

1448, 22.01.08
11/19.09.2007

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амерскан Медронат II Агент 6,25 mg / флакон
Кит за приготвяне на инжекционен разтвор на Технеций $[^{99m}\text{Tc}]$ медронат

Amerscan Medronate II Agent 6.25 mg /vial
Technetium $[^{99m}\text{Tc}]$ Medronate solution for injection preparation kit

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Метилен дифосфонова киселина 6,25 mg/флакон (като натриева сол), еквивалентна на 5,0 mg медрониева киселина/флакон.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Радиофармацевтичен кит. Прах за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

След разтваряне с разтвор на натриев пертехнетат $[^{99m}\text{Tc}]$, продуктът може да се използва за костна сцинтиграфия, където очертава области на променена остеогенеза.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Средната активност, която се прилага при еднократно интравенозно инжектиране е 500 MBq (300-700 MBq). Други активности могат да бъдат също подходящи.

Образите, получени малко след инжектиране (напр. при процедурата "трифазен костен скан") ще отразят частично метаболитната костна активност. Сцинтиграфията на късната фаза не трябва да се провежда по-рано от 2 часа след инжектирането.

Пациентът трябва да уринира преди сканирането.

Дозата, която трябва да се приложи на дете трябва да е част от дозата за възрастен, изчислена на телесно тегло според следващата таблица.



Изчисление на дозата от разтвора Технеций $[^{99m}\text{Tc}]$ медронат при деца

3 kg = 0,10	22 kg = 0,50	42 kg = 0,78
4 kg = 0,14	24 kg = 0,53	44 kg = 0,80
6 kg = 0,19	26 kg = 0,56	46 kg = 0,82
8 kg = 0,23	28 kg = 0,58	48 kg = 0,85
10 kg = 0,27	30 kg = 0,62	50 kg = 0,88
12 kg = 0,32	32 kg = 0,65	52-54 kg = 0,90
14 kg = 0,36	34 kg = 0,68	56-58 kg = 0,92
16 kg = 0,40	36 kg = 0,71	60-62 kg = 0,96
18 kg = 0,44	38 kg = 0,73	64-66 kg = 0,98
20 kg = 0,46	40 kg = 0,76	68 kg = 0,99

При много малки деца (до 1 година) е необходима минимална доза от 40 MBq, за да се получат образи с необходимото качество.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Възможни са реакции на свръхчувствителност, включително сериозни анафилактични реакции. Трябва да има в готовност живото-поддържащо оборудване.

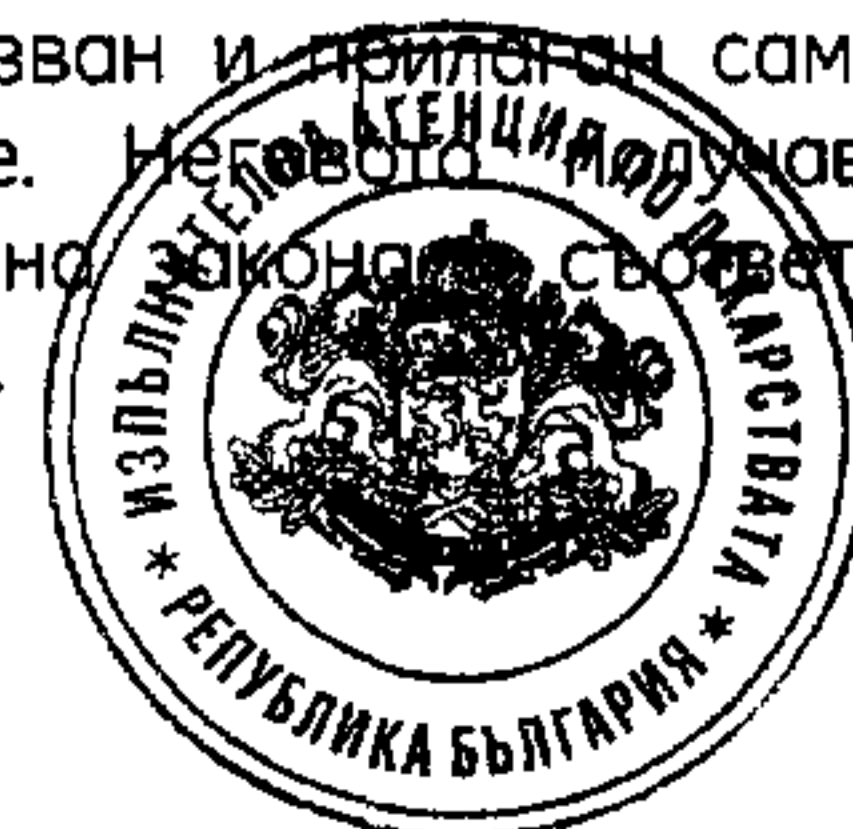
Специално внимание трябва да се обръща при бебета и деца поради относително високата радиационна доза на епифизите в растящата кост.

Специални мерки трябва да се вземат по отношение на активността, която се елиминира от пациента, за да се избегне радиоактивно замърсяване. За да се намали радиационната доза на стената на пикочния мехур, се препоръчва достатъчна хидратация и често изпразване на пикочния мехур.

За да се избегне натрупване на маркера в мускулатурата, трябва да се избягва силното физическо натоварване веднага след инжектиране за получаване на задоволителен костен образ.

Трябва да се избягва непреднамерено или инцидентно подкожно инжектиране на технеций $[^{99m}\text{Tc}]$ медронат, тъй като е съобщено за периваскуларно възпаление от $[^{99m}\text{Tc}]$ дифосфонат.

Този радиофармацевтик може да бъде получен, използван и прилаган само от упълномощени и квалифицирани лица в болниците. Неговото получаване, съхранение, употреба, превоз и изхвърляне са обект на законова съответните лицензи от националните официални компетентни органи.



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 съблюдават съответните мерки за стерилност на радиофармацевтиците, съответно на изискванията за Добра Производствена Практика.

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

Съобщава се за потенциални взаимодействия като: повишено екстраосално натрупване на радиоактивния маркер при съставки, съдържащи желязо, интензивно приложение на дифосфонати, някои цитостатични и имunosупресивни медикаменти, съдържащи алуминий антиацидни препарати, контрастни рентгенови материали, антибиотици, противовъзпалителни лекарствени продукти, инжектирания на калциев глюконат, хепарин калций и γ -амино капроена киселина.

4.6. Бременност и кърмене

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 приема за бременна, докато не се докаже обратното. 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, при които ползата надвишава риска върху майката и плода.

Прилагането на 700 MBq (18,9mCi) технеций $[^{99m}\text{Tc}]$ медронат на пациент с нормално натрупване в костта води до абсорбирана доза в матката от 4,27 mGy. Дозата намалява до 2,03 mGy при пациенти с висока степен на натрупване в костта и/или значително увредена бъбречна функция. Дози над 0,5 mGy трябва да се считат като потенциално рискови за 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 секрецията на радиоактивност с кърмата. Ако се прецени, че приложението му е необходимо, кърменето трябва да се прекъсне и кърмата да се изхвърли. Кърменето може да започне отново 4 часа след инжектирането.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения за ефекти върху способността за шофиране и използване на машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Понякога (приблизително в 0,5 на 100 000 изследвания) могат да бъдат наблюдавани реакции на свръхчувствителност включително много рядко живото-запазваща инфилексия след интравенозно инжектиране на технеций $[^{99m}\text{Tc}]$ медронат. Съобщават се



случаи на локален или генерализиран обрив със сърбеж и кожно зачервяване; началото на реакцията е обикновено няколко часа след инжектиране и може да продължи до 48 часа. Полезно е лечение с неседативен хистаминов H₁ антагонист.

Други съобщени реакции са: спадане на кръвното налягане и хипотензивни симптоми, гадене, повръщане, кожна вазодилатация, главоболие, едема в крайниците и артралгия.

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 предизвикване на рак и възможност за предизвикване на наследствени дефекти. За диагностичните нуклеарномедицински изследвания данните сочат, че неблагоприятните ефекти ще се явят с минимална честота, поради получаване на малка радиационна доза.

За повечето диагностични изследвания, използвайки нуклеарно-медицинска процедура, получената радиационна доза (EDE) е по-малка от 20 mSv. По-високи дози могат да бъдат използвани в някои клинични случаи.

4.9. Предозиране

В случай на получаване на радиационна свръхдоза с технециев [^{99m}Tc] медронат, абсорбираната доза за пациента трябва да се редуцира, когато е възможно, чрез повишено елиминиране на радионуклида от тялото чрез форсирана диуреза и изпразване на пикочния мехур.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код V09B A02

При химичните концентрации на радиофармацевтика и помощните вещества използвани за диагностични процедури, технециевият [^{99m}Tc] медронат не изглежда да проявява някакъв фармакодинамичен ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства

В първите 3 мин. след инжектиране на технециев [^{99m}Tc] медронат, той се натрупва в меките тъкани и бъбреците. С повишаване на клирънса от тези компартаменти е налице прогресиращо натрупване в скелетната система, първоначално в лумбалните прешлени и таза. Кръвният клирънс протича в три фази: 1: бърза фаза ($t_{1/2} = 3,5$ мин.), 2: междинна фаза ($t_{1/2} = 27$ мин.) и 3: бавна фаза ($t_{1/2} = 144$ мин.). Бързата фаза отразява преминаването на радиоактивното вещество от циркулацията в екстраваскуларната система, междинната фаза включва скелетно натрупване. Бавната фаза е свързана вероятно с освобождаването на технециевия [^{99m}Tc] медронатен комплекс от протеинния свързващ комплекс. Около 50% от инжектираната доза се натрупва в скелета. Максимално костно натрупване се достига 1 час след инжектиране и остава практически постоянно до 12-ия час. Несвързаният циркулиращ комплекс се елиминира през бъбреците. Пикът на активността през бъбреците се достига след приблизително 30 мин. Забележителна е бързата



час, при нормална бъбречна функция, около 32% от общото количество несвързан комплекс се подлага на гломерулна филтрация, в рамките на 2-ия час – 47,5% и в рамките на 6-тия час – 60%. Количеството фосфонат в рамките на препоръчаната доза няма ефект върху бъбречната екскреция. Количеството, елиминирано през червата, е незначително.

Нивото на натрупване в скелетната система зависи от циркулацията и нивото на регенерацията на основния костен материал. Съобщава се целотелесна ретенция от $31.6 \pm 5\%$ при здрави индивиди, $38.2 \pm 7\%$ при тези с множество метастази, $49 \pm 11\%$ при първичен хиперпаратиреоидизъм и 45% при остеопороза.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Продуктът не е предназначен за периодично или непрекъснато прилагане. Не са провеждани проучвания за мутагенност и лонгитудинална карциногенност. Проучвания при плъхове за токсичност при многократно доза, 50-100 пъти по-голяма от дозата, прилагана при хора, не причиняват макро- и микроскопски промени. Многократно прилагане на високи дози дифосфонати може да причини смущения в минерализацията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Калаен флуорид
Натриев р-аминобензоат
Азот газ

6.2. Несъвместимости

Не се съобщават несъвместимости

6.3. Срок на годност

78 седмици от деня на производство. Маркираният продукт трябва да се инжектира до 8 часа след разтварянето.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при 25°C преди разтваряне. Да не се замразява.

6.5. Данни за опаковката

Продуктът се доставя в прозрачен, безцветен боросиликатен стъклен флакон Тип I Ph.Eur, затворен с хлорбутилова гумена запушалка, запечатан с метална капачка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прилагането на радиофармацевтиците създава опасност за други хора от външно облъчване или радиоактивно замърсяване от пръски урина, повръщане и т.н. Трябва да се спазват мерките за защита от радиация в съответствие с националните норми.

Радиоактивните отпадъци трябва да се изхвърлят в специално предназначени места в съответствие с националните и международни норми.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GE Healthcare Limited
Amersham Place
Little Chalfont
Buckinghamshire HP7 9NA
United Kingdom

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060725

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

12.12.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2007

11. РАДИАЦИОННА ДОЗИМЕТРИЯ

Дозиметричните данни са цитирани от ICRP публикация 53 за фосфонати.

Радиационна доза (нормално костно натрупване) като абсорбирана доза/инжектирана активност (mGy/MBq).

Орган	Абсорбирана радиационна доза на единица приложена активност/ mGy/MBq /				
	Възрастни	15 години	10 години	5 години	1 година
Надбъбреци	0,0019	0,0027	0,0039	0,0060	0,011
Стена на пикочен мехур	0,050	0,062	0,090	0,13	0,24
Кости	0,063	0,082	0,13	0,22	0,53
Гърди	0,000880	0,00088	0,0014	0,0022	0,0042
Стомашна стена	0,0012	0,0015	0,0025	0,0037	0,0070
Тънки черва	0,0023	0,0028	0,0044	0,0066	0,012
Горни отдели на дебели черва	0,0020	0,0025	0,0038	0,0062	0,011
Долни отдели на дебели черва	0,0038	0,0047	0,0072	0,010	0,017
Бъбреци	0,0073	0,0089	0,013	0,018	0,033
Черен дроб	0,0013	0,0016	0,0024	0,0038	0,0070
Бели дробове	0,0013	0,0016	0,0024	0,0036	0,0069
Яйчници	0,0035	0,0046	0,0066	0,0097	0,016
Панкреас	0,0016	0,0020	0,0030	0,0046	0,0085
Червен костен мозък	0,0096	0,013	0,020	0,038	0,075
Далак	0,0014	0,0018	0,0028	0,0043	0,0081
Тестиси	0,0024	0,0033	0,0055	0,0084	0,016
Щитовидна жлеза	0,0010	0,0016	0,0022	0,0035	0,0056
Матка	0,0061	0,0076	0,012	0,017	0,028
Други тъкани	0,0019	0,0023	0,0033	0,0050	0,0089
Ефективна еквивалентна доза (mSv/MBq)	0,0080	0,010	0,015	0,025	0,050

Радиационна доза (висока степен на натрупване в костта и/или увредена бъбречна функция) като абсорбирана доза/инжектирана активност (mGy/MBq).



Орган	Абсорбирана радиационна доза на единица приложена активност/ mGy/MBq /				
	Възрастни	15 години	10 години	5 години	1 година
Надбъбреци	0,0035	0,0050	0,0072	0,011	0,021
Стена на пикочен мехур	0,0025	0,0035	0,0054	0,0074	0,015
Кости	0,12	0,16	0,26	0,43	1,0
Гърди	0,0021	0,0021	0,0032	0,0051	0,0096
Стомашна стена	0,0026	0,0032	0,0051	0,0073	0,014
Тънки черва	0,0031	0,0038	0,005700,0	0,0085	0,016
Горни отдели на дебели черва	0,0029	0,0036	0,0053	0,0086	0,015
Долни отдели на дебели черва	0,0034	0,0042	0,0065	0,0096	0,018
Бъбреци	0,0030	0,0037	0,0056	0,0087	0,016
Черен дроб	0,0027	0,0033	0,0049	0,0075	0,014
Бели дробове	0,0030	0,0037	0,0053	0,0081	0,015
Яйчници	0,0029	0,0041	0,0059	0,0089	0,016
Панкреас	0,0032	0,0040	0,0059	0,0089	0,016
Червен костен мозък	0,018	0,023	0,037	0,072	0,14
Далак	0,0026	0,0034	0,0051	0,0078	0,015
Тестиси	0,0023	0,0027	0,0039	0,0060	0,011
Щитовидна жлеза	0,0024	0,0037	0,0054	0,0083	0,014
Матка	0,0029	0,0037	0,0054	0,0082	0,015
Други тъкани	0,0030	0,0036	0,0053	0,0081	0,015
Ефективна еквивалентна доза (mSv/MBq)	0,0082	0,011	0,017	0,028	0,061

За този продукт, ефективният дозов еквивалент от прилагането на 700 MBq е най-често 5,6 mSv (за 70 kg човек).

При прилагане на активност от 700 MBq, типичната радиационна доза за таргетния орган (кост) е 44,1 mGy и най-честата радиационна доза за критичния орган (стена на пикочен мехур) е 35 mGy.

В случаите на висока степен на натрупване в костта и/или увредена бъбречна функция, ефективният дозов еквивалент от прилагането на активност от 700 MBq технеций ^{99m}Tc медронат е 5,7 mSv. Типичната радиационна доза за таргетния орган е 84 mGy и типичната радиационна доза за критичния орган (червен костен мозък) е 12,6 mGy.

Технецийт се разпада с излъчване на гама лъчи с енергия от 140 keV и 6 часа период на полуразпад на технеций-99, който може да се счита като относително стабилен.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Метод за приготвяне на крайната доза за инжектиране

През цялото време трябва да се използва стерилна техника.

1. Поставете флакона в подходящ защитен контейнер и запечатаната гумена запушалка с добавения почистващ тампон.



2. Използвайки 10ml спринцовка, инжектирайте подходящо количество (вж. забележка 1 и 2) от елуата на технециевия-99m стерилен генератор в защитения флакон. Преди премахване на спринцовката от флакона, изтеглете еквивалентно количество газ от пространството над разтвора за нормализиране на налягането във флакона.
3. Разклатете защитения флакон за 10 секунди до пълно разтваряне на праха.
4. Измерете общата активност, попълнете приложения етикет и го прикачете към флакона.

Забележки:

1. Към флакона може да се добави до 18,5 GBq технеций-99m.
2. Разтворете с 2-8 ml. Ако е необходимо, елуатът може да бъде разреден до 2-8 ml, използвайки физиологичен разтвор за инжектиране.
3. Образите от костните агенти на базата на медронат се подобряват, ако приготвения разтвор се съхрани на стайна температура за кратко време след разтварянето. Следователно, препоръчва се да се изчака 15 мин. или повече преди инжектирането.
4. Прилагането на разтвор на технециев-99m пертехнетат, в съгласие със спецификациите, предписани от USP и BP/Ph.Eur. за разтвор на натриев пертехнетат [^{99m}Tc], ще даде препарат с подходящо качество.

Измерване на радиохимичната чистота

Необходима е комбинация от две хроматографски системи за определяне на радиохимичната чистота на разтвора.

Тестовите проби се нанасят с игла на приблизително 2,5 cm от основата на две Gelman ITLC/SG ленти / 2,5 x 20 cm/. Непосредствено след това, лентите се поставят в приготвените асцендентни хроматографски съдове, единият съдържащ бутан-2-1, а другия – 1,0 M натриев ацетат (1 cm прясно приготвен разтвор). След 15 мин. елуция, лентите се изваждат, отбелязва се началото на разтвора, лентите се изсушават и се определя разпределението на активността, използвайки подходяща установка.

Интерпретация на хроматограмите:

Система 1 (ITLC:бутан-2-1(МЕК))

Вторичният комплекс технециев медронат и колоидалният технеций остават в основата. Пертехнетатът мигрира със Rf 0,8-1,0.

Система 2 (ITLC:1,0 M натриев ацетат)

Колоидалният технеций остава в основата.

Комплексът от технециев медронат и пертехнетат мигрират с Rf 0,8-1,0.

Процентът на радиоактивността, съответстваща на пертехнетатния йон се получава от система 1. Тя не трябва да е повече от 2%.

Сумите от процентите на страничните продукти, получени от система 1 (пертехнетат) и система 2 (хидролизиран технеций и колоидален технеций) не трябва да е повече от 5%.

