

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Technescan MAG3

Kit pro radiofarmakum

Katalogové číslo Curium Netherlands: DRN 4334

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Obsah 1 lahvičky:

Betiatidum 1 mg

Přípravek je určen po přidání technecistanu(^{99m}Tc) sodného k přípravě diagnostika technecium(^{99m}Tc) tiatidu.

Pomocné látky: dihydrát natrium-tartrátu, dihydrát chloridu cínatého.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Radionuklid není součástí kitu.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum

Prášek pro injekční roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Po rozředění lyofilizátu roztokem technecistanu(^{99m}Tc) sodného se ^{99m}Tc-tiatid využívá pro vyšetřování nefrologických a urologických poruch: zejména pro studie morfologie, perfúze, funkce ledvin a pro získání informací o odtoku moče.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování:

Dospělí a starší osoby: 37-185 MBq (1-5 mCi). Dávka závisí na patologickém procesu, který má být vyšetřením hodnocen a na použité metodice. Studie průtoku krve ledvinami či transportu močovody obecně vyžaduje vyšší dávku než studie intrarenálního transportu, a nefrografie vyžaduje nižší aktivitu než sekvenční scintigrafie.

Pro diferenciální diagnostiku nefrologických a urologických poruch je možno aplikovat během vyšetření diuretika nebo inhibitory ACE. Scintigrafické vyšetření se obvykle zahajuje ihned po aplikaci.

Pediatrická populace:

I když Technescan MAG3 je možno indikovat dětským pacientům, cílené studie nebyly prováděny. Podle klinických zkušeností se u dětí dávkování snižuje. Pro výpočet aktivity k aplikaci je přesnější použít přepočtení dle povrchu těla, neboť vztah mezi výškou a tělesnou hmotností může být proměnlivý.

Je výhodné použít doporučení Pediatric Task Group EANM, viz tabulka:

Dávkování u dětí - podíl aktivity pro dospělé (Pediatric Task Group EANM, 1990):

3 kg = 0,1	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	52-54kg= 0,90
14 kg = 0,36	34 kg = 0,68	56-58kg= 0,92
16 kg = 0,40	36 kg = 0,71	60-62kg= 0,96
18 kg = 0,44	38 kg = 0,73	64-66kg= 0,98
20 kg = 0,46	40 kg = 0,76	68 kg = 0,99

Snížení aktivity na méně než 10 % dávky pro dospělého způsobí technické problémy při provádění scintigrafie a jejím hodnocení. Rizika spojená s aplikací spočívají prakticky pouze v úrovni ionizujícího záření, množství chemických látek je nízké (asi 0,2 mg pro 185 MBq). Pro diferenciální diagnostiku nefrologických a urologických poruch je možno aplikovat během vyšetření diuretika nebo inhibitory ACE. Scintigrafické vyšetření se obvykle zahajuje ihned po aplikaci.

Způsob podání:

intravanózní aplikace.

4.3 Kontraindikace

Nejsou známy.

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se dostatečná hydratace pacienta před vyšetřením s častým močením po aplikaci, v zájmu snížení absorbované dávky pro močový měchýř.

Manipulace s radiofarmaky je možná pouze kvalifikovaným personálem s příslušným povolením pro využívání radioizotopů.

Manipulace s radiofarmaky a jejich aplikace je možná pouze osobami patřičně kvalifikovanými na pracovištích k tomu určených. Při skladování, přípravě a aplikaci radiofarmak a likvidaci odpadu je nutno dbát jak zásad ochrany zdraví před ionizujícím zářením vyplývajících z příslušných předpisů a vyhlášek, tak pokynů místních orgánů hygienické služby.

Příprava radiofarmak musí být v souladu jak s příslušnými předpisy pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením, tak s požadavky na kvalitu IVLP. Je nutné dodržovat zásady aseptické práce a správné výrobní praxe pro radiofarmaka.

U pacientů s vážnějším poškozením funkce ledvin není přípravek vhodný pro přesné určování efektivního průtoku plazmy nebo krve ledvinami.

Během procesu značení může vznikat malé množství radiochemických nečistot označených techneciem (^{99m}Tc). Některé se akumulují v játrech a jsou vylučovány žlučovými cestami, mohou tedy překrytím oblasti zájmu ovlivnit pozdní fázi (po 30 minutách) dynamického vyšetření ledvin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly popsány interakce technecium(^{99m}Tc) tiatidu s léčivými látkami běžně předepisovanými pacientům vyžadujícím výše uvedená vyšetření (např. antihypertenziva a léčivé látky pro léčbu nebo prevenci rejekce transplantovaných orgánů). Pro diferenciální diagnostiku nefrologických a urologických poruch je možno jednorázově aplikovat během vyšetření diuretika nebo inhibitory ACE. Tubulární sekreci může narušit a clearance technecium(^{99m}Tc) tiatidu ovlivnit aplikace kontrastních látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pokud je nezbytné aplikovat radioaktivní látku ženám v reprodukčním věku, je nutno vždy pátrat po možném těhotenství. Každá žena, které vynechala menstruace, je v tomto kontextu považována za těhotnou pokud se neprokáže opak. Kde trvá nejistota, radiační zátěž pacientky musí být minimalizována při zachování klinického přínosu vyšetření. Je nutno uvážit alternativní metodiky bez ionizujícího záření.

Aplikace radiofarmaka těhotným ženám způsobí i radiační zátěž plodu. Proto se nezbytná vyšetření provádějí v případě, že předpokládaný přínos vyšetření převáží možná rizika pro matku a plod.

Před aplikací kojícím ženám je nutné uvážit, zda je možné vyšetření odložit na dobu, kdy bude kojení ukončeno a zda je vzhledem k možnosti sekrece do mateřského mléka dané radiofarmakum vhodné. Je-li aplikace nezbytná, je nutné přerušit kojení na 8 hodin a mléko, které se v prsu vytvoří, je nutno odsát a znehodnotit. Kojení je možné obnovit za předpokladu, že úroveň v mléku nezpůsobí radiační zátěž dítěte vyšší než 1 mSv.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí vliv nebyl popsán.

4.8 Nežádoucí účinky

Bylo hlášeno malé množství případů anafylaktoidních reakcí charakterizovaných kopřivkou, otoky víček a kašlem. Přes malou pravděpodobnost jejich výskytu mají být k okamžité dispozici prostředky pro léčbu alergických reakcí (adrenalin, kortikoidy a antihistaminika). Občas byly hlášeny vasovagální reakce mírného průběhu.

Byly hlášeny křeče mozkového původu u 15 dní starého dítěte tlumeného sedativy, aniž byla zjištěna příčinná souvislost s aplikací přípravku TechneScan^R MAG3.

Vystavení pacienta ionizujícímu záření musí být vždy odůvodněné v souvislosti s přínosem vyšetření. Aplikovaná aktivita musí být co nejmenší, aniž je ovlivněn správný výsledek vyšetření.

Vystavení účinkům ionizujícího záření je vždy spojeno s rizikem vzniku nádorových procesů a s možným vznikem dědičných poškození. Pro vyšetřovací metody nukleární medicíny je frekvence těchto nežádoucích účinků nízká vzhledem k nízké radiační zátěži pacientů.

Pro většinu vyšetření metodami nukleární medicíny je efektivní dávkový ekvivalent nižší než 20 mSv. Nicméně v daných klinických souvislostech mohou být i vyšší dávky odůvodněné.

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 nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9. Předávkování

Riziko předávkování technecium(^{99m}Tc) tiatidem je z velké části teoretické a spočívá ve vystavení nadměrnému množství radiace. V takovém případě je možné snížit radiační zátěž organismu (ledvin, močového měchýře a žlučového měchýře) podporou diurézy a častým močením.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ATC kód V 09 CA 03

V rámci aplikovaného množství účinné látky a aktivity nejsou známy žádné farmakodynamické účinky technecium(^{99m}Tc) tiatidu.

Určování aktivity nad ledvinami umožňuje stanovit hodnoty průtoku krve ledvinami, intrarenálního transportu tubuly i hodnoty vylučování močovým systémem odděleně pro každou ledvinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po i.v. aplikaci je technecium(^{99m}Tc) tiatid z krevního oběhu rychle odstraňován ledvinami.

Technecium(^{99m}Tc) tiatid má poměrně vysokou vazbu na plazmatické proteiny. Při normální funkci ledvin je během 30 minut po aplikaci vyloučeno 70 % podané dávky a za 3 hodiny více než 95 %. Vylučování po 3 hodinách je závislé na patologii ledvin a močového systému. Převažujícím mechanismem vylučování je tubulární sekrece. Glomerulární filtrace představuje pouze asi 11 % celkové clearance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byly prováděny studie akutní, subakutní (8-denní) a chronické (13-týdenní) toxicity a studie mutagenních účinků. V rámci aplikovaného množství, které tvořilo až 1000-násobek maximální dávky pro pacienta, nebyly pozorovány toxické ani mutagenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-tartrátu

Dihydrát chloridu cínatéhoRoztok kyseliny chlorovodíkové

Po rozředění obsahu lahvičky a označení eluátem ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generátoru (běžně ve formě 0,9 % roztoku chloridu sodného) obsahuje injekce vodný roztok chloridu sodného, vlnanu sodného a chloridu cínatého.

Obsah lahvičky neobsahuje konzervační látky.

Vlastnosti přípravku po označení:

Čirý až slabě opalizující, bezbarvý, vodný roztok.

pH: 5,0 - 6,0

osmolalita: mírně hypertonický roztok

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy. Pro zabezpečení stability ^{99m}Tc-tiatidu však přípravek nemá být aplikován spolu s jinými léčivými.

6.3 Doba použitelnosti

12 měsíců. Datum expirace je uvedeno na štítku lahvičky a na kartonovém obalu.

Po označení je stabilita roztoku technecium(^{99m}Tc) tiatidu:

- 8 hodin od označení, pokud je uchováván při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

TechneScan^R MAG3 se uchovává při teplotě 2-8°C.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného přípravku viz bod 6.3

Skladování musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní materiály.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička 10 ml uzavřená pryžovou zátkou a hliníkovou objímkou.

Přípravek TechneScan^R MAG3 obsahuje 5 lahviček v balení.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

88/252/90-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30.11.1990 / 28.11.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.5.2019

11. DOZIMETRIE

Odhadovaná absorbovaná dávka (metodika MIRD):

		mGy/MBq
stěna močového měchýře	(mikce 2 hod.)	0,057
	(mikce 4,8 hod.)	0,127
stěna žlučového měchýře		0,043
ledviny		0,017
tlusté střevo, horní část		0,010
dolní část		0,009
tenké střevo		0,007
játra		0,005

vaječníky	(mikce 2 hod.)	0,003
	(mikce 4,8 hod.)	0,007
varlata	(mikce 2 hod.)	0,002
	(mikce 4,8 hod.)	0,004
kostní dřev	(mikce 2 hod.)	0,002
	(mikce 4,8 hod.)	0,003
skelet		0,001
plíce		0,001
Efektivní dávkový ekvivalent		0,011 mSv/MBq

Efektivní dávkový ekvivalent pro 70 kg pacienta po aplikaci 185 MBq bude 2,0 mSv, v řípadě mikce 2 hodiny po aplikaci.

Přestože nebyly prováděny srovnávací dozimetrické studie, předpokládá se, že efektivní dávkový ekvivalent je nižší u pacientů s nedostatečností nebo selháním ledvin ve srovnání s normální funkcí ledvin. Tento fakt souvisí s příspěvkem absorbované dávky pro močový měchýř k celkové radiační zátěži.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Obsah lahvičky je určen k označení injekčním roztokem technecianu(^{99m}Tc) sodného vyhovujícím požadavkům Evropského lékopisu. Po rozředění obsahu lahvičky technecianem(^{99m}Tc) sodným a po ukončení kroku zahřívání je připraven roztok diagnostika technecium(^{99m}Tc) tiatidu.

Tvorba označených nečistot je nejnižší, je-li použit eluát v nejnižším možném objemu. Značení je tedy nutné provádět s eluátem s co nejvyšší radioaktivní koncentrací. Je možné používat eluát pouze z generátoru, u kterého byla provedena eluce během předchozích 24 hodin. Dále je možné použít pouze eluát z generátoru starého maximálně jeden týden.

Naředění roztoku je možné provést 0,9 % roztokem chloridu sodného.

Po rozředění a označení je možné přípravek použít pro jedinou aplikaci nebo aplikaci několika pacientům.

Návod ke značení

Pro značení se doporučuje použít eluát s co nejvyšší radioaktivní koncentrací. Tvorba označených radiochemických nečistot je omezena při použití eluátu v co nejmenším objemu.

Provedte eluci generátoru v objemu 5 ml (přerušovanou elucí) podle návodu k obsluze. Použijte 3 ml eluátu. Požadovanou aktivitu ^{99m}Tc (nejvíce však 2960 MBq, 80 mCi) naředte do 10 ml 0,9 % roztokem chloridu sodného. Tento objem přidejte do lahvičky TechneScan^R MAG3.

Pro přenos roztoku do lékovky použijte tenkou jehlu (20 G nebo vyšší), aby došlo k následnému uzavření otvoru v pryžové zátce. Tak nedojde k průniku vody do lahvičky při následném procesu varu a ochlazování.

Ihned po přidání aktivity zahřívajte lahvičku po dobu 10 minut na vroucí vodní lázni nebo v topném bloku zahřátém na 120°C. Zajistete svislou polohu lahvičky, aby nedošlo k průniku kovových nečistot z pryžové zátky do roztoku, což může negativně ovlivnit účinnost značení. Poté ochladte lahvičku ve studené vodě. Tehdy je preparát připraven k aplikaci.

Označený roztok s aktivitou 2960 MBq/10 ml je možné použít do 8 hodin od ukončení kroku zahřívání. V řípadě potřeby je možné naředit 0,9% roztokem chloridu sodného.

Je-li to možné, doporučuje se použít eluát získaný přerušovanou elucí generátoru dle příslušného návodu k použití.

Upozornění v souvislosti s krokem značení

Doporučuje se přidat roztok vhodného barviva do vodní lázně při zahřívání i při ochlazování (např. methylenovou modř 1 % nebo fluorescein sodný 0,1 %). Takové opatření zabezpečí indikaci případné kontaminace obsahu lahvičky během zahřívání popř. ochlazování. Označený roztok má být před použitím zkontrolován (při zachování zásad ochrany zdraví před ionizujícím zářením).

Pokyny pro kontrolu značení

Je možné použít následujících metod:

1. HPLC:

Radiochemická čistota označené sloučeniny se určuje metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) ve spojení s vhodným detektorem aktivity, na 25 cm koloně RP18 s průtokem 1,0 ml/min.

Mobilní fáze A je směs roztoku fosforečnanů (1, 36 g KH_2PO_4 s upravenou aciditou na $\text{pH} = 6$) a etanolu v poměru 93 : 7.

Mobilní fáze B je směs vody a metanolu v poměru 1 : 9.

Použijte program s následujícími parametry:

Čas (min):	Průtok (ml/min):	% A	% B
10	1	100	0
15	1	0	100

Pík tiatidu se objevuje na konci průchodu mobilní fáze A.

Objem vzorku je 20 μl a celkový počet impulsů pro každý kanál nesmí překročit 30 000.

Požadavek na výsledek analýzy:

	t = 0	po 8 hodinách
Tiatid	$\geq 95,0 \%$	$\geq 94,0 \%$
Celkem čelní frakce	$\leq 3,0 \%$	$\leq 3,0 \%$
Metanolová frakce	$\leq 4,0 \%$	$\leq 4,0 \%$

2. Zjednodušená rychlá metoda:

Tento způsob je alternativou k metodě výše uvedené a jeho účelem je použití na pracovištích pro provádění rutinní kontroly značení.

Metoda je založena na použití patron běžně používaných pro přípravu vodných roztoků vzorků před chromatografií. Patrona (např. Sep-Pak C18 Cartridge, Waters) je promyta

10 ml absolutního etanolu a následně 10 ml 0,001 M HCl. Přidáním 5 ml vzduchu se odstraní zbytky kapalin na koloně.

Do patrony přidejte vzorek připraveného $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 např. v objemu 0,1 ml a proveďte eluci 5 ml 0,001 M HCl. Eluát uschovejte. Proveďte eluci 5 ml fosfátového pufru (0,01 M,

$\text{pH} = 6,0$) s obsahem 0,5 % etanolu. Eluát přidejte k eluátu získanému v předchozím kroku (obsahují celkové množství hydrofilních nečistot). Proveďte eluci patrony 10 ml fosfátového pufru ($\text{pH} = 6,0$) se 7 % etanolem. Tento druhý eluát obsahuje $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3. Závěrem proveďte eluci patrony 10 ml absolutního etanolu. Tento třetí eluát obsahuje lipofilní nečistoty. Patrona obsahuje lipofilní nečistoty

Určete aktivity každého eluátu a proveďte výpočet procentuálního zastoupení každé frakce. Jako 100 % použijte součet aktivit všech tří frakcí.

Požadavek na výsledek analýzy:

$^{99m}\text{Tc-MAG3}$: $\geq 90 \%$

hydrofilní nečistoty: $\leq 5 \%$

lipofilní nečistoty: $\leq 5 \%$

Další upozornění související s aplikací:

Aplikace radiofarmak představuje riziko pro personál jak z hlediska vystavení radiaci, tak kontaminace stopami moči, zvratků apod. Při používání radiofarmak a odstraňování odpadu je nutné dodržovat příslušné předpisy pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením.

Odstraňování odpadu musí být v souladu s příslušnými předpisy pro práci s radioaktivním materiálem.