

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MACROTEC

Кит за приготвяне на ^{99m}Tc човешки серумен албумин макроагрегат

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки серумен албумин макроагрегат	2.0 mg/флакон
Брой частици	$4.5 \times 10^6 \pm 15\%$ /флакон
Размер на частиците	10 до 100 μm

MACROTEC се приготвя от човешки серумен албумин, получен от човешки донори на кръв, тествани съгласно ЕЕС законови разпоредби и който не е активен за:

Хепатити В повърхностен антиген (HBsAg)

Антитела към човешкия имунодефицитен вирус (anti-HIV 1/2)

Антитела към хепатит С вирус (anti-HCV)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционна суспензия

Кит за приготвяне на ^{99m}Tc албумин макроагрегат

За диагностична употреба.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

След свързване с разтвор на натриев пертехнетатен (^{99m}Tc), полученият разтвор може да бъде използван за:

- белодробна перфузионна сцинтиграфия
- веносцинтиграфия

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дози за възрастни

Препоръчаната за венозно приложение активност варира между 37 и 185 MBq (1-5 mCi) за възрастен с тегло 70 кг. Броят частици на приложена доза трябва да варира от 60×10^3 до 700×10^3 . Белодробното изследване може да започне веднага след инжектирането.

Педиатрични дози

Активността при деца трябва да бъде фракция от тази за възрастни и трябва да бъде пресметната от уравнението:

$$\text{Доза за деца (MBq)} = \frac{\text{Доза за възрастни (MBq)} \times \text{детско тегло (кг)}}{70 \text{ кг}}$$

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15117/06.12.06	
Др. № 17/29.11.2006	УЛОШЕВАН-В



Въпреки че телесната маса е най-използваният фактор за изчисляване на активността, в ограничен брой случаи телесната повърхност може да бъде по-подходяща.

$$\text{Доза за деца (MBq)} = \frac{\text{Доза за възрастни (MBq)} \times \text{детска телесна повърхност (m}^2\text{)}}{1.73}$$

1.73

4.3. Противопоказания

Няма специфични противопоказания.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Радиофармацевтиците трябва да бъдат използвани само от упълномощени лица. Тяхното получаване, употреба, пренасяне и съхранение са обект на национални законови разпоредби.

Радиофармацевтиците трябва да бъдат приготвени от ползвателя по начин, който да удовлетворява както лъчевата безопасност, така и фармацевтичните изисквания.

Спринцовката трябва да бъде нежно разклацана непосредствено преди употреба за хомогенизиране на инжекционния разтвор. Кръв никога не трябва да се изтегля в спринцовката, понеже предизвиква образуването на малки съсиреци.

Специално внимание да се обръща на инжектирането на ^{99m}Tc МАА на пациенти със сигнификантни десно-леви сърдечни шънтове. Броят частици се редуцира на 50% и инжектирането е бавно за да се намали до минимум евентуален микроемболизъм на церебралната и бъбречна циркулация. Същите мерки се препоръчват при пациенти с дихателна недостатъчност, усложнена с белодробна хипертония.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Промени в биологичното разпределение на ^{99m}Tc МАА могат да бъдат предизвикани от различни медикаменти.

- Фармакологични взаимодействия се предизвикват от химиотерапевтични агенти, хепарин и бронходилататори.
- Токсикологични взаимодействия се причиняват от хероин, нитрофурантоин, бусулфан, циклофосфамид, блеомицин, метотрексат, метисергид.
- Фармацевтични взаимодействия се предизвикват от магнезиев сулфат.

4.6. Бременност и кърмене

Когато е необходимо да се прилагат радиоактивни медицински продукти на жени в детеродна възраст, трябва да се събере информация за евентуална бременност. Всяка жена, която съобщава за пропусната последна менструация се приема за бременна до доказване на противното. Когато съществува несигурност е важно облъчването да бъде най-малкото възможно, но при запазване на необходимата клинична информация. Алтернативни техники, не свързани с йонизираща радиация трябва да се имат предвид.

Радионуклидните процедури извършени на бременни причиняват облъчване на плода. Само изключително наложителни изследвания могат да бъдат провеждани по време на бременност, когато вероятната полза надхвърля риска за майката и плода. Преди прилагане на радиоактивния медицински продукт на майки-кърмачки, трябва да се вземе предвид, дали изследването на може да бъде отложено до преустановяване на кърменето, или дали най-подходящият радиофармацевтик е избран, имайки предвид възможна секреция в млякото. Ако се приеме, че изследването е



наложително, кърменето трябва да бъде преустановено за период от 12 часа и изцеденото мляко- изхвърлено. Кърменето се възобновява когато активността в млякото няма да доведе до облъчване на детето с повече от 1 mSv.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Единична, или повторна инжекция на ^{99m}Tc албумин макроагрегат може да бъде свързана с реакция на свръхчувствителност, гръдна болка, ригор и колапс. Локални алергични реакции могат да се видят на инжекционното място. За всеки пациент, прилагането на йонизираща радиация трябва да бъде оправдано на базата на вероятната полза. Администрираната активност трябва да бъде такава, че резултатната радиационна доза да е колкото се може по-малка., като остава съображението да бъде постигнат искания диагностичен резултат.

Излагането на йонизираща радиация е свързано с индуциране на рак и с възможност за индуциране на наследствени дефекти. За диагностичната нуклеарна медицина проучванията върху натрупаните досега факти показва, че такива неблагоприятни ефекти ще се получат рядко, поради ниската реализирана радиационна доза.

За повечето диагностични изследвания, използващи нуклеарно- медицински процедури, реализираната радиационна доза (EDE) е по-малко от 20 mSv. По-висока доза може да бъде оправдана при някои клинични обстоятелства.

4.9. Предозиране

Свръхдоза както обичайно се подразбира (т.е. по-голямо количество, или тегло) не се очаква, но като свръхдоза може да се възприеме прилагането на много висок брой частици.

Броят частици от МАА за възрастен пациент не трябва да надвишава 1.5×10^6 .

Опасностите, които се очакват, свързани с несъобразен излишък от радиоактивност могат да бъдат намалени чрез предизвикване на усилен диуреза и често изпразване на мехура.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

ATC Code V09DB01

^{99m}Tc МАА приложен в обичайните дози не показва фармакологични ефекти, доловими клинично, и/или аналитично - чрез изследвания.

5.2. Фармакокинетични свойства

След инжектиране в повърхностната вена, или в системната венозна циркулация, макроагрегатът се пренася със скоростта на тази циркулация до първия капилярен филтър, т.н. капилярно дърво на белодробната артериална система.

Албумин макроагрегатите частици не проникват в белодробния паренхим (в интерстициума, или алвеолите), но временно запушват лумена на капилярите. Когато разпределението на белодробния кръвоток е нормално, съединението се разпределя по цялото белодробно поле по физиологичен градиент; когато регионалният кръвоток е засегнат, полетата с намален кръвоток се достигат от относително по-малък брой частици. Свързаният с технеций макроагрегат остава в белите дробове за различно време, в зависимост от структурата, размера и броя на частиците.



Изчезването на активността от частиците в белите дробове става по експоненциален закон, по-големите макроагрегати имат по-дълъг биологичен полуживот, докато частиците с размери 5 до 90 μm в диаметър имат полуживот 2 до 8 часа.

Намаляването на белодробната концентрация се причинява от механично разпадане на частиците, запушващи капилярите, произтичащо от систолно-диастолните пулсации на налягането в самите капиляри.

Продуктите от разпадатите макроагрегати рециркулират като албумин микроколоид и бързо се отстраняват чрез макрофагите на ретикулоендотелната система т.е. основно от черния дроб и далака.

Микроколоидът се метаболизира с въвеждането на радиоактивния маркер ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) в системната циркулация от която последният се отстранява и екскретира с урината.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Съществува корелация между размера и токсичните ефекти на МАА.

Доказва се, че патофизиологичният механизъм, отговорен за токсичността е нарастването на белодробното кръвно налягане. С частици от 10 до 50 μm в диаметър първият белодробен белег за токсичност при кучета (т.е. тахипнея) се появява след инжектиране на 20 до 25 mg на kg телесно тегло.

Рязко повишаване на белодробното налягане се отбелязва когато 20 mg от по-малки от 80 μm МАА се инжектират, докато несигнификантни промени в налягането се записват при 40 mg от частици по-малки от 35 μm МАА частици.

Със суспенсия от МАА до 150 μm в диаметър, не се появяват промени в кръвното налягане до 10 mg на kg телесно тегло, а при суспенсия с по-голям диаметър на частиците- (до 300 μm) типични промени в кръвното налягане възникват, когато дозата надхвърли 5 mg на kg телесно тегло.

Дози от 20 до 50 mg на kg могат да причинят внезапна смърт от белодробна недостатъчност. Фактор на сигурност 100 е намерен при кучета, инжектирани с 14, 000 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАА (с размер 30-50 μm).

Повторни изследвания на зависимостта токсичност/ доза извършена на кучета не показва значими вариации в поведението на животните.

Не се откриват патологични промени в главните органи.

Няма литературни данни за тератогенност, мутагенност и карциногенен ефект на несвързания продукт.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Калаен хлорид, дихидрат

Натриев хлорид

Човешки серумен албумин

Натриев ацетат

Азот

6.2. Несъвместимости

Не са известни



6.3. Срок на годност

Срока на годност на лиофилизирания продукт е 18 месеца от датата на производство. Разтвореният продукт трябва да бъде използван до 6 часа след приготвянето на инжекционната суспензия.

6.4. Специални условия на съхранение

Леофилизираният продукт трябва да се съхранява при температура 2-8°C. Работният разтвор трябва да се съхранява при температура под 25°C, да не се замразява или съхранява в хладилник.

Работният разтвор трябва да се съхранява в съгласие с националните закони разпоредби за радиоактивни материали.

6.5. Данни за опаковката

10ml стъклени флакони (Ph. Eur. Type I) затворени с бромобутил каучукови запушалки, обкатани алуминиеви капачки.

Всеки кит съдържа 5 флакона в полистиренова табличка и този пакет е поставен в картонена кутия, включваща и инструкции за употреба.

6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Изхвърлянето трябва да е в съответствие с националните и международни норми за работа с радионуклиди.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Име: GE Healthcare S.r.l
Адрес: Via Galeno 36, 20126 Milan
Страна Italy
Телефон: + 39 02 2600111
Факс: + 39 02 26001268

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2006

11. ДОЗИМЕТРИЯ

(^{99m}Tc) Technetium се разпада с емисия фотонно лъчение с енергия 140 keV и полуживот 6 часа до (⁹⁹Tc) Technetium който може да бъде разглеждан като почти стабилен.



За този продукт ефективният дозен еквивалент резултира от приложената активност 185 MBq и е типично 2.2 mSv (за 70 kg индивид).

Съгласно ICRP 53 (1988) радиационната доза абсорбирана от пациента е както следва:

Орган	Абсорбирана доза на единица приложена активност (mGy/MBq)				
	Възрастен	15 години	10 години	5 години	1 година
*Надбъбреци	5.8E-03	8.7E-03	1.3E-02	1.9E-02	3.1E-02
*Стена на мехура	1.0E-02	1.3E-02	1.9E-02	2.8E-02	5.1E-02
Костна повърхност	3.5E-03	4.4E-03	6.4E-03	9.7E-03	1.9E-02
Млечна жлеза	5.6E-03	5.5E-03	1.0E-02	1.4E-02	2.2E-02
СЧТ					
Стомах	4.0E-03	5.2E-03	7.8E-03	1.2E-02	2.0E-02
Тънко черво	2.1E-03	2.6E-03	4.3E-03	7.0E-03	1.3E-02
Прокс колон	2.2E-03	2.9E-03	5.0E-03	8.4E-03	1.5E-02
Дист колон	1.6E-03	2.1E-03	3.5E-03	5.4E-03	1.0E-02
Бъбреци	3.7E-03	4.8E-03	7.2E-03	1.1E-02	1.8E-02
Черен дроб	1.6E-02	2.1E-02	3.0E-02	4.3E-02	7.5E-02
Бели дробове	6.7E-02	9.9E-02	1.4E-01	2.1E-01	4.0E-01
Овари	1.8E-03	2.3E-03	3.7E-03	5.9E-03	1.1E-02
Панкреас	5.8E-03	7.5E-03	1.1E-02	1.7E-02	2.9E-02
Костен мозък червен	4.4E-03	6.2E-03	8.3E-03	1.1E-02	1.7E-02
Слезка	4.4E-03	5.6E-03	8.3E-03	1.3E-02	2.2E-02
Тестис	1.1E-03	1.4E-03	2.3E-03	3.7E-03	7.1E-03
Тиреоидея	2.0E-03	3.3E-03	5.5E-03	9.0E-03	1.6E-03
Матка	2.4E-03	2.9E-03	4.6E-03	7.1E-03	1.3E-02
Други тъкани	2.9E-03	3.6E-03	5.2E-03	7.8E-03	1.4E-02
Ефективен дозен еквивалент (mSv/MBq)	1.2E-02	1.8E-02	2.5E-02	3.8E-02	6.9E-02

За приложената активност от 185 MBq типичното облъчване на критичния орган, Белите дробове е 12.3 mGy и типичните дози на критичните органи надбъбреци, пикочен мехур, черен дроб, панкреас, и слезка са 1.07-1.85-2.96-1.07 и 0.81 mGy съответно.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Метод на приготвяне

- Флаконът съдържащ МАА се поставя в подходящ оловен контейнер.
- Асептично се въвежда във флакона 4-10 мл натриев пертехнетат (^{99m}Tc) инжеционен разтвор Ph. Eur. с радиоактивност от 1480 до 3700 MBq (40- 100 mCi).
Да не се използва въздушна игла.

Освобождането от излишното налягане във флакона става чрез просто изтегляне на еднакъм обем газ в спринцовката.



- Внимателно се обръща няколко пъти до суспендиране на сухия албумин макроагрегат. След това се оставя около 5 минути на стайна температура.
- Преди изтегляне на доза се разклаща.
- В никакъв случай не бива да бъде оставен в контакт с въздуха.

Качествен контрол

Може да бъде използван един от двата метода.

A- нефилтруемата радиоактивност при 5 минути свързване.

Мембранен филтър	3µm диаметър на порите
Филтриран обем	200 µL
Разтвор за промиване	20 ml физиологичен разтвор

Радиоактивността, оставаща в мембраната трябва да е $\geq 90\%$ от тоталната радиоактивност.

B. Биохимична чистота на 5 минута от свързването
Свободен ^{99m}Tc чрез хроматография на ITCL-SG

Носител	ITCL-SG
Елюент	метанол : вода 8.5:15 v/v
Време	5-10 мин
Свободен ^{99m}Tc	$\leq 5.0\%$
Rf	$.0.9 \pm 10\%$

