

ЛИСТОВКА

Амерскан Медронат II Агент 6,25 mg / флакон
Кит за приготвяне на инжекционен разтвор на технеций-99m медронат

Amerscan Medronate II Agent 6.25 mg / vial
Technetium [99mTc] Medronate solution for injection preparation kit

ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GE Healthcare Limited
Amersham Place
Little Chalfont
Buckinghamshire
United Kingdom

СЪСТАВ

Всеки флакон от Амерскан Медронат II Агент съдържа лиофилизат за инжекционен разтвор, който е смес от натриев медронат (6,25 mg), калаен флуорид (0,34 mg) и натриев р-аминобензоат (2 mg), запечатана под азотна атмосфера.

Разтвор от технеций-99m медронат се получава след разтваряне на лиофилизата с 2 до 8 ml стерилен инжекционен разтвор на натриев пертехнетат [99mTc], съдържащ до 18,5 GBq (500 mCi) технеций-99m. pH на разтвора е в граници от 5,5 до 7,5.

Съдържанието на флакона е стерилизирано чрез облъчване с 25 kGy гама радиация. Това причинява кафяво оцветяване на флакона.

В кита има 5 флакона. Приложени са етикети за приготвения инжекционен разтвор и почистващи тампони (съдържащи 70% изопропилов алкохол BP).

ПОКАЗАНИЯ

След приготвяне, продуктът се използва за костна сцинтиграфия, където очертава областите на променена остеогенеза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към активната субстанция или някое от помощните вещества.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Този продукт не е предназначен за приложение директно на пациента. Съдържанието на флаконите трябва да се използва само за приготвянето на технеций-99m радиоактивен разтвор с процедурата, описана в тази листовка.

Циркулиращият несвързан комплекс се елиминира през бъбреците. Следователно, трябва да се вземат подходящи мерки по отношение на активността, която се елиминира от пациентите, за да се избегне заразяване. За намаляване радиационното натоварване на стената на пикочния мехур, се препоръчва достатъчно оводняване на пациента и често уриниране.

За да се избегне натрупване на маркера в мускулатурата, не се препоръчва интензивно физическо натоварване веднага след инжектирането, защото може да се повлияе доброто визуализиране на костите.

Радиофармацевтичните лекарствени продукти трябва да се прилагат само от квалифициран персонал, със съответни законни правомощия за използване и прилагане на радионуклиди. Те могат да бъдат получени, използвани и прилагани само от упълномощени лица в болниците. Тяхното получаване, съхранение, употреба, превоз и изхвърляне са обект на закона и 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 вземат предвид и да се съблюдават съответните мерки за стерилност на радиофармацевтиците, съответстващи на изискванията за добра Производствена Практика.

АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТТА	
Към РУ №: 1448	22.01.08
Общественост: 1/19.09.2007	



Трябва да се съблюдават нормалните предпазни мерки за работа с радиоактивни материали. Приложена е отделна листовка със специална информация и инструкции, отнасящи се до работата, използването, съхранението и изхвърлянето на радиофармацевтиците.

За подробности по съхранението, елуцията, работата и изхвърлянето на ^{99m}Tc - стерилен генератор, използван за източник на разтвор от натриев пертехнетат [^{99m}Tc], който е необходим за приготвяне на Американ Медронат II Агент, потребителят трябва да се отнася към Инструкцията за употреба, приложена към Генератора от производителя.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

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 ренгенови материали, антибиотици, противовъзпалителни лекарствени продукти, инжектирания на калциев глюконат, хепарин калций и γ -амино капроена киселина.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

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

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

Трябва да се избягва непреднамерено или инцидентно подкожно инжектиране на технециев [^{99m}Tc] медронат, тъй като се описва периваскуларно възпаление от [^{99m}Tc] дифосфонат.

Като част от производството, флаконът с лиофилизат за инжекционен разтвор е пълен с инертна азотна атмосфера до налягане малко под атмосферното преди да се запечата с гумена запушалка. Продуктът не съдържа антимикуробни консерванти.

При приготвянето, разтворът от технециев [^{99m}Tc] медронат не трябва да бъде смесван с други вещества, различни от препоръчаните.

Този продукт е компонент, който се използва за приготвяне на радиофармацевтичен лекарствен продукт. Поради малкото количество от химичното вещество, има незначителен риск за персонала, който работи и прилага материала, различен от риска при прилагане на приготвения радиофармацевтик.

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.

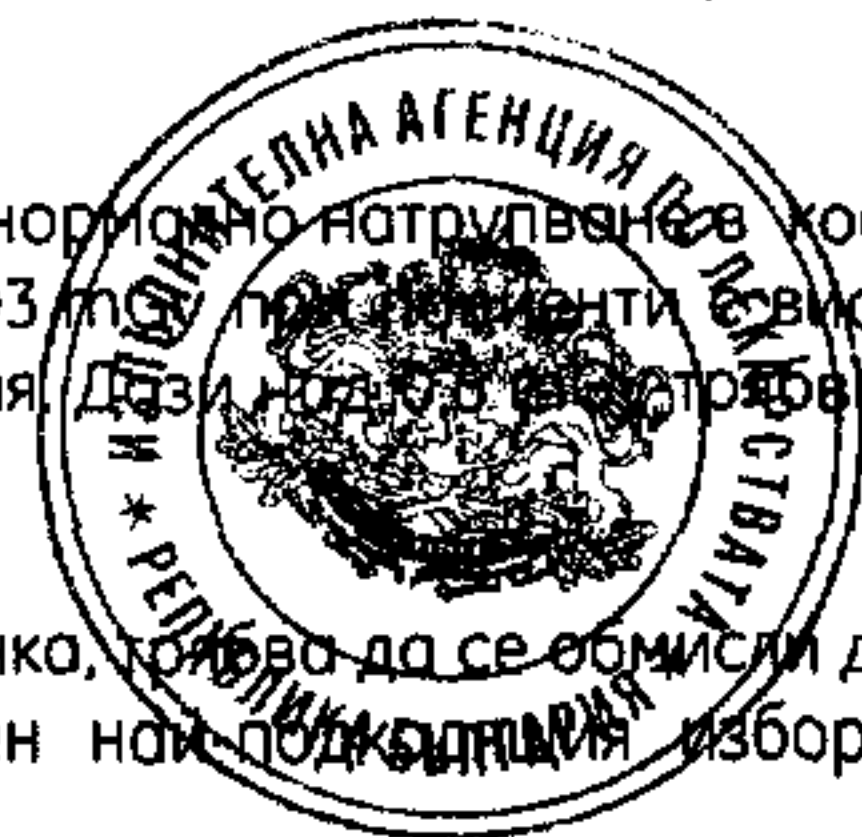
БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Жени в детеродна възраст: Когато е необходимо да се прилагат радиофармацевтици при жени в детеродна възраст, винаги трябва да се търси информация за бременност. Всяка жена, която няма менструация, трябва да се приема 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.

Бременност: 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 (18,9 mCi) технециев [^{99m}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 се считат да се считат като потенциално рискови за плода.

Кърмене: Преди да се приложи радиоактивен медицински продукт на кърмачка, трябва да се осмисли дали може да се отложи до прекратяване на кърменето и дали е направен най-подходящият 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.

ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Досега не са съобщени ефекти върху способността за шофиране и използване на машини.

ДОЗИРОВКА И МЕТОД НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Възрастни:

Средната активност, която се прилага при еднократно интравенозно инжектиране е 500 MBq (300-700 MBq) (8-19 mCi). 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.

Деца:

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

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

Тези стойности са определени от Педиатричната Работна Група (EANM).

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

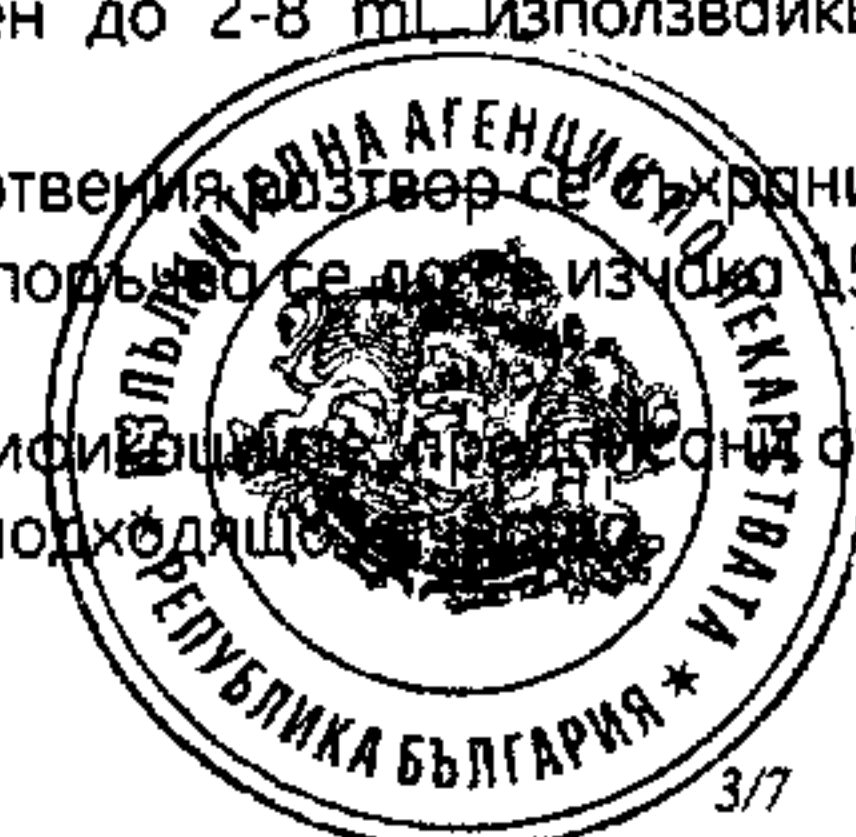
ПРОЦЕДУРА ЗА РАБОТА

През цялото време трябва да се използва стерилна техника.

1. Поставете флакона в подходящ защитен контейнер и избършете гумената запушалка с добавения почистващ тампон.
2. Използвайки 10 ml спринцовка, инжектирайте подходящо количество (вж.забележка 1 и 2) от елюата 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 пълното 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 (500 mCi) технеций-99m.
2. Разтворете с 2-8 ml. Ако е необходимо, елюатът 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 приготвеният разтвор се съхранява при стайна температура за кратко време след приготвянето. Следователно, препоръчва се да се изчака 15 мин. или повече преди инжектирането.
4. Прилагането на разтвор на технеций-99m пертехнетат, в съгласие със спецификациите, предписани от USP и BP/Ph.Eur. за разтвор на натриев пертехнетат $[^{99m}\text{Tc}]$, 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, съответстващ 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%.

РАДИОАКТИВНОСТ

Радиоактивната концентрация на комплекса от технециев [^{99m}Tc]-медронат, който трябва да се приложи в определен момент по време на срока на годност на приготвения разтвор, може да се изчисли чрез умножаване на радиоактивната концентрация по време на приготвянето по съответния фактор, показан в следващата таблица за разпад.

Минути *	Фактор	Минути*	Фактор
0	1,000	240	0,631
30	0,944	270	0,596
60	0,891	300	0,562
90	0,841	330	0,531
120	0,794	360	0,501
150	0,750	390	0,473
180	0,708	420	0,447
210	0,668	450	0,422
		480	0,398

*Минути след реконструкция

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.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Понякога (приблизително в 0,5 на 100 000 изследвания) могат да се явят реакции на свръхчувствителност, включително много рядко живото-застрашаваща анафилаксия след интравенозно или интратекално приложение на технециев [^{99m}Tc] медронат. Съобщават се случаи на локален или генерализиран обрив.



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 на крайниците и артралгия.

В случай на нежелани реакции след прилагане на радиофармацевтиците, потребителите трябва да си осигурят наличността на подходящо медицинско лечение по време на прилагане на радиофармацевтика на пациента. Умоляват се потребителите да съобщават на GE Healthcare Limited или на местния клон на фирмата, всички случаи на предполагаеми лекарствени реакции или странични ефекти, свързани с използването на този продукт.

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.

ФАРМАКОДИНАМИЧНИ ДАННИ

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

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 72-ия час. Несвързаният циркулиращ комплекс се елиминира през бъбреците. Пикът на активността през бъбреците се достига след приблизително 20 мин. В рамките на 1 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-ия 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.

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 многократна 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.

РАДИАЦИОННА ДОЗИМЕТРИЯ

Установената радиационна доза на различни органи при здрави индивиди след прилагане на дифосфонати са дадени по-долу. Данните са цитирани от ICRP No.53 "Радиационна доза от радиофармацевтици".



Орган	Абсорбирана доза на единица приложена активност (mGy)/MBq				
	Възрастен	15 години	10 години	5 години	1 година
Надбъбреци	1,9E-03	2,7E-03	3,9E-03	6,0E-03	1,1E-02
Стена на пикочен мехур	5,0E-02	6,2E-02	9,0E-02	1,3E-01	2,4E-01
Кости	6,3E-02	8,2E-02	1,3E-01	2,2E-01	5,3E-01
Гърди	8,8E-04	8,8E-04	1,4E-03	2,2E-03	4,2E-03
Стомашна стена	1,2E-03	1,5E-03	2,5E-03	3,7E-03	7,0E-03
Тънки черва	2,3E-03	2,8E-03	4,4E-03	6,6E-03	1,2E-02
Горни отдели на д. черва	2,0E-03	2,5E-03	3,8E-03	6,2E-03	1,1E-02
Долни отдели на д. черва	3,8E-03	4,7E-03	7,2E-03	1,0E-02	1,7E-02
Бъбреци	7,3E-03	8,9E-03	1,3E-02	1,8E-02	3,3E-02
Черен дроб	1,3E-03	1,6E-03	2,4E-03	3,8E-03	7,0E-03
Бели дробове	1,3E-03	1,6E-03	2,4E-03	3,6E-03	6,9E-03
Яйчници	3,5E-03	4,6E-03	6,6E-03	9,7E-03	1,6E-02
Панкреас	1,6E-03	2,0E-03	3,0E-03	4,6E-03	8,5E-03
Червен костен мозък	9,6E-03	1,3E-02	2,0E-02	3,8E-02	7,5E-02
Далак	1,4E-03	1,8E-03	2,8E-03	4,3E-03	8,1E-03
Тестиси	2,4E-03	3,3E-03	5,5E-03	8,4E-03	1,6E-02
Щитовидна жлеза	1,0E-03	1,6E-03	2,2E-03	3,5E-03	5,6E-03
Матка	6,1E-03	7,6E-03	1,2E-02	1,7E-02	2,8E-02
Други тъкани	1,9E-03	2,3E-03	3,3E-03	5,0E-03	8,9E-03
Ефективна еквивалентна доза (mSv/MBq)	8,0E-03	1,0E-02	1,5E-02	2,5E-02	5,0E-02

Приблизително абсорбираната радиационна доза за различните органи при пациенти с високо натрупване в костите и/или тежко увредена бъбречна функция след прилагане на фосфонати е дадена по-долу. Данните са цитирани от ICRP No.53 "Радиационна доза от радиофармацевтици".



Орган	Абсорбирана радиационна доза на единица приложена активност (mGy)/MBq				
	Възрастен	15 години	10 години	5 години	1 година
Надбъбреци	3,5E-03	5,0E-03	7,2E-03	1,1E-02	2,1E-02
Стена на пикочен мехур	2,5E-03	3,5E-03	5,4E-03	7,4E-03	1,5E-02
Кости	1,2E-01	1,6E-01	2,6E-01	4,3E-01	1,0E-00
Гърди	2,1E-03	2,1E-03	3,2E-03	5,1E-03	9,6E-03
Стомашна стена	2,6E-03	3,2E-03	5,1E-03	7,3E-03	1,4E-02
Тънки черва	3,1E-03	3,8E-03	5,7E-03	8,5E-03	1,6E-02
Горни отдели на д. черва	2,9E-03	3,6E-03	5,3E-03	8,6E-03	1,5E-02
Долни отдели на д. черва	3,4E-03	4,2E-03	6,5E-03	9,6E-03	1,8E-02
Бъбреци	3,0E-03	3,7E-03	5,6E-03	8,7E-03	1,6E-02
Черен дроб	2,7E-03	3,3E-03	4,9E-03	7,5E-03	1,4E-02
Бели дробове	3,0E-03	3,7E-03	5,3E-03	8,1E-03	1,5E-02
Яйчници	2,9E-03	4,1E-03	5,9E-03	8,9E-03	1,6E-02
Панкреас	3,2E-03	4,0E-03	5,9E-03	8,9E-03	1,6E-02
Червен костен мозък	1,8E-02	2,3E-02	3,7E-02	7,2E-02	1,4E-01
Далак	2,6E-03	3,4E-03	5,1E-03	7,8E-03	1,5E-02
Тестиси	2,3E-03	2,7E-03	3,9E-03	6,0E-03	1,1E-02
Щитовидна жлеза	2,4E-03	3,7E-03	5,4E-03	8,3E-03	1,4E-02
Матка	2,9E-03	3,7E-03	5,4E-03	8,2E-03	1,5E-02
Други тъкани	3,0E-03	3,7E-03	5,3E-03	8,1E-03	1,5E-02
Ефективна еквивалентна доза (mSv/MBq)	8,2E-03	1,1E-02	1,7E-02	2,8E-02	6,1E-02

За превръщане на числата в по-горната таблицата в не-SI единици, трябва да се използват следните фактори:

1 mSv= 0,1 Rem
1 MBq= 0,027 mCi
1 mGy= 0,1 Rad

Ефективната еквивалентна доза (EDE) за здрав възрастен (70 kg) е 5,6 mSv/700MBq. Ефективната доза (E) за здрав възрастен човек (70 kg) е 4,06 mSv/700 MBq /ICRP62/.

Ефективната еквивалентна доза (EDE) при пациент (70 kg) с високо натрупване в костите и/или значително увредена функция на бъбреците е 5,74 mSv/700 MBq. Ефективната доза при тези пациенти е 4,97 mSv/700 MBq.

Ядрено-физични данни за Технеций-99m

Разтворът от натриев пертехнетат [^{99m}Tc] се получава от генератор [^{99m}Mo/ ^{99m}Tc]. Технеций-99m се разпада с излъчване от гама лъчи (енергия 141 keV, 88,5%, 143 keV, 0,03%) с период на полуразпад от 6,02 часа. Разпадният продукт, технеций-99, може да се счита като относително стабилен. Дозата в 0,5 m от 700 MBq технеций- 99m, защитен с 3 mm олово е 0,02 microSv/час.

СРОК НА ГОДНОСТ

Продуктът не трябва да се използва след срока на годност отбелязан на етикета.

СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25°C преди и след реконструкция. Пригответият продукт трябва да се употреби до 8 часа след приготвянето. Да не се замразява.

ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2007

