

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MAA Medi-Radiopharma 2,5 mg kit pro radiofarmakum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,5 mg makroagregátů lidského albuminu (makrosalbu).

Počet makroagregátů v jedné injekční lahvičce se pohybuje v rozmezí 3×10^6 a 8×10^6 . Distribuce částic podle velikosti v označeném přípravku je následující: více než 90 % částic má velikost v rozmezí 10 až 100 mikrometrů.

Přípravek je vyroben z lidského albuminu od dárců.

Radionuklid není součástí kitu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný koláč, pelety nebo prášek, čistý a bez cizích příměsí

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Po označení roztokem technecianu (^{99m}Tc) sodného je získaná suspenze makroagregátů albuminu značeného techneciem (^{99m}Tc) indikována u dospělých a pediatrické populace k provádění následujících vyšetření:

Perfuzní scintigrafie plic

Pro diagnostiku nebo vyloučení plicní embolie u pacientů se symptomy plicní embolie a pro sledování vývoje plicní embolie.

Pro vyšetření probíhající souběžně s terapiemi, které vedou k významnému snížení regionální perfuze plic, jako je předoperační vyšetření lokální plicní perfuze před (částečnou) resekci plic, předoperační vyšetření a sledování průběhu po transplantaci plic a předléčebná vyšetření pro plánování pomocné radiační terapie.

V kombinaci s ventilační scintigrafií pro počáteční hodnocení a sledování pacientů se závažnými obstrukčními a/nebo restriktivními plicními onemocněními.

Pro diagnostiku a kvantifikaci pravolevých plicních zkratů.

Radionuklidová venografie

Jako alternativa k dopplerovské ultrasonografii pro radionuklidovou venografií dolních končetin v kombinaci s perfuzní scintigrafií plic u pacientů s podezřením na hlubokou žilní trombózu dolní končetiny a současně plicní embolii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek smí být podáván výhradně oprávněnou osobou (viz bod „Obecná upozornění“ v bodě 6.6)

Dávkování

Dospělí

Doporučená intravenózně podávaná aktivita dospělým osobám s hmotností 70 kg je v rozmezí 40 a 150 MBq, se střední hodnotou 100 MBq pro planární perfuzní scintigrafií plic a maximálně 200 MBq pro perfuzní scintigrafií plic pomocí jednofotonové emisní výpočetní tomografie (SPECT).

Průměrný doporučený počet částic pro dospělé má být v rozmezí **100 000 až 300 000**. Při jednom podání nesmí být překročen maximální počet částic 700 000. Minimální počet částic na jednu podanou dávku má být 100 000, aby bylo možné dosáhnout optimální kvality obrazu.

Výpočet množství částic, které mají být podány, viz bod 12.

U dospělých a starších pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním, s plicní hypertenzí doprovázenou respirační insuficiencí, u pacientů s pravolevým zkratem nebo s transplantací jedné plíce se má počet částic snížit na rozmezí **od 100 000 do 200 000**.

Porucha funkce ledvin/porucha funkce jater

U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit aktivitu, která má být podána, vzhledem k možnosti zvýšené expozice záření.

Pediatrická populace

Použití u dětí a dospívajících je třeba pečlivě zvážit na základě klinických potřeb a vyhodnocení poměru rizika/přínosu v této skupině pacientů.

Pediatrická pracovní skupina EANM (2016) doporučuje výpočet aktivity podávané pediatrické populaci na základě tělesné hmotnosti podle tabulky 1.

Aktivitu podávanou dětem a dospívajícím lze vypočítat vynásobením základní aktivity (pro účely výpočtu) násobkem stanoveným na základě tělesné hmotnosti. Tyto násobky jsou uvedeny v tabulce níže.

$A[\text{MBq}]_{\text{podávaná}} = \text{základní aktivita} \times \text{násobek}$

Základní aktivita je 5,6 MBq. U velmi malých dětí (do 1 roku) je nutná minimální aktivita 10 MBq, aby získané snímky měly dostatečnou kvalitu.

Tabulka 1 Korekční faktory podle tělesné hmotnosti pro pediatrickou populaci podle dávkovací karty EANM-2016:

Hmotnost	Násobek	Hmotnost	Násobek	Hmotnost	Násobek
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

Počet částic má být stanoven na co nejnižší úrovni, aby nedošlo k embolizaci více než 0,1 % všech plicních kapilár. Počet částic, které mají být podány dětem a dospívajícím, se doporučuje vypočítat podle doporučení Evropské asociace nukleární medicíny (EANM) pro scintigrafii plic u dětí (2007):

Hmotnost [kg]	Maximální počet částic, který má být podán
< 10 kg	10 000–50 000
10–20 kg	50 000–150 000
20–35 kg	150 000–300 000
35–50 kg	300 000–500 000

V případě známého závažného zmenšení plicního cévního řečiště (o více než 50 %) nebo podezření na něj se má úměrně snížit počet částic, který má být podán. Pro hodnocení pravolevých zkratů se má počet podávaných částic snížit na 10 000–20 000.

Způsob podání

K vícedávkovému použití.

K intravenóznímu podání po radioaktivním označení roztokem technecianu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sodného.

Tento přípravek je třeba před podáním pacientovi rekonstituovat.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Opatření, která je nutno učinit před manipulací s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Obsah injekční stříkačky je nutné před injekčním podáním znovu opatrně promíchat kruhovým pohybem, aby se dosáhlo rovnoměrné distribuce částic a aby se zabránilo tvorbě agregátů větších rozměrů. Aby došlo k rozptýlení všech přítomných komplexů agregátů, má být použita tenká kanyla.

Ze stejného důvodu nemá být nikdy do stříkačky natažena krev, protože to vyvolává tvorbu malých sraženin, které jsou ve scintigrafii prezentovány jako falešně pozitivní defekty kvůli okluzi větších arterií. Pokud je to možné, přípravek nemá být injekčně podáván implantovaným centrálním žilním přístupem, protože to může vést k nedostatečnému promíchání radioaktivity v plicní tepně.

Poté, co pacient zakašle a několikrát se zhluboka nadechne, má být léčivý přípravek pomalu intravenózně aplikován během 3 až 5 respiračních cyklů nebo po dobu alespoň 30 sekund. Je třeba věnovat velkou pozornost tomu, aby radioaktivní látka nevnikla do okolních tkání a aby nedošlo k aspiraci krve, protože jinak hrozí, že se vytvoří větší komplexy agregátů. Během podávání injekce má pacient ležet na zádech nebo co nejbližší k této poloze, pokud jde o pacienty s ortopoe.

Při ventilační/perfuzní scintigrafii se doporučuje provést podání injekce ve stejné poloze, v jaké se provádí inhalace radioaktivního inertního plynu nebo aerosolů, tj. pokud možno v poloze v sedě, přičemž tato poloha se zaujme nejméně 5 minut předem. Tímto způsobem je v důsledku lepší ventilace plic vsedě zabráněno nebezpečí falešně pozitivních výsledků při opoždění vyšetření ventilace a perfuze.

Příprava pacienta viz bod 4.4.

Pořízení snímku

Snímky plic je možné začít pořizovat okamžitě po injekci.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku(y), na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jakoukoli složku označeného přípravku.

Závažná plicní hypertenze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí

Vždy je třeba brát v úvahu možnost hypersenzitivity, včetně závažných, život ohrožujících, fatálních anafylaktických / anafylaktoidních reakcí. Jestliže se objeví hypersenzitivní nebo anafylaktické reakce, je nutné podávání přípravku okamžitě přerušit a v případě potřeby začít s intravenózní léčbou. Aby bylo možné v akutním případě provést okamžitý zákrok, je třeba mít okamžitě k dispozici nezbytné léčivé přípravky a vybavení, např. endotracheální kanylu a ventilátor.

Individuální odůvodnění přínosů a rizik

U každého pacienta musí být expozice záření odůvodnitelná pravděpodobným přínosem. Podaná aktivita by měla být v každém případě co nejnižší, jaké lze adekvátně dosáhnout, aby bylo možné získat požadované diagnostické informace.

Při podávání makrosalbu značeného techneciem (^{99m}Tc) pacientům s plicní hypertenzí, respirační insuficiencí, možnou nebo známou diagnózou pravolevého srdečního zkratu nebo pacientům po transplantaci plic je třeba postupovat opatrně. V těchto případech nesmí být makrosalb značený techneciem (^{99m}Tc) podán bez pečlivé analýzy přínosů a rizik.

Aby se minimalizovala možnost mikroembolizace v mozkovém a renálním oběhu, má se makrosalb značený techneciem (^{99m}Tc) podávat pomalou intravenózní injekcí. Počet částic musí být co možná nejnižší. U dospělých může být počet částic snížen na 100 000 až

200 000 částic beze ztráty kvality snímku pro detekci defektů perfuze, aniž by to ovlivnilo kvalitu snímků pro vizualizaci defektů perfuze. Heterogenní distribuce radioaktivity může nastat, když je počet částic nižší než 100 000 jednotek.

Porucha funkce ledvin/porucha funkce jater

U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik vzhledem k možnosti zvýšené expozice záření (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Informace o použití u pediatrické populace naleznete v bodě 4.2.

Vyžaduje se pečlivé zvážení indikace, protože efektivní dávka na MBq je vyšší než u dospělých (viz bod 11).

Příprava pacienta

Pacient má být před zahájením vyšetření dobře hydratován a během prvních hodin po vyšetření nabádat k vyprazdňování tak často, jak je to jen možné, aby se radiace snížila.

Blokáda štítné žlázy před aplikací injekce se suspenzí makrosalbu značeného techneciem (^{99m}Tc) může pomoci snížit radiační expozici štítné žlázy tím, že se sníží vychytávání technecia (^{99m}Tc) technecistanu, ke kterému dochází v menším množství prostřednictvím metabolismu.

Po vyšetření

Během prvních 12 hodin po injekci je třeba omezit blízký kontakt pacienta s malými dětmi a těhotnými ženami.

Zvláštní upozornění

Přípravek MAA Medi-Radiopharma 2,5 mg kit pro radiofarmakum obsahuje lidský albumin.

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrových dávek a směsí plazmy na specifické ukazatele infekce a účinné výrobní kroky deaktivující nebo odstraňující viry. Přesto se při podávání léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy nedá riziko přenosu infekčních látek úplně vyloučit.

To se týká i všech neznámých nebo nově se objevujících virů nebo jiných patogenů.

Nebyly hlášeny žádné případy virového přenosu v souvislosti s albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Sledovatelnost

V zájmu zajištění sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být pokaždé, když je pacientovi podán přípravek MAA Medi-Radiopharma 2,5 mg kit pro radiofarmakum, řádně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, takže je v podstatě „bez sodíku“.

Opatření související s nebezpečím pro životní prostředí jsou uvedena v bodě 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Změny v biodistribuci makrosalbu značeného techneciem-(^{99m}Tc) způsobují různé léčivé přípravky.

- Farmakologické interakce způsobují chemoterapeutika, heparin a bronchodilatancia.
- Toxikologické interakce může způsobovat heroin, nitrofurantoin, busulfan, cyklofosfamid, bleomycin, methotrexát, methysergid.
- Farmaceutické interakce může způsobovat síran hořečnatý. U pacientů, kterým je podávána intravenózní terapie se síranem hořečnatým, se mohou po léčbě albuminovými makroagregáty značenými techneciem-99m tvořit komplexy nejobjemnějších agregátů. Tyto komplexy mohou přecházet do plicního oběhu.

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Má-li být radiofarmakum podáno ženě ve fertilním věku, je důležité stanovit, zda žena je či není těhotná. Každá žena, u níž se nedostavila menstruace, musí být považována za těhotnou, dokud se neprokáže opak. V případě pochybností ohledně možného těhotenství (jestliže se u ženy nedostavila menstruace, nebo jestliže je menstruace velmi nepravidelná atd.) je třeba pacientce nabídnout alternativní metody nevyužívající ionizační záření (pokud takové existují).

Těhotenství

Radionuklidové postupy prováděné u těhotných žen také představují dávku záření pro plod. Proto se během těhotenství pacientky smí provádět jen taková nezbytná vyšetření, jejichž očekávaný přínos výsoce převyšuje rizika, která výkon představuje pro matku a plod.

Kojení

Před podáním radiofarmaka kojící matce je třeba zvážit možnost odložení podání radionuklidu na dobu, kdy matka přestane kojit, a vzhledem k vylučování aktivity do mateřského mléka je nutné vybrat nevhodnější radiofarmakum. Pokud je podání radiofarmaka považováno za nutné, je třeba kojení na 12 hodin přerušit a odstříkané mléko zlikvidovat.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek MAA Medi-Radiopharma 2,5 mg kit pro radiofarmakum nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní informace týkající se přenosu infekčních agens jsou uvedeny v bodě 4.4.

Expozice ionizujícímu záření je spojena s možností vzniku nádorového onemocnění a potenciálním vznikem vrozených vad. Vzhledem k tomu, že při podání maximální doporučené aktivity 200 MBq je efektivní dávka asi 2,2 mSv, je pravděpodobnost výskytu těchto nežádoucích účinků nízká.

Četnosti nežádoucích účinků jsou definovány následovně

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Četnost není známa: Hypersenzitivní reakce, jako je kopřivka, zimnice, horečka, nevolnost, obličejový erytém a pocení, jakož i poruchy srdečních a oběhových funkcí ve formě změn dýchání, pulsu, krevního tlaku a bolesti na hrudi, kolaps, který může souviset s vaskulární okluzí.

Velmi vzácné: Byly hlášeny případy závažných anafylaktoidních reakcí, včetně šoku, s možným fatálním výsledkem. Tyto reakce se také nemusí objevit okamžitě.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Četnost není známa: Byly pozorovány lokální alergické reakce v místě injekce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Počet částic MAA (makroagregátů albuminu) u dospělého pacienta nesmí přesáhnout $1,5 \times 10^6$.

Podávání velmi vysokého počtu částic může vést k hemodynamicky významné vaskulární blokádě. Pokud dojde k výrazným změnám dýchání, tepu a krevního tlaku, musí být přijata opatření ke stabilizaci dýchání a oběhu.

V případě předávkování radiací se má absorbovaná dávka makrosalbu značeného techneciem- (^{99m}Tc) u pacienta snižovat zvýšením vylučováním radionuklidu z těla častým močením, nebo forsírovanou diurézou a častým vyprazdňováním močového měchýře. Pomocí může odhad účinné dávky, která byla aplikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: V 09 EB 01.

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka, technecium (^{99m}Tc), částice pro injekci.

Při chemických koncentracích používaných pro diagnostická vyšetření se zdá, že makrosalb značený techneciem (^{99m}Tc) nevykazuje žádnou farmakodynamickou aktivitu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózní injekci makrosalbu značeného techneciem (^{99m}Tc) dochází k dočasné okluzi plicních kapilár a arteriol, což je úměrné regionálnímu plicnímu průtoku krve v té době.

Absorpce v orgánech

Principem perfuzní scintigrafie je kapilární blokáda. Částice albuminových makroagregátů nepronikají plicním parenchymem (intersticiálním nebo alveolárním), ale zůstávají dočasně zachyceny v průsvitu kapiláry. Po intravenózní injekci je většina agregátů makrosalbu zachycena v arteriolách a kapilárách plic v době prvního průchodu plicemi. Průměr většiny makroagregátů je 10 až 1000 mikrometrů. V závislosti na distribuci velikosti částic nastane dočasná okluze přibližně u 1 z 1 000 000 kapilár (průměr < 20 mikrometrů) a u 1 z 1 000 arteriol (průměr > 20 mikrometrů). Rozsah regionální blokády s mikroemboliemi je tedy přímo úměrný regionální perfuzi plic v té době. Větší částice mohou vést k okluzi větších cév, a tím způsobit poruchy umělé perfuze. Hemodynamické změny přímo souvisejí s velikostí částic agregátů makrosalbu.

Eliminace

Eliminace makroagregovaných částic z plic probíhá mechanickou fragmentací pulzy systolicko-diastolického tlaku uvnitř kapilár a enzymatickým rozkladem s následnou fagocytózou makrofágy retikuloendoteliálního systému. V souvislosti s eliminací se aktivita hromadí v játrech a ledvinách.

Hromadění aktivity v játrech je velmi variabilní; v průběhu času se zvyšuje a může dosáhnout přibližně až 25 %.

Pokud jde o eliminaci z plic, existují velké rozdíly mezi různými jednotlivci. Částice jsou vylučovány z plic s biologickým poločasem asi 7–20 hodin. 30–45 % injekčně podané radioaktivity je vyloučeno močí do 24 hodin.

Při pravolevém zkratu část makroagregátů přejde do celkového oběhového systému a tam se zachytí v kapilárním řečišti. Pokud k tomu dojde, je možný například vznik mozkových nebo renálních mikroembolií.

Biologický poločas

Biologický poločas se pohybuje mezi 2–8 hodinami, v závislosti na velikosti částic. Fyzikální poločas je 6,02 hodiny.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla farmakokinetika popsána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Existuje korelace mezi velikostí částic a jejich toxickými účinky.

Ukazuje se, že patofyziologickým mechanismem odpovědným za toxicitu je zvýšení plicního krevního tlaku.

U částic o průměru 10 až 50 mikrometrů se první plicní příznaky toxicity u psů (např. tachypnoe) objevily po injekci 20 až 25 mg na kg tělesné hmotnosti.

Při injekčním podání 20 mg částic makrosalbu o velikosti menší než 80 mikrometrů bylo zaznamenáno prudké zvýšení plicního krevního tlaku, přičemž při podání 40 mg částic makrosalbu menších než 35 mikrometrů žádné významné změny tlaku zaznamenány nebyly.

U suspenze částic makrosalbu s maximálním průměrem 150 mikrometrů se při dávce nižší než 10 mg/kg neobjevily žádné změny krevního tlaku, zatímco u suspenze částic s větším průměrem (až 300 mikrometrů) se typické změny krevního tlaku v plicní tepně objevují, když dávky překročí 5 mg/kg.

Dávky 20–50 mg/kg způsobují náhlou smrt v důsledku respiračního selhání. Po injekčním podání 14 000 částic makrosalbu značeného techneciem (^{99m}Tc) (velikost: 30–50 mikrometrů) psům byl zjištěn bezpečnostní faktor 100.

Studie toxicity po opakovaném podávání u psů neprokázaly žádné zjizitelné změny v celkovém chování zvířat.

Nebyly zjištěny žádné důkazy o patologických změnách v hlavních orgánech. V literatuře neexistují důkazy teratogenního, mutagenního nebo karcinogenního účinku neznačeného přípravku.

Tato látka není určena k pravidelnému nebo kontinuálnímu podávání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

lidský albumin
dihydrát chloridu cínatého (E512)
chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

Léčivý přípravek nesmí přijít do kontaktu se vzduchem.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

Po radioaktivním označení

9,5 hodiny.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Po radioaktivním označení byla chemická a fyzikální stabilita před použitím prokázána po dobu 9,5 hodin při uchovávání při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření, rekonstituce a radioaktivního značení / ředění nevyvolá riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte kit v chladničce (2 °C–8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho radioaktivním označení jsou uvedeny v bodě 6.3. Radiofarmaka je nutné uchovávat v souladu s národními předpisy o radioaktivních látkách.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička uzavřená hnědočervenou chlorbutylovou pryžovou zátkou a utěsněná hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 6 vícedávkových injekčních lahviček.

2 vícedávkové injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná upozornění

Radiofarmaka smějí přijímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určených zdravotnických zařízeních. Jejich příjem, uchovávání, používání, přeprava a likvidace podléhají předpisům a/nebo odpovídajícímu povolení příslušného úřadu.

Příprava radiofarmak musí být v souladu s radiací bezpečností i s požadavky na farmaceutickou kvalitu. Je nutné dodržovat vhodná aseptická opatření.

Obsah injekční lahvičky je určen pouze pro použití při přípravě makrosalbu značeného techneciem (^{99m}Tc) a nemá být podáván přímo pacientovi bez předchozího provedení přípravného postupu.

Návod k rekonstituci a radioaktivnímu označení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Jestliže je kdykoli při přípravě tohoto přípravku narušena integrita injekční lahvičky, nemá se přípravek používat.

Podávání přípravku se má provádět tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace léčivého přípravku a ozáření osob, které s ním nakládají. Odpovídající stínění je povinné. Obsah kitu není bezprostředně před přípravou radioaktivní. Po přidání roztoku technecistanu (^{99m}Tc) sodného je však nutné zajistit odpovídající stínění konečného přípravku.

Podávání radiofarmak představuje pro ostatní osoby riziko vnějšího ozáření nebo kontaminace z rozlitého přípravku nebo moči, zvratků atd. Proto je nutné přijmout opatření na ochranu před radioaktivním zářením v souladu s místními předpisy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medi-Radiopharma Kft.
Szamos u. 10-12
2030 Érd
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

88/556/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

7. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 3. 2023

11. DOZIMETRIE

Techneций (^{99m}Tc) se vyrábí pomocí generátoru ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) a rozkládá se za emise gama záření s průměrnou energií 140 keV a poločasem 6,02 hodin na techneций (^{99}Tc), které lze vzhledem k dlouhému poločasu rozpadu $2,13 \times 10^5$ let považovat za kvazistabilní.

Údaje uvedené níže v tabulce 2 jsou převzaty z publikace ICRP 128:

Tabulka 2

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku podané aktivity				
	Dospělí	15 let	10 let	5 let	1 rok
Nadledviny	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Povrch kostí	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Mozek	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Prsa	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Stěna žlučníku	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Gastrointestinální trakt					
Stěna žaludku	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Stěna tenkého střeva	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Stěna tračníku	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
(Stěna horní části tlustého	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014)
(Stěna dolní části tlustého	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095)
Srdeční stěna	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Ledviny	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Játra	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Plíce	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Svaly	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Jícen	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Vaječníky	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Slinivka břišní	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Červená kostní dřeň	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Kůže	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Slezina	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Varlata	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Brzlík	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Štítná žláza	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Stěna močového měchýře	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Děloha	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011

Zbývající orgány	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

Efektivní dávka vyplývající z podání (maximální doporučené) aktivity 150 MBq pro planární perfuzní scintigrafii dospělému pacientovi o hmotnosti 70 kg je přibližně 1,7 mSv a 2,2 mSv v případě 200 MBq (maximální doporučená dávka pro SPECT).

Při podané aktivitě 150 MBq činí typická dávka záření pro cílový orgán (plíce) 10 mGy a typická dávka/dávky záření pro kritický orgán/orgány (nadledviny, stěna močového měchýře, játra, slinivka břišní a slezina) činí 1,0, 1,3, 2,4, 0,8 a 0,6 mGy v uvedeném pořadí.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Odhad objemu a aktivity technecianu (^{99m}Tc) sodného ve vztahu k počtu částic makrosalbu a aktivitě na dávku

Podle bodu 4.2. je nutné definovat objem a radioaktivitu roztoku technecianu (^{99m}Tc) sodného, který má být přidán do kitu, v závislosti na aktivitě a počtu částic makroagregátů, které mají být podány dospělým nebo pediatrickým pacientům.

Za tímto účelem je třeba zvážit následující postup a formulace.

1. První krok spočívá ve stanovení objemu potřebného pro označení makroagregátu, který má být injekčně podán, na jednu dávku. Vzorec pro výpočet je následující:

Označovací objem = $\frac{\text{počet částic makroagregátu v jedné lahvičce} \times \text{objem pro aplikaci injekce}}{\text{počet částic makroagregátu, které mají být injekčně podány v jedné dávce}}$

Tabulka 1 Výpočet označovacího objemu

Počet částic makrosalbu, které mají být injekčně podány v jedné dávce	Objem, který má být injekčně podán (ml)					
	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,0
700 000	0,86	1,71	2,57	4,29	6,86	8,57
600 000	1,00	2	3	5	8	10
500 000	1,20	2,4	3,6	6	9,6	-
400 000	1,50	3	4,5	7,5	-	-
300 000	2	4	6	10	-	-
250 000	2,4	4,8	7,2	-	-	-
200 000	3	6	9	-	-	-
150 000	4	8	-	-	-	-
100 000	6	-	-	-	-	-
50 000	-	-	-	-	-	-
30 000	-	-	-	-	-	-

s průměrným počtem 6 000 000 částic na jednu injekční lahvičku

Tabulka 2: Výpočet množství částic makrosalbu, které mají být injekčně podány

Označovací objem (ml)	Objem, který má být injekčně podán (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

- s průměrným počtem 6 000 000 částic na jednu injekční lahvičku

2. Druhý krok spočívá ve stanovení radioaktivity, kterou je třeba přidat do injekční lahvičky. Vzorec pro výpočet je následující.

$$\text{Celková aktivita v lahvičce} = \frac{\text{aktivita, která má být injekčně podána} \times \text{označený objem}}{\text{objem, který má být injekčně podán}}$$

Maximum ^{99m}Tc , které je třeba přidat na základě počtu částic v injekční lahvičce

Počet částic na jednu lahvičku	Maximum ^{99m}Tc , které je třeba přidat, na jednu lahvičku
3 miliony až 4 miliony	3,7 GBq (100 mCi)
5 milionů	4,44 GBq (120 mCi)
6 milionů až 8 milionů	6,85 GBq (185 mCi)

Aktivitu je nutné vypočítat s ohledem na pokles aktivity technecia (^{99m}Tc) mezi okamžikem značení a okamžikem podání injekce. Tabulka rozpadu technecia (^{99m}Tc) je uvedena v tabulce 3.

Tabulka 3

^{99m} Tc (POLOČAS: 6,02 hodiny)		TABULKA ROZPADU									
H min	%	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	10 05	31,32
0 10	98,10	2 10	77,92	4 10	61,89	6 10	49,16	8 10	39,05	10 10	31,02
0 15	97,16	2 15	77,18	4 15	61,30	6 15	48,69	8 15	38,68	10 15	30,72
0 20	96,23	2 20	76,44	4 20	60,72	6 20	48,23	8 20	38,61	10 20	30,43
0 25	95,32	2 25	75,71	4 25	60,14	6 25	47,77	8 25	37,94	10 25	30,14
0 30	94,41	2 30	74,99	4 30	59,56	6 30	47,31	8 30	37,58	10 30	29,85
0 35	93,50	2 35	74,27	4 35	58,99	6 35	46,86	8 35	37,22	10 35	29,57
0 40	92,61	2 40	73,56	4 40	58,43	6 40	46,41	8 40	36,87	10 40	29,28
0 45	91,73	2 45	72,86	4 45	57,87	6 45	45,97	8 45	36,51	10 45	29,00
0 50	90,85	2 50	72,16	4 50	57,32	6 50	45,53	8 50	36,17	10 50	28,73
0 55	89,98	2 55	71,47	4 55	56,77	6 55	45,10	8 55	35,82	10 55	28,45
1 00	89,12	3 00	70,79	5 00	56,23	7 00	44,66	9 00	35,48	11 00	28,18
1 05	88,27	3 05	70,12	5 05	55,69	7 05	44,24	9 05	35,14	11 05	27,91
1 10	87,43	3 10	69,45	5 10	55,16	7 10	43,82	9 10	34,80	11 10	27,64
1 15	86,60	3 15	68,78	5 15	54,64	7 15	43,40	9 15	34,47	11 15	27,38
1 20	85,77	3 20	68,13	5 20	54,11	7 20	42,98	9 20	34,14	11 20	27,12
1 25	84,95	3 25	67,48	5 25	53,60	7 25	42,57	9 25	33,82	11 25	26,86
1 30	84,14	3 30	66,83	5 30	53,09	7 30	42,17	9 30	33,49	11 30	26,60
1 35	83,33	3 35	66,19	5 35	52,58	7 35	41,76	9 35	33,17	11 35	26,35
1 40	82,54	3 40	65,56	5 40	52,08	7 40	41,36	9 40	32,86	11 40	26,10
1 45	81,75	3 45	64,94	5 45	51,58	7 45	40,97	9 45	32,54	11 45	25,85
1 50	80,97	3 50	64,32	5 50	51,09	7 50	40,58	9 50	32,23	11 50	25,60
1 55	80,20	3 55	63,70	5 55	50,60	7 55	40,19	9 55	31,92	11 55	25,36
2 00	79,43	4 00	63,09	6 00	50,12	8 00	39,81	10 00	31,62	12 00	25,12

Způsob přípravy

Natažení roztoku musí být provedeno za aseptických podmínek.

Injekční lahvičky se nikdy nesmí otevírat. Po dezinfekci zátky má být roztok natažen přes zátku pomocí jednodávkové injekční stříkačky vybavené vhodným ochranným krytím a jednorázovou sterilní jehlou nebo pomocí schváleného automatického aplikačního systému.

Pokud je narušena celistvost injekční lahvičky, přípravek se nesmí použít.

Musí být dodržována obvyklá opatření týkající se sterility a radiační ochrany.

1. Vyjměte lahvičku z kitu a vložte ji do vhodného olověného stínění.

Pomocí hypodermické stříkačky přidejte přes pryžovou zátku 3 až 10 ml sterilního a apyrogenního injekčního roztoku technecistanu (^{99m}Tc) sodného, radioaktivita se mění v závislosti na objemu od 400 MBq do maximálně 6,85 Gbq, v závislosti na počtu částic v jedné lahvičce.

Injekce technecistanu (^{99m}Tc) sodného má být získána z radionuklidového generátoru, na který se vztahuje rozhodnutí o registraci.

Injekce technecistanu (^{99m}Tc) sodného má odpovídat specifikacím Evropského lékopisu.
2. Nepoužívejte od vzdušňovací jehly, protože obsah je pod dusíkem: po přidání objemu injekce technecistanu (^{99m}Tc) sodného bez vyjmutí jehly odeberte ekvivalentní objem dusíku, aby se zabránilo nadměrnému tlaku v injekční lahvičce.

Před použitím protřepte asi 2 minuty a vyčkejte 15 minut.

Suspenze získaná po radioaktivním označení makrosalbu techneciem (^{99m}Tc) je bělavá homogenní suspenze, která se může při stání oddělit, s pH v rozmezí 5,0 až 7,0.

Další ředění v případě vysokých aktivit se provádí přidáním sterilního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml, který je dostupný na trhu.

Injekční lahvička se má před každým odběrem protřepat, aby se suspenze homogenizovala.

Injekční stříkačka se má těsně před injekcí krouživým pohybem promíchat, aby se její obsah před podáním homogenizoval.

Před použitím má být zkontrolována homogenita suspenze po přípravě, pH (v rozmezí 5–7) radioaktivita (radioaktivní koncentrace max.: 2283 MBq/ml) a gama spektrum (140 KeV).

Kontrola kvality

Kvalitu značení (radiochemickou čistotu) lze zkontrolovat podle následujícího postupu:

Metoda

Nefiltrovatelná radioaktivita.

Materiály a metody

1. Polykarbonátový membránový filtr o průměru 13 mm až 25 mm, tloušťce 10 μm a s kruhovými póry o průměru 3 μm .
2. 0,9% roztok chloridu sodného.
3. Různé: injekční stříkačky, jehly, 15ml skleněné lahvičky, vhodný počítací přístroj.

Postup

1. Vložte membránu do vhodného držáku.
2. Umístěte na membránu 0,2 ml injekčního roztoku. Změřte radioaktivitu membrány: Aktivita 1.
3. Opláchněte membránu 20 ml roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) a zachyťte filtrát do lahvičky k likvidaci.
4. Změřte zbývající radioaktivitu na membráně: Aktivita 2.

5. Výpočty:

Vypočítejte procento makroagregátů lidského albuminu značeného techneciem (^{99m}Tc):

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

Radioaktivita zbývající na membráně nemá být menší než 90 % celkové radioaktivity injekčního roztoku.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.