po wyznakowaniu radioizotopem zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 9,5 godziny przy przechowywaniu w temperaturze poniżej 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt powinien być zużyty tak szybko jak to możliwe, chyba że sposoby otwarcia, rekonstytucji i wyznakowania / rozcieńczenia wykluczają ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Jeśli fiolka nie zostanie zużyta natychmiast po otwarciu, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Zestaw przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po wyznakowaniu radioizotopem, patrz punkt 6.3. Sposób przechowywania radiofarmaceutyków powinien być zgodny z krajowym przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I, zamknięta brązowo-czerwonym korkiem z gumy chlorobutyłowej i zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Wielkości opakowań: 6 fiolek wielodawkowych.

2 fiołki wielodawkowe.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i inne wskazówki odnośnie do transportu

Ogólne ostrzeżenia

Produkty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane tylko upoważnione osoby w określonych warunkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przenoszenie i usuwanie są przedmiotem przepisów prawnych i (lub) odpowiednich pozwoleń właściwej oficjalnej instytucji.

Produkty radiofarmaceutyczne należy przygotowywać w sposób zgodny z wymogami ochrony radiologicznej i jakości farmaceutycznej. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Zawartość fiołki jest przeznaczona wyłącznie do przygotowania makrosalbu technetu (^{99m}Tc) i nie należy jej podawać bezpośrednio pacjentowi bez uprzedniego przeprowadzenia procedury przygotowawczej.

Instrukcje dotyczące rekonstrukcji i wyznakowania radioaktywnego produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeżeli w dowolnym momencie przygotowywania tego produktu fiołka zostanie uszkodzona, produktu nie należy stosować.

Procedura podawania produktu powinna uwzględnić czynności minimalizujące ryzyko skażenia produktu leczniczego i napromieniowania osób podających. Konieczne jest odpowiednie ekranowanie.

Zawartość zestawu nie wykazuje aktywności promieniotwórczej przed sporządzeniem produktu. Jednak po dodaniu roztworu nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc), podczas końcowego przygotowania produktu, wymagane jest stosowanie odpowiednich osłon.

Podawanie produktów radiofarmaceutycznych stwarza ryzyko dla innych osób z uwagi na promieniowanie zewnętrzne lub skażenie wskutek rozlania moczu, wymiotów itp. Należy zatem podjąć środki ostrożności w zakresie ochrony przed promieniowaniem zgodnie z przepisami krajowymi.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medi-Radiopharma Ltd.
Szamos Utca 10-12
2030 Érd
Węgry

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11. DOZYMETRIA

Technet (^{99m}Tc) jest wytwarzany za pomocą generatora ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) i rozpada się z emisją promieniowania gamma o średniej energii 140 keV i okresie półtrwania wynoszącym 6,02 godziny do technetu (^{99}Tc), który - ze względu na długi okres półtrwania wynoszący $2,13 \times 10^5$ lat - można uznać za quasi stabilny.

Dane wymienione poniżej w tabeli 2 pochodzą z publikacji ICRP 128.

Tabela 2

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę podanej aktywności				
	Dorośli	15 lat	10 lat	5 lat	1 rok
Nadnercza	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Powierzchnia kości	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Mózg	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Gruczoł piersiowy	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Przewód pokarmowy					
Ściana żołądka	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Ściana jelita cienkiego	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Ściana okrężnicy	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
(Ściana górnego odcinka jelita grubego)	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014).
(Ściana dolnego odcinka jelita grubego)	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095).
Ściana serca	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Nerki	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Wątroba	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Płuca	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Mięśnie	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Przełyk	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Jajniki	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Trzustka	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Czerwony szpik kostny	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Skóra	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Śledziona	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Jądra	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Grasica	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Tarczycyca	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Ściana pęcherza moczowego	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Macica	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Pozostałe narządy	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Dawka skuteczna (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

Dawka skuteczna wynikająca z podania (maksymalnej zalecanej) aktywności 150 MBq w przypadku planarnej scyntygrafii perfuzyjnej u osoby dorosłej ważącej 70 kg wynosi około 1,7 mSv i 2,2 mSv dla 200 MBq (maksymalna zalecana dawka dla SPECT).

Dla podanej aktywności 150 MBq typowa dawka promieniowania dla narządu docelowego (płuca) wynosi 10 mGy, a typowa dawka/dawki promieniowania dla narządu/narządów krytycznych (nadnercza, ściana pęcherza moczowego, wątroba, trzustka i śledziona) wynoszą odpowiednio: 1,0; 1,3; 2,4; 0,8 i 0,6 mGy.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Oszacowanie objętości i aktywności nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc) w odniesieniu do liczby cząstek makrosalbu i aktywności na dawkę

Zgodnie z punktem 4.2. konieczne jest określenie objętości i radioaktywności roztworu nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc), który należy dodać do zestawu w zależności od aktywności i liczby cząstek makroagregatów, które mają być podawane dorosłym lub dzieciom i młodzieży.

W tym celu należy rozważyć poniższą procedurę i wzory.

1. Pierwszy etap polega na określeniu objętości makroagregatów użytej do wyznakowania, jaką należy wstrzyknąć na dawkę. Wzór obliczeniowy jest następujący:

$$\text{Objętość do wyznakowania} = \frac{\text{Liczba cząstek makroagregatów na fiolkę} \times \text{objętość do wstrzyknięcia}}{\text{Liczba cząstek makroagregatów do wstrzyknięcia na dawkę}}$$

Tabela 1. Obliczanie objętości do wyznakowania

Liczba cząstek makrosalbu na dawkę, która ma być wstrzyknięta	Objętość do wstrzyknięcia (ml)					
	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,0
700 tys.	0,86	1,71	2,57	4,29	6,86	8,57
600 tys.	1,00	2	3	5	8	10
500 tys.	1,20	2,4	3,6	6	9,6	-
400 tys.	1,50	3	4,5	7,5	-	-
300 tys.	2	4	6	10	-	-
250 tys.	2,4	4,8	7,2	-	-	-
200 tys.	3	6	9	-	-	-
150 tys.	4	8	-	-	-	-
100 tys.	6	-	-	-	-	-
50 tys.	-	-	-	-	-	-
30 tys.	-	-	-	-	-	-

ze średnią wynoszącą 6 mln cząstek na fiolkę.

Tabela 2. Obliczenie liczby cząstek makrosalbu do wstrzyknięcia

Objętość do wyznakowania (ml)	Objętość do wstrzyknięcia (ml)					
	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,0
3	200 000	400 000	600 000	1 000 000	1 600 000	2 000 000
4	150 000	300 000	450 000	750 000	1 200 000	1 500 000
5	120 000	240 000	360 000	600 000	960 000	1 200 000
6	100 000	200 000	300 000	500 000	800 000	1 000 000
7	85 714	171 429	257 143	428 571	685 714	857 143
8	75 000	150 000	225 000	375 000	600 000	750 000
9	66 600	133 330	200 000	333 330	533 330	666 660
10	60 000	120 000	180 000	300 000	480 000	600 000

- ze średnią wynoszącą 6 000 000 cząstek na fiolkę.

2. Drugi krok polega na obliczeniu radioaktywności, którą należy dodać do fiołki. Stosuje się jest tutaj następujący wzór.

$$\text{Całkowita aktywność fiołki} = \frac{\text{aktywność do wstrzyknięcia} \times \text{objętość do wyznakowania}}{\text{objętość do wstrzyknięcia}}$$

Maksymalna wartość $\text{Tc}^{99\text{m}}$, którą należy dodać na podstawie liczby cząstek we fiołce

Cząstki na fiolkę	Maksymalna $\text{Tc}^{99\text{m}}$ do dodania na fiolkę
3-4 miliony	3,7 GBq (100 mCi)
5 milionów	4,44 GBq (120 mCi)
6-8 milionów	6,85 GBq (185 mCi)

W razie potrzeby obliczyć aktywność uwzględniając zmniejszenie ilości technetu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) między czasem wyznakowania a czasem wstrzyknięcia. Tabelę rozpadu technetu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3

TABELA ROZPADU ^{99m}Tc (OKRES PÓŁTRWANIA: 6,02 godz.)									
H min	%	H min	%	H min	%	H min	%	H min	%
0 05	99,05	2 05	78,67	4 05	62,49	6 05	49,64	8 05	39,43
0 10	98,10	2 10	77,92	4 10	61,89	6 10	49,16	8 10	39,05
0 15	97,16	2 15	77,18	4 15	61,30	6 15	48,69	8 15	38,68
0 20	96,23	2 20	76,44	4 20	60,72	6 20	48,23	8 20	38,61
0 25	95,32	2 25	75,71	4 25	60,14	6 25	47,77	8 25	37,94
0 30	94,41	2 30	74,99	4 30	59,56	6 30	47,31	8 30	37,58
0 35	93,50	2 35	74,27	4 35	58,99	6 35	46,86	8 35	37,22
0 40	92,61	2 40	73,56	4 40	58,43	6 40	46,41	8 40	36,87
0 45	91,73	2 45	72,86	4 45	57,87	6 45	45,97	8 45	36,51
0 50	90,85	2 50	72,16	4 50	57,32	6 50	45,53	8 50	36,17
0 55	89,98	2 55	71,47	4 55	56,77	6 55	45,10	8 55	35,82
1 00	89,12	3 00	70,79	5 00	56,23	7 00	44,66	9 00	35,48
1 05	88,27	3 05	70,12	5 05	55,69	7 05	44,24	9 05	35,14
1 10	87,43	3 10	69,45	5 10	55,16	7 10	43,82	9 10	34,80
1 15	86,60	3 15	68,78	5 15	54,64	7 15	43,40	9 15	34,47
1 20	85,77	3 20	68,13	5 20	54,11	7 20	42,98	9 20	34,14
1 25	84,95	3 25	67,48	5 25	53,60	7 25	42,57	9 25	33,82
1 30	84,14	3 30	66,83	5 30	53,09	7 30	42,17	9 30	33,49
1 35	83,33	3 35	66,19	5 35	52,58	7 35	41,76	9 35	33,17
1 40	82,54	3 40	65,56	5 40	52,08	7 40	41,36	9 40	32,86
1 45	81,75	3 45	64,94	5 45	51,58	7 45	40,97	9 45	32,54
1 50	80,97	3 50	64,32	5 50	51,09	7 50	40,58	9 50	32,23
1 55	80,20	3 55	63,70	5 55	50,60	7 55	40,19	9 55	31,92
2 00	79,43	4 00	63,09	6 00	50,12	8 00	39,81	10 00	31,62
								12 00	25,12

Sposób przygotowania

Pobieranie produktu należy wykonywać w jałowych warunkach.

Nigdy nie wolno otwierać fiolek. Po zdezynfekowaniu korka roztwór powinien być pobierany przez korek za pomocą strzykawki jednorazowego użytku wyposażonej w odpowiednią osłonę ochronną oraz sterylną igłę jednorazowego użytku lub z użyciem autoryzowanego zautomatyzowanego systemu podawania.

Jeśli integralność fiolek jest naruszona, nie należy stosować produktu leczniczego.

Należy przestrzegać ogólnych środków ostrożności w zakresie sterylności i ochrony radiologicznej.

1. Wyjąć fiolkę z zestawu i umieścić ją w odpowiedniej ołowianej osłonie.

Za pomocą strzykawki podskórnej wprowadzić przez gumowy korek od 3 do 10 ml sterylnego i wolnego od pirogenów roztworu nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc). Radioaktywność zmienia się w funkcji objętości od 400 MBq do maksymalnie 6,85 GBq, w zależności od liczby cząstek na fiolkę.

Wstrzyknięcie nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc) powinno pochodzić z generatora radionuklidów posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

Wstrzyknięcie nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc) powinna być zgodne ze specyfikacjami Farmakopei Europejskiej.

2. Nie używać igły odpowietrzającej, ponieważ zawartość jest pod azotem: po wprowadzeniu objętości wstrzyknięcia nadtechnecjanu sodu (^{99m}Tc), bez wyjmowania igły, pobrać równoważną objętość azotu, aby uniknąć nadmiernego ciśnienia w fiolce.

Wstrząsać przez około 2 minuty i odczekać 15 minut przed użyciem.

Po radioznakowaniu technetem (^{99m}Tc) otrzymana zawiesina makrosalbu jest białawą jednorodną zawiesiną, która może oddzielić się po odstawieniu w pozycji stojącej, o pH w zakresie od 5,0 do 7,0.

Dalsze rozcieńczanie, w przypadku wysokich aktywności, odbywa się poprzez dodanie dostępnego w obrocie sterylnego roztworu chlorku sodu 9 mg/ml do wstrzykiwań.

Fiolkę należy wstrząsnąć przed każdym pobraniem w celu homogenizacji zawiesiny.

Bezpośrednio przed wstrzyknięciem należy wymieszać zawartość strzykawki w celu jej homogenizacji.

Przed użyciem należy sprawdzić homogeniczność zawiesiny po przygotowaniu, pH (między 5-7), radioaktywność (maksymalne stężenie roztworu radioaktywnego: 2283 MBq/ml) i spektrum gamma (140 KeV).

Kontrola jakości

Jakość wyznakowania (czystość radiochemiczna) można sprawdzić według następującej procedury:

Metoda

Radioaktywność niefiltrowana.

Materiały i metody

1. Poliwęglanowy filtr membranowy o średnicy od 13 mm do 25 mm, grubości 10 μm , z okrągłymi porami o średnicy 3 μm .
2. 0,9% roztwór chlorku sodu.
3. Różne: strzykawki, igły, szklane fiolki o pojemności 15 ml, odpowiednia aparatura zliczająca.

Procedura

1. Umieścić membranę w odpowiednim uchwycie.
2. Umieścić 0,2 ml objętości do wstrzyknięcia na membranie. Zmierzyć radioaktywność membrany: Aktywność 1.
3. Przepłukać membranę za pomocą 20 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu i zebrać przesącz do fiolki w celu usunięcia.
4. Zmierzyć radioaktywność pozostałą na membranie: Aktywność 2.
5. Obliczenia:

Obliczyć odsetek wyznakowanych technetem (^{99m}Tc) makroagregatów ludzkiej albuminy w następujący sposób:

$$\frac{\text{Aktywność 2}}{\text{Aktywność 1}} \times 100$$

Radioaktywność pozostająca na membranie powinna być nie mniejsza niż 90% całkowitej radioaktywności wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.