

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Makro-Albumon 2,0 mg set za pripravu radiofarmaceutika

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2,0 mg makroagregata ljudskog albumina (makrosalb).

Broj makroagregata po bočici u rasponu je od 2×10^6 do 4×10^6 . Distribucija veličine čestica u obilježenom lijeku je sljedeća: ne više od 10% čestica je veće od 100 mikrometara i nijedna nije veća od 150 mikrometara. Za zajamčenu količinu čestica nakon obilježavanja vidjeti dio 12.

Makro-Albumon je proizveden iz ljudskog serumskog albumina dobivenog iz donacija ljudske krvi testiranih sukladno propisima EU.

Radionuklid nije sastavni dio seta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Set za pripravu radiofarmaceutika.
Bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Nakon radioobilježavanja otopinom natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc), dobivena suspenzija je indicirana u odraslih i u pedijatrijskoj populaciji za:

Perfuzijsku scintigrafiju pluća

- za dijagnozu ili isključivanje plućne embolije u bolesnika sa simptomima plućne embolije i za praćenje razvoja plućne embolije,
- za pretrage koje se provode istodobno uz terapije koje imaju za posljedicu značajno smanjenje regionalne perfuzije pluća, kao što je preoperativna pretraga lokalne perfuzije pluća prije (parcijalne) resekcije pluća, preoperativni pregled i praćenje napretka kod transplantacije pluća te u preterapijskoj obradi kao pomoć u planiranju radioterapije,
- u kombinaciji s ventilacijskom scintigrafijom za početnu procjenu i praćenje u bolesnika s teškim opstruktivnim i/ili restriktivnim plućnim bolestima,
- za dijagnozu i kvantifikaciju plućnih desno-lijevih šantova.

Radionuklidnu venografiju

- kao alternativa dopler ultrazvučnom pregledu, za radionuklidnu venografiju donjih udova, u kombinaciji s perfuzijskom scintigrafijom pluća u bolesnika u kojih se sumnja na istodobnu pojavu duboke venske tromboze donjih udova i plućne embolije.

4.2. Doziranje i način primjene

Lijek smiju primjenjivati samo ovlaštene zdravstveni radnici (vidjeti podnaslov „Opća upozorenja“ u dijelu 6.6.).

Doziranje

Odrasli i starije osobe

Preporučena doza za intravensku primjenu je između 40 i 150 MBq, sa srednjom vrijednošću od 100 MBq za perfuzijsku planarnu scintigrafiju pluća i do 200 MBq za SPECT perfuzijsku scintigrafiju pluća. Preporučeni prosječan broj čestica u odraslih mora se kretati u rasponu od 100 000 do 300 000. Najveći broj čestica od 700 000 po primjeni ne smije se prijeći. Kako bi se postigla optimalna kvaliteta snimke, najmanji broj čestica po primijenjenoj dozi treba biti 100 000. Za izračun količine čestica koju treba primijeniti vidjeti dio 12.

U odraslih i u bolesnika starije dobi s teškom kardiovaskularnom bolešću, plućnom hipertenzijom praćenom respiratornom insuficijencijom i s desno-lijevim šantom, broj čestica mora biti smanjen na 100 000 do 200 000.

Oštećenje funkcije bubrega/Oštećenje funkcije jetre

Potrebno je pažljivo odrediti aktivnost koju je potrebno primijeniti jer je u ovih bolesnika moguća povećana izloženost zračenju.

Doziranje u djece

Primjenu lijeka u djece i adolescenata potrebno je pažljivo razmotriti ovisno o kliničkim potrebama i procjeni omjera koristi i rizika za tu skupinu bolesnika.

Pedijatrijska radna skupina EANM-a (2016.) preporučuje izračun aktivnosti primijenjenih u pedijatrijskoj populaciji na temelju tjelesne težine, kako je prikazano u tablici 1.

Aktivnost primijenjena u djece i adolescenata može se izračunati tako da se početna aktivnost (za potrebe izračuna) pomnoži s množiteljima ovisnima o težini, kako je prikazano u tablici u nastavku.

$$A[\text{MBq}]_{\text{primijenjena}} = \text{početna aktivnost} \times \text{množitelj}$$

Početna aktivnost iznosi 5,6 MBq. Najniža aktivnost iznosi 10 MBq.

Tablica 1.: Množitelji ovisno o težini u pedijatrijskoj populaciji, prema tablici za doziranje EANM-a iz 2016.

Tjelesna težina [kg]	Množitelj	Tjelesna težina [kg]	Množitelj	Tjelesna težina [kg]	Množitelj
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
-----------	------	-----------	------	-----------	-------

Broj čestica treba biti što je moguće manji kako ne bi došlo do embolizacije u više od 0,1% ukupnog broja plućnih kapilara. Preporučuje se izračunati broj čestica koje treba primijeniti u djece i adolescenata prema preporukama Europskog udruženja za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*, EANM) za scintigrafiju pluća u djece (2007.):

Tjelesna težina [kg]	Najveći broj čestica koji treba primijeniti
< 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

U slučaju poznatog velikog gubitka plućne vaskulature (većeg od 50%), ili sumnje na isti, potrebno je proporcionalno smanjiti broj čestica koje treba primijeniti.

Za ocjenu desno-lijevih šantova, broj primijenjenih čestica treba biti smanjen na 10 000 do 20 000.

Način primjene

Za višedoznu primjenu.

Ovaj je lijek potrebno rekonstituirati prije primjene u bolesnika.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Štrcaljka se mora pažljivo protresti neposredno prije injiciranja kako bi se postigla ravnomjerna raspodjela čestica i kako bi se izbjeglo stvaranje agregata velikih dimenzija. Za razbijanje bilo kakvih kompleksa agregata treba koristiti tanku kanilu. Iz istog razloga se krv nikada ne smije uvući u štrcaljku jer to dovodi do stvaranja malih ugrušaka koji se na scintigrafiji, uslijed začepljenja većih arteriola, mogu vidjeti kao lažno pozitivni rezultati. Ako je moguće, lijek se nikada ne smije injicirati centralnim venskim kateterom jer može doći do neodgovarajućeg miješanja radioaktivnosti u plućnoj arteriji.

Nakon što se bolesnik nakašljao i napravio nekoliko dubokih udisaja, lijek se polako intravenski injicira tijekom 3 do 5 respiratornih ciklusa ili kroz najkraće 30 sekundi. Treba osobito voditi računa da radioobilježeni lijek ne dospije u okolna tkiva i da ne dođe do aspiracije krvi, jer u tom slučaju postoji opasnost od stvaranja većih kompleksa agregata. Tijekom snimanja bolesnik treba ležati na leđima ili, u bolesnika s ortopnejom, čim je moguće više u tom položaju. Snimanje pluća može se provesti odmah nakon injekcije.

Službene preporuke navode da intravensku injekciju treba primjenjivati u ležećem položaju, čime se izjednačava kraniokaudalna razlika. S druge strane, neki izvori preporučuju injekciju primijeniti u istom položaju u kojem se provodi inhalacija radioaktivnog inertnog plina ili aerosola, tj. poželjno u sjedećem položaju, koji treba zauzeti najmanje 5 minuta prije pretrage. Na ovaj način, kao posljedica bolje ventilacije pluća u sjedećem položaju, izbjegava se opasnost lažno pozitivnih nalaza u ciljanim pretragama ventilacije i perfuzije.

Za pripremu bolesnika vidjeti dio 4.4.

Dobivanje slike

Snimanje pluća može se provesti odmah nakon injekcije.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili na bilo koju sastavnicu radioobilježenog lijeka.

Teška plućna hipertenzija.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mogućnost za reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije

Mogućnost preosjetljivosti uključujući ozbiljne, po život opasne ili anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije sa smrtnim ishodom treba uvijek uzeti u obzir.

U slučaju pojave reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka te, ako je potrebno, započeti intravensku terapiju. Kako bi se omogućile hitne mjere, potrebno je imati dostupnu opremu za takve slučajeve (endotrahealna cijev i sustav za ventilaciju pluća).

Opravdanost rizika i koristi u pojedinačnim slučajevima

Izlaganje ionizirajućem zračenju za svakog bolesnika mora biti opravdano temeljem vjerojatne koristi. Primijenjena aktivnost mora biti takva da je rezultirajuća doza zračenja najniža moguća u odnosu prema željenom dijagnostičkom učinku.

Potreban je oprez pri primjeni tehnecijevog (^{99m}Tc) makroagregata u bolesnika s plućnom hipertenzijom, respiratornom insuficijencijom, mogućim ili dokazanim desno-lijevim srčanim šantom ili u bolesnika nakon transplantacije pluća. U tim se slučajevima tehnecijev (^{99m}Tc) makroagregat ne smije primijeniti, osim nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika.

Kako bi se minimalizirala mogućnost mikroembolizama u cerebralnoj i bubrežnoj cirkulaciji, tehnecijev (^{99m}Tc) makroagregat treba primjenjivati polaganom intravenskom injekcijom. Broj čestica treba biti što je moguće manji. U odraslih se broj čestica može smanjiti na 100 000 do 200 000 čestica bez gubitka na kvaliteti snimke za otkrivanje nedostataka u perfuziji. Ako je broj čestica manji od 100 000, može doći do heterogene raspodjele radioaktivnosti.

Oštećenje funkcije bubrega/Oštećenje funkcije jetre

Potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike jer je u ovih bolesnika moguća povećana izloženost zračenju (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Za primjenu u pedijatrijskoj populaciji vidjeti dio 4.2.

Potreban je pažljiv odabir indikacije, budući da je djelotvorna doza u MBq viša nego u odraslih (vidjeti dio 11.).

Priprema bolesnika

Prije početka pretrage bolesnik treba biti dobro hidriran i potrebno ga je poticati na često mokrenje tijekom prvog sata od pretrage, kako bi se smanjilo zračenje.

Blokada štitnjače prije primjene suspenzije tehnecijevog (^{99m}Tc) makroagregata može pomoći smanjenju izloženosti štitnjače zračenju, smanjenjem unosa štitnjačom natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) koji u manjem opsegu nastaje kao produkt metabolizma.

Nakon postupka

Bliske kontakte s dojenčadi i trudnicama treba izbjegavati tijekom 12 sati nakon injekcije.

Posebna upozorenja

Strogo se preporučuje da se svaki put kad se bolesniku primjeni Makro-Albumon zabilježi naziv i broj serije lijeka kako bi se bolesnika moglo povezati s primijenjenim brojem serije lijeka.

Standardne mjere za sprječavanje infekcije lijekom proizvedenim iz ljudske krvi ili plazme, uključujući odabir darivatelja, testiranje pojedinačnih donacija i izvora plazme za pronalaženje specifičnih markera infekcije i uključenje učinkovitih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa u

proizvodnju. Tome usprkos, kod primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme ne može se u potpunosti isključiti rizik od prijenosa infektivnih agensa.

To se također odnosi na viruse nepoznate prirode i druge patogene.

Nema izvještaja o prijenosu virusa albuminom proizvedenim prema Europskoj farmakopeji i specifikaciji prema utvrđenim postupcima.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Za mjere opreza vezano uz rizik za okoliš vidjeti dio 6.6.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neki lijekovi mogu poremetiti biološku raspodjelu tehnecijevog (^{99m}Tc) makroagregata.

- Farmakološke interakcije mogu uzrokovati kemoterapeutici, heparin i bronhodilatatori.
- Toksikološke interakcije mogu uzrokovati heroin, nitrofurantoin, busulfan, ciklofosamid, bleomicin, metotreksat, metisergid.
- Farmaceutske interakcije uzrokuje magnezijev sulfat. U bolesnika koji primaju intravensko liječenje magnezijevim sulfatom, nakon liječenja tehnecijem (^{99m}Tc) mogu nastati najvoluminozniji kompleksi agregata albumina, koji mogu prijeći u plućni krvotok.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Kad je radiofarmaceutik potrebno primijeniti ženi u reproduktivnoj dobi, valja uvijek dobiti informaciju o mogućoj trudnoći. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica treba pretpostaviti da je trudna dok se ne dokaže da nije. U slučaju sumnje na moguću trudnoću (izostala mjesečnica ili su ciklusi veoma neredoviti i sl.), potrebno je, ako je primjenjivo, bolesnici ponuditi druge tehnike koje ne uključuju primjenu ionizirajućeg zračenja.

Trudnoća

Radionuklidni postupci koji se provode u trudnica također izlažu i plod ionizirajućem zračenju. Tijekom trudnoće je stoga preporučeno provođenje isključivo nužno potrebnih pretraga, kod kojih očekivani dobitak uvelike premašuje rizik za majku i plod.

Dojenje

Prije primjene radiofarmaceutika u dojilja, potrebno je razmotriti mogućnost odgode pretrage do završetka dojenja te je li napravljen najbolji odabir radiofarmaceutika s obzirom na izlučivanje aktivnosti u majčinom mlijeku. Ako se primjena radiofarmaceutika smatra nužnom, dojenje je potrebno prekinuti na 12 sati te mlijeko izdvojeno u tom razdoblju baciti.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Makro-Albumon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s razvojem malignih i potencijalom za razvoj nasljednih bolesti. Budući da je učinkovita doza 2,2 mSv i najveća preporučena aktivnost 200 MBq, vjerojatnost

za te nuspojave je veoma mala. Učestalosti nuspojava definirane su kako slijedi: Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: Reakcije preosjetljivosti kao što su urtikarija, zimica, vrućica, mučnina, eritem lica i znojenje, zatim poremećaji funkcije srca i cirkulacije u obliku promjena respiracije, pulsa, krvnog tlaka i boli u prsima te kolapsa, što može biti povezano s vaskularnom okluzijom.

Vrlo rijetko: Prijavljene su ozbiljne anafilaktoidne reakcije uključujući šok, s mogućim smrtnim ishodom. Nastup ovih reakcija ne mora biti trenutni.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznato: Zabilježene su lokalne alergijske reakcije na mjestu injiciranja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

U odraslih osoba najveći broj injiciranih čestica makroagregata ne bi smio biti veći od $1,5 \times 10^6$.

Primjena vrlo visokog broja čestica može rezultirati hemodinamski značajnom blokadom krvnih žila. Kad nastupe značajne promjene respiracije, pulsa i krvnog tlaka, potrebno je poduzeti mjere za stabilizaciju respiracije i cirkulacije.

Moguću opasnost u slučaju nepažljive primjene prevelike količine radioaktivnosti, dozu tehnećijevog (^{99m}Tc) makroagregata koju je bolesnik primio moguće je smanjiti izbacivanjem radiofarmaceutika iz tijela povećanjem diureze ili forsiranom diurezom, i poticanjem čestog mokrenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Dijagnostički radiofarmaceutici, respiratorni sustav, ATK oznaka: V09EB01

U koncentracijama korištenim za dijagnostičke pretrage, tehnećijev (^{99m}Tc) makroagregat ne pokazuje nikakve farmakodinamičke učinke.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske injekcije tehnećijevog (^{99m}Tc) makroagregata dolazi do privremenog začepljenja plućnih kapilara i arteriola, što odgovara regionalnom protoku krvi kroz pluća u vremenu.

Unos u organe

Princip perfuzijske scintigrafije je blokada kapilara. Čestice albuminskog makroagregata ne prolaze u plućni parenhim (intersticijski ili alveolarni), već privremeno ostaju u lumenu kapilare koje okludiraju. Nakon intravenske injekcije većina makroagregata se zadržava u arteriolama i kapilarama pluća u vremenu prvog prolaska kroz pluća. Promjer većine makroagregata je između 10 i 90 mikrometara. Ovisno o distribuciji prema veličini čestica, približno svaka milijunta kapilara (promjera

< 20 mikrometara) i svaka tisućita arteriola (promjera > 20 mikrometara) su privremeno začepljene. Opseg regionalne blokade mikroembolusima je stoga direktno proporcionalan regionalnoj perfuziji pluća u vremenu. Veće čestice mogu dovesti do začepljenja većih krvnih žila i stoga umjetno uzrokovati poremećaj perfuzije. Hemodinamske promjene su direktno povezane s veličinom čestica makroagregata.

Eliminacija

Eliminacija čestica makroagregata iz pluća odvija se mehaničkom fragmentacijom preko pulsiranja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka unutar kapilara i enzimatskom razgradnjom s posljedičnom fagocitozom uz pomoć makrofaga retikulo-endotelnog sustava. Sa stanovišta eliminacije, aktivnost se nakuplja u jetri i bubrezima.

Nakupljanje u jetri je iznimno varijabilno: povećava se u vremenu i može postati visoko, do otprilike 25%. Što se tiče eliminacije iz pluća, postoji velika interindividualna razlika. Čestice koje se eliminaju iz pluća imaju biološko vrijeme poluživota od 7 do 20 sati. 30-45% injicirane radioaktivnosti izluči se urinom unutar 24 sata.

Ako je prisutan desno-lijevi šant, dio makroagregata dospijeva u opću cirkulaciju i biva zarobljen u stijenci kapilara. Ako se to dogodi, moguće je stvaranje npr. cerebralnih ili renalnih mikroembolusa.

Poluvijek

Biološki poluvijek iznosi 2-8 sati, ovisno o veličini čestica. Fizički poluvijek iznosi 6,02 sata.

Oštećenje funkcije bubrega/Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre nije ispitana.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Postoji korelacija između veličine čestica i njihovog toksičnog djelovanja.

Porast krvnog tlaka u plućima je patofiziološki mehanizam odgovoran za toksičnost. S česticama promjera od 10 do 50 mikrometara prvi znaci plućne toksičnosti u pasa (npr. tahipneja) javljaju se nakon injiciranja od 20 do 25 mg/kg tjelesne težine.

Nagli porast krvnog tlaka u plućima zabilježen je pri injiciranju 20 mg makroagregata s veličinom čestica manjom od 80 mikrometara, dok uz 40 mg makroagregata veličine čestica manje od 35 mikrometara nije zabilježena značajna promjena tlaka.

Uz suspenziju makroagregata s veličinom čestica promjera do 150 mikrometara nije zabilježena promjena krvnog tlaka ispod 10 mg/kg, dok uz suspenzije većih promjera čestica (do 300 mikrometara) dolazi do tipičnih promjena krvnog tlaka u plućnoj arteriji uz doze više od 5 mg/kg.

Doze 20-50 mg/kg mogu uzrokovati iznenadnu smrt zbog neuspjeha. Sigurnosni faktor 100 je nađen nakon injiciranja 14 000 čestica tehnećij (^{99m}Tc) makroagregata u pasa (veličina: 30-50 mikrometara).

Ispitivanja ponovljene toksičnosti provedena na psima nisu otkrila razlike u općem ponašanju životinja.

Nisu zabilježene patološke promjene na većim organima.

Nema dokaza iz literature o mutagenim, teratogenim ili kancerogenim učincima neobilježenog lijeka.

Lijek nije namijenjen za redovitu ili kontinuiranu primjenu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kositrov (II) klorid dihidrat (E 512)
askorbatna kiselina
natrijev klorid
glukoza
pod dušikovom atmosferom (E 941)

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 12.
Lijek ne smije doći u kontakt sa zrakom.

6.3. Rok valjanosti

Set u originalnom pakiranju: 18 mjeseci.
Rok valjanosti naveden je na vanjskom i unutarnjem pakiranju svake bočice.

Nakon radioobilježavanja: 8 sati. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C nakon radioobilježavanja.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati bočice u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i radioobilježavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.
Pohrana radiofarmaceutika treba biti u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivne materijale.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od 8 ml je od bezbojnog stakla tipa I, s gumenim čepom od klorobutila i zaštitnom kapicom od aluminijsa sa zavrnutim rubom, uložena u podložak od polipropilena, u kartonskoj kutiji.
Višedozna bočica.

Pakiranje:

Jedno pakiranje sadrži 6 bočica s praškom i 6 dodatnih samoljepljivih naljepnica za indicaciju parametara obilježenog lijeka.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opća upozorenja

Radionuklid za pripremu radiofarmaceutika i radiofarmaceutik mogu zaprimiti, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u posebno opremljenom kliničkom okruženju. Njihovo zaprimanje, pohrana, uporaba, prijenos i odlaganje podliježu pravilima i odgovarajućim dozvolama lokalnih nadležnih tijela.

Radiofarmaceutik treba biti pripremljen na način koji zadovoljava i sigurnost od zračenja i zahtjeve farmaceutske kakvoće. Odgovarajuće aseptičke mjere opreza trebaju biti provedene.

Sadržaj bočice s praškom namijenjen je samo za uporabu u pripremi tehnecijevog (^{99m}Tc) makroagregata i ne smije se primijeniti direktno bolesniku bez prethodnog postupka pripreme.

Za uputu o rekonstituiranju i radioobilježavanju lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Ako se u bilo kojem trenutku prilikom pripreme lijeka integritet bočice naruši, lijek se ne smije primijeniti.

Postupak primjene treba provesti na način da se rizik od kontaminacije lijeka i od ozračivanja operatera svede na najmanju moguću mjeru. Potrebna je odgovarajuća zaštita.

Sadržaj seta prije *ex tempore* pripreme nije radioaktivan, ali je nakon dodatka otopine natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) za injekciju konačni proizvod potrebno čuvati u prikladnom olovnom štitu.

Rekonstituirani prašak je bijela suspenzija koja se može istaložiti nakon stajanja.

Primjena radiofarmaceutika nosi rizik za druge osobe od vanjskog zračenja ili kontaminacije zbog prolijevanja urina, povraćanja i sl. pa je stoga potrebno poduzeti prikladne mjere opreza za zaštitu od ionizirajućeg zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorištenu suspenziju potrebno je baciti 12 sati od radioobilježavanja. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima, a radioobilježeni lijek sukladno nacionalnim propisima za odlaganje radioaktivnog materijala.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medi-Radiopharma Ltd
Szamos utca 10-12
2030 Érd
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-064345427

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. lipnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. prosinca 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.12.2020.

H A L M E D
15 - 12 - 2020
ODOBRENO

11. DOZIMETRIJA

Tehnecij [^{99m}Tc] se proizvodi u ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generatoru i raspada se emisijom gama-zraka s energijom 140 keV i poluvijekom tehnecija-99 od 6,02 sati na tehnecij-99m, što se obzirom na njegov dugi poluvijek od $2,13 \times 10^5$ godina može smatrati kvazistabilnim.

Prema ICRP 80 publikaciji doze zračenja su navedene u nastavku:

Apsorbirana doza po jedinici primijenjene aktivnosti (mGy/MBq)					
Organ	Odrasli	Dijete			
		15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlijezde	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Stijenka mokraćnog mjehura	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Površina kostiju	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Mozak	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Dojke	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Stijenka žučnog mjehura	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Probavni sustav					
Stijenka želuca	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Stijenka tankog crijeva	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Stijenka debelog crijeva	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
Stijenka gornjeg debelog crijeva	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014
Stijenka donjeg debelog crijeva	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095
Stijenka srca	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Bubrezi	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Jetra	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Pluća	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Mišići	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Jednjak	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Jajnici	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Gušterača	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Crvena srž	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Koža	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Slezena	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testisi	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Timus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Štitnjača	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Maternica	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Preostali organi	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

U odrasle osobe tjelesne težine 70 kg, učinkovita doza koja rezultira primjenom (najveće preporučene) aktivnosti od 150 MBq za planarnu perfuzijsku scintigrafiju je oko 1,7 mSv, odnosno (najveće preporučene) aktivnosti od 200 MBq za SPECT je 2,2 mSv.

Za primijenjenu aktivnost od 150 MBq tipična doza zračenja ciljnog organa (pluća) je 10 mGy, dok tipična doza /doze u kritičnog organa/kritičnih organa iznose 1,0 mGy za nadbubrežne žlijezde, 1,3 mGy za stijenku mokraćnog mjehura, 2,4 mGy za jetru, 0,8 mGy za gušteraču i 0,6 mGy za slezenu.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Sadržaj treba izvlačiti u aseptičnim uvjetima. Bočice se ne smiju otvarati prije dezinfekcije čepa, **pojedinu dozu otopine** treba izvući kroz čep pomoću štrcaljke opremljene odgovarajućim zaštitnim oklopom i sterilnom iglom za jednokratnu upotrebu ili pomoću odobrenog automatiziranog sustava za primjenu.

Ako je integritet ove bočice narušen, lijek se ne smije koristiti.

Procjena volumena i aktivnosti natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) u odnosu na broj čestica makroagregata i aktivnost po dozi

U tablicama u nastavku navodi se određivanje broja čestica makroagregata albumina za injiciranje uz volumen (ml) otopine za obilježavanje od 5 do 10 ml te kad je ukupni volumen (ml) za injiciranje do najviše 1 ml.

Izračun se odnosi na prosjek od 3×10^6 čestica makroagregata po bočici.

Tablica 2.

Određivanje volumena otopine za obilježavanje iz volumena i broja čestica makroagregata za injiciranje, uzevši u obzir da bočica sadrži 3 milijuna čestica makroagregata

*Broj čestica makroagregata za injiciranje po dozi	Volumen koji treba injicirati (ml)		
	**0,5	0,8	1
600 000	***2,5	4	5
500 000	3	4,8	6
480 000	3,1	5	6,3
428 000	3,5	5,6	7
400 000	3,75	6	7,5
375 000	4	6,4	8
343 000	4,4	7	8,7
330 000	4,5	7,3	9
300 000	5	8	10
267 000	5,6	9	
250 000	6	9,6	
240 000	6,25	10	
215 000	7		
188 000	8		

* Broj čestica makroagregata za injiciranje po dozi

** Volumen koji treba injicirati (ml)

*** Volumen za obilježavanje (ml)

Tablica 3.

Određivanje broja čestica makroagregata za injiciranje kao funkcije volumena otopine za obilježavanje i volumen koji treba injicirati, uzevši u obzir da bočica sadrži 3 milijuna čestica makroagregata

*Volumen za obilježavanje (ml)	Volumen za injiciranje (ml)		
	**0,5	0,8	1
3	***500 000	-	-
4	375 000	600 000	-
5	300 000	480 000	600 000
6	250 000	400 000	500 000
7	215 000	343 000	428 000
8	188 000	300 000	375 000

* Volumen za obilježavanje (ml)

** Volumen za injiciranje (ml)

*** Broj čestica makroagregata za injiciranje po dozi

Tablice 4., 5., 6. i 7.

Određivanje radioaktivnosti koju treba dodati u bočicu s makroagregatom kao funkcije volumena otopine za obilježavanje, volumena/doze (ml) i radioaktivnosti za injiciranje, uzevši u obzir da bočica sadrži 3 milijuna čestica makroagregata

37 MBq				74 MBq			111 MBq			148 MBq		
	**0,5	0,8	1	0,5	0,8	1	0,5	0,8	1	0,5	0,8	1
*3	222	139	111	444	-	-	666	-	-	888	-	-
4	296	185	148	592	370	-	888	555	-	1184	740	-
5	370	231	185	740	462	370	1110	694	555	1480	925	740
6	444	277	222	888	555	444	1332	832	666	1776	1110	888
7	518	324	259	1036	647	518	1554	980	777	2072	1295	1036
8	592	370	296	1184	740	592	1776	1110	888	2368	1480	1184
<u>Tablica 4.</u>				<u>Tablica 5.</u>			<u>Tablica 6.</u>			<u>Tablica 7.</u>		

* otopina (ml) za obilježavanje

** Injicirani volumen (ml), doza injicirana aktivnost (MBq)/dozi
Ukupna aktivnost (MBq)

Radi dosljednosti s dijelom 4.2 "Doziranje i način primjene" neophodno je definirati volumen i radioaktivnost otopine natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) koje treba dodati setu s obzirom na aktivnost i broj čestica makroagregata koje treba primijeniti u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika.

U tu svrhu treba razmotriti sljedeći postupak i formulacije:

1. Prvi se korak sastoji od određivanja volumena za obilježavanje makroagregata koji se injicira po dozi.

Koristila se sljedeća formula:

$$\text{Volumen za obilježavanje} = \frac{\text{Broj čestica makroagregata/bočici (2x10}^6) \times \text{Volumen koji treba injicirati}}{\text{Broj čestica makroagregata koji treba injicirati/dozi}}$$

2. Drugi se korak sastoji u određivanju ukupne aktivnosti koju treba dodati u bočicu kao funkcije aktivnosti koju treba injicirati i volumena eluata.

Koristila se sljedeća formula:

$$\text{Ukupna radioaktivnost u bočici} = \frac{\text{Radioaktivnost koju treba injicirati} \times \text{Volumen za obilježavanje}}{\text{Volumen za injiciranje}}$$

Način pripreme

Potrebno je poštivati uobičajene mjere opreza obzirom na sterilnost i zaštitu od zračenja.

Uzmite bočicu iz seta i stavite u odgovarajući olovni štít.

Hipodermijskom štrcaljkom kroz gumeni čep dodajte 2,0 do 8,0 ml sterilne i apirogene otopine natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] za injekcije, vodeći računa da zračenje ovisno o volumenu varira od 92,5 do najviše 3700 MBq (od 2,5 do najviše 100 mCi).

Otopina natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] za injekcije mora udovoljavati zahtjevu kakvoće Europske farmakopeje.

Ne koristite iglu s oduškom, jer lijek sadrži dušik: nakon što unesete volumen otopine natrijevog pertehnetata [^{99m}Tc] za injekcije bez uklanjanja igle izvucite jednaki volumen dušika, kako bi se izjednačio tlak u bočici.

Protresite tijekom dvije minute i pričekajte 15 minuta prije primjene.

Prije svakog izvlačenja sadržaja bočicu je potrebno protresti, kako bi se homogenizirala suspenzija.

Štrcaljku treba protresti neposredno pred injiciranje kako bi se homogenizirao sadržaj.

Prije primjene potrebno je provjeriti homogenost suspenzije nakon pripreme, pH, radioaktivnost i gama spektar.

Bočicu nikad ne smijete otvarati i trebate je držati u olovnom štitu. Suspenziju je potrebno aseptički izvlačiti kroz gumeni čep uz pomoć sterilne oklopljene štrcaljke.

Kontrola kakvoće

Kakvoća obilježavanja (radiokemijska čistoća) može se provjeriti sljedećim postupkom:

Metoda

Nefiltrabilna radioaktivnost

Materijali i metode

1. Membranski filter od polikarbonata promjera od 13 mm do 25 mm, debljine 10 mikrometara s kružnim porama promjera 3 mikrometra.
2. natrijev klorid 9 mg/mL (0,9%) otopina za injekciju
3. Razno: štrcaljke, igle, staklene bočice od 15 ml, odgovarajući set za brojanje.

Postupak

1. Membranu postavite u odgovarajući držač.
2. 1 ml otopine stavite na membranu, filtrirajte i skupite u bočicu (A).
3. Isperite membranu s 2 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida i skupite u bočicu (A).
4. Izmjerite radioaktivnost filtera (X) i radioaktivnost bočice A (Y), primjenom odgovarajuće aparature za detekciju
5. Izračuni:

Izračunajte postotak obilježenog tehnecijem [^{99m}Tc] makroagregata ljudskog albumina kako slijedi:

$$\frac{X}{X + Y} \times 100$$

Radioaktivnost koja zaostaje na membrane ne smije biti manja od 90% ukupne radioaktivnosti otopine.

Primjena radiofarmaceutika nosi rizik za druge osobe od vanjskog zračenja, ili kontaminacije uslijed prolijevanja urina, povraćanja i sl. za druge osobe pa je stoga potrebno poduzeti prikladne mjere opreza za zaštitu od ionizirajućeg zračenja u skladu sa važećim propisima.

Ostatni materijali mogu se baciti u kućni otpad, obzirom da aktivnost bočica i štrcaljki ne prelazi pozadinsko zračenje mjereno detektorom niskog stupnja zračenja. Otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (<http://www.halmed.hr>).