

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ceretec™ / Церетек

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Exametazime 0.5mg/vial

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Кит за приготвяне на инжекционен разтвор на Технеции / ^{99m}Tc /
екзаметазим

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

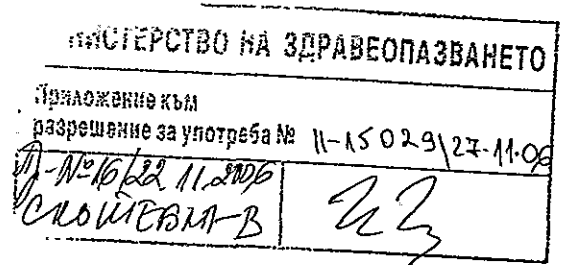
4.1. Терапевтични показания

- Разтворът за инжектиране Технеции / ^{99m}Tc / екзаметазим е предназначен за мозъчна скintiграфия. Продуктът трябва да се използва за диагноза на аномалии в регионалния мозъчен кръвоток, а именно - такива след мозъчен удар и други цереброваскуларни заболявания, епилепсия, болестта на Алцхаймер и други форми на дименция, временен исхемичен спазъм, мигрена и тумори на мозъка.

- Разтворът за инжектиране Технеции / ^{99m}Tc / екзаметазим е предназначен за ин витро ^{99m}Tc маркиране на левкоцитите, които впоследствие се реинжектират и се провежда скintiграфия за изобразяване на тяхната локализация. Тази процедура може да се прилага за визуализиране на локална инфекция / напр. абсцес в корема /, при изследване на неясно температурно състояние и при оценка на възпаления, които не са свързани с бактериален разтеж, както е при възпалението на червата.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Пътят за приложение е директното венозно инжектиране за мязъчната скintiграфия и венозно инжектиране на белязаните левкоцити след маркирането им ин витро.



Дози за възрастни:

- за мозъчна сцинтиграфия, 350-500 MBq
- за ин витро локализиране на ^{99m}Tc маркирани левкоцити, 200 MBq

Нормално това е еднодневна процедура.

Технеции / ^{99m}Tc / - Екзаметазим и Технеции / ^{99m}Tc / маркираните левкоцити не се препоръчват за приложение при деца.

4.3. Противопоказания

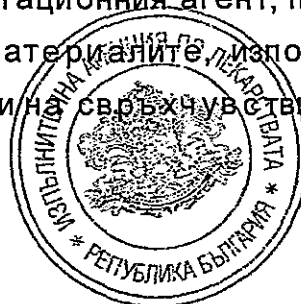
Няма специфични противопоказания.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Радиофармацевтиците трябва да се използват от съответен квалифициран персона, със съответна законна правоспособност за използване и работа с радионуклиди. Те могат да се получават, използват и прилагат само от оторизирани лица в специално място. Получаването, съхранението, употребата, превоза и изхвърлянето им са обект на закона и / или на съответни лицензи на местните компетентни официални организации.

Радиофармацевтиците трябва да се приготвят от потребителя по начин, по който едновременно се постига радиационна безопасност и се съблюдават изискванията за качество. Трябва да се спазват съответните мерки за стерилност на радиофармацевтиците, съответно на изискванията за Добра Производствена Практика. При приготвянето и приложението на маркираните левкоцити трябва да се имат предвид нормалните мерки за сигурност при работа с кръвни продукти.

Много важно е, когато се приготвят технеции / ^{99m}Tc / маркирани левкоцити, те да се промият от седиментационния агент, преди да се реинжектират на пациента, тъй като материалите, използване за отделянето им могат да причинят реакции на свръхчувствителност.



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

До сега не са съобщени взаимодействия с лекарствени продукти.

4.6. Бременност и кърмене

Няма данни за прилагането на този продукт по време на бременност. Не са провеждани проучвания за репродукцията при животни.

Когато е необходимо да се прилагат радиофармацевтици при жени в детородна възраст, винаги трябва да се търси информация за бременност. Всяка жена, която няма менструация, трябва да се приеме за бременна, докато не се докаже противното. Когато съществува неяснота, е важно радиационната доза да е минимална, заедно с получаване на необходимата клинична информация. Трябва да се мисли за алтернативни методи, без йонизираща радиация. Радиоактивните процедури, провеждани върху бременни, също включват радиационна доза за плода. По време на бременност трябва да се провеждат само задължителни изследвания, където ползата надвишава риска върху майката и плода.

Преди да се приложи радиоактивен медицински продукт на кърмачка, трябва да се обмисли дали може да се отложи до прекратяване на кърменето и дали е направен най-подходящия избор на радиофармацевтик като се има предвид секретиране на активност с кърмата. Ако се прецени, че приложението му е необходимо, кърменето трябва да се прекъсне за 12 часа и кърмата се изхвърли. Кърменето може да се поднови, когато нивото в млякото не води до радиационна доза върху детето, 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 описани.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Съобщават се много малко случаи на леко повишена реактивност, проявяваща се с уртикариален еритематозен обрив, след директно венозно прилагане на реконструирания продукт. Съобщават се също много малки случаи на реакции на повишена чувствителност, вероятно алергични по произход, след прилагане на ^{99m}Tc маркирани левкоцити, използвайки Технеций / ^{99m}Tc / - екзаметазим.

За всеки пациент, излагането на йонизираща радиация трябва да бъде съобразено на базата на вероятната полза. Приложената активност трябва да е такава, че получената радиационна доза да е колкото е възможно по-малка, имайки предвид необходимостта от получаване на предполагаемия диагностичен резултат.

Излагането на йонизираща радиация е свързано с поява на рак и възможно развитие на наследствени ефекти. За диагностичните нуклеарномедицински изследвания данните сочат, че тези нежелани ефекти ще се явят с малка честота, поради получаването на малка радиационна доза.

За повечето диагностични изследвания, използвайки нуклеарномедицинска процедура, получената радиационна доза / EDE / е по-малко от 20 mSv. В някои клинични случаи могат да се приложат по-високи дози.

4.9 Предозиране

В случай на превишаване на радиационната доза трябва да се стимулират честото уриниране и дефекация, за да се намали радиационната доза за пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства



Технециевият / ^{99m}Tc / екзаметазим и ^{99m}Tc - маркираните левкоцити не проявяват фармакодинамични ефекти.

5.2. Фармакокинетични свойства

- Директно венозно инжектиране

Активната съставка на ^{99m}Tc комплекс е непроменяща се, лиофилизирана и с достатъчно ниско молекулно тегло за да премине кръвно-мозъчната бариера. Той бързо се очиства от кръвта след венозно инжектиране. Натрупването в мозъка достига максимум от 3,5-7,0% от инжектираната доза още на 1 минута след инжектирането. До 15% от активността се отмива от мозъка до 2 мин. след инжектирането, след което има малка загуба на активност в следващите 24 часа, с изключение на физическия разпад на ^{99m}Tc . Активността, която не е свързана с мозъка, е разпределена в цялото тяло и специално в мускулите и меките тъкани. Около 20% от инжектираната доза се отделя от черния дроб веднага след инжектиране и се екскретира през хепатобилиарната система.

Около 40% от инжектираната доза се екскретира през бъбреците и урината през следващите 48 часа, което води до намалението ѝ в мускулите и мекотъкания фон.

- Инжектиране на маркирани левкоцити

^{99m}Tc - маркираните левкоцити се разпределят между маргиналните пулове на черния дроб / за около 5 мин. / и на слезката / за около 40 мин. /, както и в циркулационния пул / последният представлява около 50% от левкоцитния пул /. Около 37% от свързания с клетките ^{99m}Tc се намира в циркулационния пул, на 40 мин. след инжектирането. Активността на ^{99m}Tc се елюира бавно от клетките и се екскретира частично от бъбреците и частично от черния дроб в жлъчния мехур. В резултат се получава повишено количество на активност в червата.

5.3. Предклинични данни за безопасност



Липсват допълнителни предклинични данни за сигурност, които да са от полза за потребителя в утвърждаване на профила за безопасност на продукта, използван за посочените индикации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Приготвения инжекционен разтвор съдържа следните помощни вещества:

Натриев хлорид	BP
Калаен хлорид	DAB
Азот газ	USP

6.2. Несъвместимости

Не са известни несъвместимости

6.3. Срок на годност

Срока на годност на продукта е 26 седмици от деня на производство. Маркираният продукт трябва да бъде инжектиран до 30 мин. от реконструкцията му.

6.4. Специални условия на съхранение

Неотвореният продукт се съхранява при температура между 2 и 27°C.

Реконструираният продукт се съхранява при температура между 15 и 25°C.

Съхранението му трябва да е съобразено с националните норми за работа с радиоактивни материали.

6.5. Данни за опаковката

Продуктът се доставя в стъклен флакон, затворен с каучукова хлорбутилова запушалка и метална обкатка.



- 6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него**
Изхвърлетe неизползвания реконституиран материал.
Съхранението на използвания продукт трябва да е съобразено с националните норми за работа с радиоактивни материали.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GE Healthcare Limited

Amersham Place, Little Chalfont, Bucks, HP7 9NA

United Kingdom

Телефон: + 44 (0) 1494 544000

Факс: + 44 (0) 1494 542266

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 се разпада с емисия от гама лъчи с енергия от 140 keV и период на полуразпад от 6 часа в ⁹⁹Tc, който се счита като относително стабилен.

1. Мозъчна сцинтиграфия

Според ICRP 62 / Международна Комисия по Радиологична Защита /, измерената радиационна доза за различните органи след прилагане на технеций [^{99m}Tc]- екзаметазим за възрастни е както следва:



Орган	Абсорбирана доза за приложена единица активност / mGy/MBq / . Възрастни
Надбъбреци	5.3E-03
Пикочен мехур	2.3E - 02
Кости	5.1E-03
Мозък	6.8E - 03
Гърди	2.0E - 03
Жлъчен мехур	1.8E-02
Гастро-интестинален тракт	
Стомах	6.4E - 03
Тънки черва	1.2E-02
Прокс.дебели черва	1.8E-02
Дист.дебели черва	1.5E-02
Сърце	3.7E - 03
Бъбреци	3.4E-02
Черен дроб	8.6E - 03
Бели дробове	1.1E-02
Мускули	2.8E - 03
Хранопровод	2.6E - 03
Яйчници	6.6E - 03
Панкреас	5.1E-03
Червен костен мозък	3.4E-03
Кожа	1.6E-03
Слезка	4.3E - 03
Тестиси	2.4E - 03
Тимус	2.6E - 03
Щитовидна жлеза	2.6E - 02
Матка	6.6E - 03
Останали органи	3.2E-03
Ефективна еквивалентна доза / mSv/MBq	1.1E-02

Ефективната доза / E / е 4,7 mSv / 500 Mbq / 70 кг човек /

2. Локализиране на ин витро ^{99m}Tc - маркирани левкоцити

Измерените абсорбирани радиационни дози за различните органи след венозно приложение на ^{99m}Tc - маркирани левкоцити за възрастни според ICRP 53 са както следва:



Орган	Абсорбирана доза на единица приложена активност / mGy/ Mbq / Възрастни
Надбъбреци	8.9E - 03
Пикочен мехур	2.6E - 03
Кости	1.3E - 02
Гърди	3. 1E - 03
Гастро-интестинален Стомах	8.0E - 03
Тънки черва	4.9E -03
Прокс.дебели черва	4.9E -03
Дист.дебели черва	3.9E -03
Сърце	9.0E -03
Бъбреци	9.9E - 03
Черен дроб	2.0E - 02
Бели дробове	6.9E - 03
Яйчници	4.2E - 03
Панкреас	1.4E -02
Червен костен мозък	2.2E - 02
Слезка	1.5E - 01
Тестиси	1.7E - 03
Щитовидна жлеза	2.4E - 03
Матка	3.8E - 03
Други тъкани	3.4E - 03
Ефективна еквивалентна доза / mSv/BMq /	1.7E - 02

Ефективната доза / E / е 2,2 mSv/200 Mbq / 70 кг човек /

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

*Процедура за приготвяне на ^{99m}Tc екзаметазим за венозно
инжектиране и ин витро маркиране на левкоцити:*

През цялото време на работа спазвайте стерилни условия на
работа!



1. Сложете флакона в защитен контейнер и избършете запушалката на контейнера с приложения санитарен тампон;
2. Използвайте една 10 мл шприца, инжектирайте в защитения флакон 5 мл стерилен елюат от ^{99m}Tc - генератор / виж стъпки 1-6 /. Преди изваждане на спринцовката от флакона, изтеглете 5 мл въздух от пространството над разтвора за нормализиране налягането във флакона. Разклатете го в продължение на 10 сек. за пълно разтваряне на праха.
3. Измерете цялата активност и изчислете обема, който ще се инжектира или използва за ин витро ^{99m}Tc - маркираните левкоцити.
4. Попълнете приложения етикет и го прикрепете към флакона.
5. Използвайте в продължение на 30 мин. след реконструкцията. Изхвърлете неизползвания материал.

Забележки

1. За постигане на висока радиохимична честота, реконструирайте с прясно елюиран ^{99m}Tc генераторен елюат.
2. Използвайте само елюат, който е елюиран преди по-малко от 2 часа от генератор, елюиран в последните 24 часа.
3. Към флакона може да се добави 0,37-1,11 GBq / 10-30 mCi /.
4. Генераторният елюат може да се нагоди към правилна радиоактивна концентрация / 0,37-1,11 GBq в 5 мл /чрез разреждане с физиологичен разтвор, преди реконструкцията.
5. Трябва да се използва разтвор на Натриев Пертехнетат / ^{99m}Tc /, в съответствие с монографиите на USP и BP/Ph.Eur.
6. Киселинността на приготвения за инжектиране/маркиране агент е между 9,0 и 9,8.

Процедура за изолиране на левкоцити и последващо ин витро маркиране с технеций / ^{99m}Tc / екзаметазим.

Използвайте през цялото време стерилна техника

1. Изтеглете 9 мл ACD във всяка от две 60 мл не-хепаринизирани спринцовки.



2. Изтеглете 51 мл кръв от пациента във всяка спринцовка като се използва 19G бъртерфлайка. На спринцовката се слага стерилно капаче.
3. Във всяка една от 5 универсални контейнера или епруветки се поставя 2 мл седиментационен агент.
4. Без да се слага игла към спринцовката, се разпределя по 20мл кръв към всеки един от петте универсални контейнера или епруветки, съдържащи седиментационен агент. Останалите 20 мл от кръвта се слагат в епруветка без седиментационен агент.

СЪВЕТ: За да се избегне образуването на мехурчета и пяна, кръвта се излива по стените на епруветката.

5. С едно внимателно обръщане на епруветките, смесете кръвта със седиментационния агент. Свалете капачките им и отстранете образуваните се мехурчета със стерилна игла. Отново поставете капачките и оставете епруветките да стоят 30-60 мин. за седиментиране на еритроцитите.

СЪВЕТ: Периодът на еритроцитна седиментация зависи от състоянието на пациента. Като ориентир - седиментацията трябва да се прекрати, когато еритроцитите се утаят до половината от кръвта.

6. Междувременно центрофугирайте епруветката, съдържаща 20 мл кръв без седиментационен агент на 2000 об. за 10 мин. Така ще се получи супернатант, който е бедна на клетки плазма /CFP/, съдържащ ACD, и се съхранява на стайна температура за използване като среда за маркиране и реинжектиране.
7. Когато еритроцитите се седиментират достатъчно / вж.т.5 /, прехвърлете внимателно 15мл от мътно - жълтия супернатант в чисти универсални епруветки. Избягвайте засмукването на седиментирани еритроцити. Супернатантът е богат на левкоцити и тромбоцити плазма /LRPRP/.

СЪВЕТ: Не използвайте игли за спринцовките, за да избегнете ненужно увреждане на клетките.



8. Центрофугирайте при 150g за 5 мин. за получаване на супернатант, който е богат на тромбоцити плазма / PRP/ и утайка от смесени левкоцити.
 9. Премахнете колкото се може повече от PRP и я прехвърлете в чисти универсални епруветки, след което центрофугирайте при 2000 g за 10 минути за получаване на супернатант, който е бедна на клетки плазма /CFP/, съдържаща седиментационен агент. Тя ще се използва за промиване на клетките след маркиране.
 10. Междувременно разклатете утайката от смесени левкоцити, като внимателно почуквате и разклащате универсалните епруветки. Използвайте спринцовка без прикрепена игла, сложете всички клетки в една епруветка и тогава, използвайте същата спринцовка, прибавете 1 мл бедна на клетки плазма, съдържаща ACD/от т.6/ и внимателно разклатете за ресуспендиране.
 11. Разтворете 1 флакон Ceretec с 5мл ^{99m}Tc - генераторен елюат, съдържащ приблизително 500 MBq / 13,5 mCi / от технециев пертехнетат / използвайте гореописаната процедура /.
 12. Веднага след реконстрирането добавете 4мл от получения разтвор ^{99m}Tc - екзаметазим към смесените левкоцити в CFP / от т.10 /
 13. Разклатете внимателно за разбъркване и инкубирайте за 10мин.на стайна температура.
 14. При нужда веднага накапете върху хроматографска хартия за оценка на радиохимичната честота на ^{99m}Tc - екзаметазим, както е описано по-долу.
 15. При завършване на инкубацията прибавете внимателно 10мл CFP , съдържаща седиментационен агент / от т.9 / към клетките, за да се спре маркирането. Внимателно разклатете.
 16. Центрофугирайте при 150g за 10 мин.
 17. Отстранете и съхранете всички супернатант
- СЪВЕТ:** Тук критичният момент е да се премахне целия супернатант, който съдържа несвързан ^{99m}Tc с/. Това



- може да се постигне чрез използване на спринцовка с широко отворстие на иглата / 19G /.
18. Внимателно ресуспендирайте ^{99m}Tc - маркираните смесени левкоцити в 5-10мл CFP, съдържаща ACD от т.б. Разбъркайте внимателно.
 19. Измерете радиоактивността на клетките и на супернатанта от т.17. Изчислете ефективността на маркиране /LE/, която се дефинира като активност на клетките като процент от сумата на активността на клетките и супернатанта.
 20. Без да се прикрепя игла, изтеглете внимателно маркираните клетки в прастмасова,нехепаринизирана спринцовка и я затворете със стерилна запушалка. Измерете радиоактивността.
 21. Сега маркираните клетки са готови за реинжектиране. Последното трябва да се извърши веднага.

Бележки:

1. Разтворът от лимонено-киселинна декстроза / ACD / трябва да бъде приготвен по следния начин:
NIN Формула А. За приготвянето на 1 литър прибавете 22г тринатриев цитрат, 8 г лимонена киселина, 22,4г декстроза и ги добавете кам 1л вода за инжектиране Ph.Eur. Продуктът трябва да бъде приготвян при стерилни условия. Съществуват и готови форми. Продуктът трябва да бъде съхраняван при условия, препоръчани от производителя и да бъде използван само до крайния срок на годност, упоменат от производителя.
2. 6% разтвор на хидроксиетил нишесте трябва да бъде произведен при стерилни условия. Съществуват и готови форми. Продуктът трябва да бъде съхраняван при условия, препоръчани от производителя и да бъде използван само до крайния срок на годност, упоменат от производителя.



Измерване на радиохимичната чистота

Могат да съществуват три потенциални нежелани химични субстанции в приготвения инжекционен разтвор на экзаметазим. Те са: вторичен комплекс на технеций / ^{99m}Tc / экзаметазим, свободен пертехнетат и редуциран хидролизиран ^{99m}Tc . Необходима е комбинация от две хроматографски системи за определяне радиохимичната чистота на разтвора.

Пробите се поставят с игла на около 2,5см от началото на две лентички /2,5см x 20см/ за тънкослойна хроматография. Веднага след това лентичките се слагат в приготвения разтвор за провеждане на асцендентна хроматография, единият съдържащ бутан-2-едно и другият - 0,9% разтвор на натриев хлорид / 1см дълбочина на пресния солвент /. След елюция от 15см, лентичките се изваждат, маркира се предната част на солвента, лентичките се изсушават и се определя разпределението на активността, използвайки подходяща апаратура.

Интерпретация на хроматограмите

Система 1 / Тънкослойна хроматография: бутан-2-едно / МЕК /

Вторичният ^{99m}Tc - экзаметазимен комплекс и редуцирания хидролизиран технеций остават в началото.

Липофилният технециев / ^{99m}Tc / экзаметазимен комплекс и пертехнетата се предвижват със скорост / Rf / 0,8-1,0.

Система 2 / Тънкослойна хроматография: 0,9% натриев хлорид /

Липофилният технециев / ^{99m}Tc / экзаметазимен комплекс, вторичният технециев / ^{99m}Tc / экзаметазимен комплекс и редуцирания хидролизиран технеций остават в началото. Пертехнетатът се предвижва със скорост / Rf / 0,8-1,0.

1. Изчислете процента активност, дължаща се едновременно на вторичния технециев / ^{99m}Tc / экзаметазимен комплекс и



редуцирания хидролизиран технеций ^{99m}Tc / от Система 1 /A%/.
Изчислете процента активност, дължаща се на пертехнетата от
Система 2 /B%/

2. Радиохимичната чистота / като процент на липофилния
технеций/ ^{99m}Tc / екзаметазимен комплекс се изчислява така:

$100 - (A\% + B\%)$ където,

A% представлява нивото на вторичния технеций ^{99m}Tc /
екзаметазимен комплекс плюс редуцираният-хидролизиран ^{99m}Tc

B% представлява нивото на пертехнетата

Може да се очаква радиохимична чистота от поне 80% при
условие, че пробите са взети и анализирани до 30мин.от
реконструкцията.

