

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Pulmocis 2 mg trousse pour préparation radiopharmaceutique**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 2,0 mg de macroagrégats d'albumine humaine (macrosalb).

Le nombre de particules par flacon est compris entre 2 et 4 millions. Dans le produit radiomarqué, plus de 95% des particules ont une taille comprise entre 10 et 100 micromètres.

Produit à partir d'albumine sérique de donneurs humains.

La trousse ne comprend pas le radionucléide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique.

Poudre blanche.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après radiomarquage avec une solution injectable de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium, la suspension de macroagrégats d'albumine humaine technétés obtenue est indiquée chez l'adulte et l'enfant pour :

- Scintigraphie de perfusion pulmonaire.
  - Pour affirmer ou réfuter le diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients présentant des symptômes d'embolie pulmonaire et pour surveiller l'évolution d'une embolie pulmonaire ;
  - Pour évaluer la fonction pulmonaire relative régionale avant des traitements qui réduisent significativement la perfusion pulmonaire tels qu'une résection pulmonaire (partielle), le suivi des transplantations pulmonaires ou pour aider à la planification de la radiothérapie ;
  - En association avec la scintigraphie de ventilation pour l'évaluation initiale et le suivi des patients atteints de maladies pulmonaires obstructives et / ou restrictives graves.
  - Pour le diagnostic et la quantification des shunts pulmonaires droite-gauche.
- Recherche de shunt hépato-pulmonaire avant radiothérapie interne sélective (radioembolisation) des tumeurs hépatiques primitives et secondaires.
- Imagerie per-opératoire pour l'assistance à la chirurgie des tumeurs occultes du sein et du poumon.

## 4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré exclusivement par des personnes autorisées (voir le paragraphe « Mises en garde générales » à la rubrique 6.6).

### Posologie

#### Adultes et personnes âgées

- Scintigraphie de perfusion pulmonaire

Chez un adulte d'environ 70 kg, l'activité recommandée à administrer par voie intraveineuse est comprise entre 40 et 150 MBq, avec une valeur moyenne de 100 MBq pour la scintigraphie de perfusion pulmonaire planaire et jusqu'à 200 MBq pour la scintigraphie de perfusion pulmonaire tomoscintigraphique (TEMP).

Chez l'adulte, le nombre moyen de particules à injecter doit être compris entre 100 000 et 300 000, sans jamais dépasser 700 000. Afin d'obtenir des images de qualité optimale, le nombre minimal de particules à administrer par examen ne doit pas être inférieur à 100 000.

Pour le calcul de la quantité de particules à administrer, voir rubrique 12.

Chez les adultes et les patients âgés atteints d'une maladie cardiovasculaire sévère, d'une hypertension pulmonaire avec insuffisance respiratoire, ou d'un shunt droite-gauche, le nombre de particules à administrer doit être diminué et compris entre 100 000 et 200 000.

#### Insuffisance rénale/insuffisance hépatique

L'activité à administrer doit être déterminée avec précaution car une exposition accrue aux radiations est possible chez les patients dont la fonction rénale/hépatique est altérée.

#### Population pédiatrique

L'utilisation chez l'enfant et l'adolescent doit être envisagée avec prudence, sur la base des besoins cliniques et après une évaluation du rapport bénéfice risque dans ce groupe de patients.

L'activité à administrer aux enfants et adolescents peut être calculée conformément aux recommandations du groupe de travail en pédiatrie (Paediatric Task Group) de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM 2016), en multipliant une activité de référence par un facteur de correction qui dépend de la masse corporelle du jeune patient (Tableau 1).

A[MBq]administrée = activité de référence X facteur de correction

L'activité de référence est de 5,6 MBq.

Chez le très jeune enfant (moins de 1 an), une activité minimale de 10 MBq est nécessaire pour obtenir des images de qualité suffisante.

#### **Facteurs de correction masse corporelle-dépendant dans la population pédiatrique, conformément au calculateur de l'EANM-2016 :**

Masse corporelle [kg]	Facteur de correction	Masse corporelle [kg]	Facteur de correction	Masse corporelle [kg]	Facteur de correction
3	<b>1</b>	22	<b>5,29</b>	42	<b>9,14</b>
4	<b>1,14</b>	24	<b>5,71</b>	44	<b>9,57</b>
6	<b>1,71</b>	26	<b>6,14</b>	46	<b>10,00</b>
8	<b>2,14</b>	28	<b>6,43</b>	48	<b>10,29</b>
10	<b>2,71</b>	30	<b>6,86</b>	50	<b>10,71</b>
12	<b>3,14</b>	32	<b>7,29</b>	52-54	<b>11,29</b>
14	<b>3,57</b>	34	<b>7,72</b>	56-58	<b>12,00</b>
16	<b>4,00</b>	36	<b>8,00</b>	60-62	<b>12,71</b>
18	<b>4,43</b>	38	<b>8,43</b>	64-66	<b>13,43</b>
20	<b>4,86</b>	40	<b>8,86</b>	68	<b>14,00</b>

Le nombre de particules doit être maintenu le plus bas possible de façon à emboliser moins de 0,1 % de la totalité des capillaires pulmonaires. Il est recommandé de calculer le nombre de particules à administrer à l'enfant ou l'adolescent conformément aux recommandations de l'EANM pour la scintigraphie pulmonaire chez l'enfant (2007) :

Masse corporelle [kg]	Nombre maximal de particules à administrer
<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

En cas de réduction sévère avérée ou suspectée du lit vasculaire pulmonaire (de plus de 50 %), le nombre de particules à administrer doit être réduit de façon proportionnelle.

Pour l'évaluation des shunts droite-gauche, le nombre de particules à administrer doit être diminué et compris entre 10 000 et 20 000.

- Recherche de shunt hépato-pulmonaire avant radiothérapie interne sélective

Chez un patient d'environ 70 kg, l'activité recommandée est de 100 MBq.

- Imagerie per-opératoire

Dans les tumeurs du sein, 10 à 20 MBq dans 0,2 ml de solution radiomarquée, suivie de l'administration de 0,2 ml de sérum physiologique pour éviter un retour du produit radiomarqué au point d'injection.

Dans les tumeurs du poumon, 50 à 110 MBq dans 0,2 ml de solution radiomarquée, suivie de l'administration de 0,2 ml de sérum physiologique pour éviter un retour du produit radiomarqué au point d'injection.

### **Mode d'administration**

Pour utilisation multidose.

Ce médicament doit être reconstitué avant administration au patient.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

#### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

Avant l'injection, la seringue doit être agitée doucement, afin d'en homogénéiser le contenu et d'éviter la formation d'agrégats de plus grande taille. Le cas échéant, ces complexes d'agrégats peuvent être dissipés au moyen d'une fine canule.

- Scintigraphie de perfusion pulmonaire

La solution marquée doit être administrée par voie intraveineuse.

Il ne faut pas aspirer de sang dans la seringue, car cela pourrait entraîner la formation de petits caillots responsables de l'obstruction d'artéries de plus gros calibre qui se traduit par des images de lacunes sur la scintigraphie (faux positifs).

Si possible, le produit ne doit pas être administré via un dispositif d'accès veineux implantable, car cela peut entraîner une mauvaise homogénéisation de la radioactivité dans l'artère pulmonaire.

Le médicament est lentement injecté par voie intraveineuse pendant une durée d'au moins 30 secondes.

Il faut veiller très attentivement à ce que le produit radioactif ne soit pas injecté dans les tissus environnants et à l'absence d'aspiration de sang dans la seringue pour éviter la formation de complexes d'agrégats de plus grande dimension.

Pendant l'injection, le patient doit être en décubitus dorsal, ou, en cas d'orthopnée, dans une position aussi allongée que possible.

- Recherche de shunt hépato-pulmonaire avant radiothérapie interne sélective  
La solution marquée doit être administrée par voie intraartérielle hépatique à l'aide d'un cathéter.

- Imagerie per-opératoire  
La solution marquée doit être administrée par voie intra-tumorale la veille de l'intervention.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

#### **Acquisition des images**

La scintigraphie pulmonaire peut commencer immédiatement après l'injection.

#### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou à l'un des composants du radiopharmaceutique marqué.
- Hypertension pulmonaire sévère.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Risque de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques**

La possibilité d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, mettant en jeu le pronostic vital ou mortelles, doit toujours être envisagée. En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté si nécessaire.

En cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment une sonde d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

##### **Justification du bénéfice/risque individuel**

Chez chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit se justifier sur la base du bénéfice attendu. L'activité administrée doit, dans tous les cas, être déterminée en limitant autant que possible la dose de radiation résultante tout en permettant d'obtenir l'information diagnostique requise.

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre des macroagrégats d'albumine humaine marqués au technétium-99m à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, d'insuffisance respiratoire, de shunt cardiaque droite-gauche suspecté ou avéré ou ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire. Dans ces cas, le technétium (<sup>99m</sup>Tc) macrosalb ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Afin de réduire le risque de microembolie cérébrale ou rénale, le technétium (<sup>99m</sup>Tc) macrosalb doit être administré par injection intraveineuse lente. Le nombre de particules doit rester aussi faible que possible. Chez l'adulte, le nombre de particules peut être réduit entre 100 000 et 200 000 particules sans altérer la qualité des images et compromettre la détection des anomalies de perfusion. Il peut y avoir une répartition hétérogène de la radioactivité lorsque le nombre de particules est inférieur à 100 000.

##### **Insuffisance rénale/insuffisance hépatique**

Chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée, le rapport bénéfice/risque doit être déterminé avec soin car une exposition accrue aux radiations est possible (voir rubrique 4.2).

##### **Population pédiatrique**

Pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir rubrique 4.2.

L'indication doit être considérée avec prudence, car la dose efficace par MBq est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique 11).

##### **Préparation du patient**

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen, afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants.

### Mises en garde spécifiques

Pulmocis contient de l'albumine humaine.

Il est fortement recommandé qu'à chaque administration de Pulmocis à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soient enregistrés de façon à établir un lien entre le patient et le lot du produit utilisé.

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale dans le procédé de fabrication.

Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmettre des agents infectieux ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Aucun cas de contamination virale par l'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne et selon des procédés établis n'a été rapporté.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Pour les précautions liées au risque environnemental, voir rubrique 6.6.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

De nombreux médicaments sont susceptibles d'affecter la biodistribution du technétium (<sup>99m</sup>Tc) macrosalb :

- Interactions pharmacologiques avec l'héparine, les bronchodilatateurs et les médicaments de chimiothérapie,
- Interactions toxicologiques avec l'héroïne, la nitrofurantoïne, le busulfan, le cyclophosphamide, la bléomycine, le méthotrexate, et le méthysergide,
- Interactions pharmaceutiques avec le sulfate de magnésium. De très volumineux complexes d'agrégats peuvent se former après traitement par macroagrégats d'albumine marqués au technétium-99m chez un patient recevant un traitement par voie intraveineuse ; ceux-ci peuvent passer dans la circulation pulmonaire.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femme en âge d'avoir des enfants

Quand l'administration d'un radiopharmaceutique est prévue chez une femme en âge d'avoir des enfants, il est important de déterminer si elle est ou non enceinte. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute quant à une éventuelle grossesse (en cas d'aménorrhée, de cycles très irréguliers, etc.), d'autres techniques n'impliquant pas l'emploi de radiations ionisantes (si elles existent) doivent être proposées à la patiente.

#### Grossesse

L'administration d'un radionucléide à une femme enceinte implique également une irradiation du fœtus. Un examen de ce type ne doit être réalisé chez une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue, si le bénéfice probable excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

#### Allaitement

Avant l'administration de radiopharmaceutiques à une mère qui allait, il est nécessaire d'envisager la possibilité de retarder l'examen après la fin de l'allaitement ou de se demander si le radiopharmaceutique choisi est le plus approprié en termes de passage de radioactivité dans le lait maternel. Si l'administration est considérée comme nécessaire, l'allaitement doit être interrompu pendant 12 heures après administration et le lait tiré doit être éliminé.

#### Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

## 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pulmocis n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8. Effets indésirables

Concernant les informations sur la sécurité relatives aux agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

L'exposition aux rayonnements ionisants peut potentiellement entraîner le développement de cancers ou d'anomalies héréditaires. La dose efficace étant de 2,2 mSv quand la radioactivité maximale recommandée est de 200 MBq, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est considérée comme faible.

Les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000, 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité telles qu'urticaire, frissons, fièvre, nausées, érythème facial et hyperhidrose ainsi que des insuffisances cardiaques et circulatoires se traduisant par des modifications de la respiration, du pouls, de la tension artérielle et des douleurs thoraciques voire un collapsus, possiblement lié à une occlusion vasculaire.

Très rare : Des réactions anaphylactoïdes graves, dont des cas de choc possiblement mortels, ont été signalées. L'apparition de ces réactions peut aussi ne pas être immédiate.

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée :

- des réactions allergiques locales au site d'injection ont été observées.
- pneumothorax, pouvant survenir lors de l'injection intratumorale au niveau pulmonaire

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## 4.9. Surdosage

Le nombre de particules injectées ne doit pas dépasser  $1,5 \times 10^6$  chez un patient adulte.

L'administration d'un très grand nombre de particules peut entraîner une occlusion vasculaire, hémodynamiquement significative. En cas de modifications notables de la respiration, du pouls et de la pression artérielle, une prise en charge respiratoire et circulatoire doit être réalisée.

En cas d'administration d'une activité excessive, la dose de radiation de technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) macrosalb délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du radionucléide de l'organisme par une diurèse forcée avec des mictions fréquentes. Il peut être utile d'estimer la dose efficace administrée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique, technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ), particules injectables, code ATC : V09EB01**

Aux concentrations chimiques utilisées pour les examens de diagnostic, le technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) macrosalb ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

#### Distribution

Après l'injection intraveineuse de technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) macrosalb, il se produit une occlusion temporaire des capillaires pulmonaires et des artéries, proportionnelle au débit sanguin pulmonaire régional instantané.

#### Fixation aux organes

La scintigraphie de perfusion repose sur l'occlusion mécanique des petits vaisseaux. Les particules de macroagrégats d'albumine ne pénètrent pas dans le parenchyme pulmonaire (interstitiel ou alvéolaire) mais restent temporairement en position occlusive dans la lumière du capillaire. Après injection intraveineuse, la plupart des macroagrégats sont retenus dans les artéries et les capillaires pulmonaires lors de leur premier passage dans les poumons. Le diamètre de la plupart des macroagrégats est compris entre 30 et 50 micromètres. L'occlusion temporaire des vaisseaux touche environ 1 capillaire sur 1 000 000 (diamètre  $< 20 \mu\text{m}$ ) et 1 artéole sur 1 000 (diamètre  $> 20 \mu\text{m}$ ), selon la distribution de la taille des particules. L'ampleur de l'occlusion régionale par microembolies est donc directement proportionnelle à la perfusion pulmonaire régionale au moment de l'examen. Les particules de taille plus importante peuvent entraîner l'occlusion de vaisseaux plus gros et ainsi causer des anomalies de la perfusion artificielles. Les modifications hémodynamiques sont directement liées à la taille des agrégats d'albumine humaine.

#### Élimination

Les macroagrégats sont éliminés des poumons par fragmentation mécanique, qui résulte des variations de pression systolique et diastolique à l'intérieur des petits vaisseaux, et par dégradation enzymatique suivie de la phagocytose par les macrophages du système réticulo-endothélial. Du fait de cette élimination, l'activité s'accumule dans le foie et les reins.

L'accumulation hépatique est extrêmement variable ; elle augmente avec le temps et peut atteindre environ 25 %.

La demi-vie d'élimination des agrégats est d'environ 7 à 20 heures dans les poumons, très variable d'un sujet à l'autre. Enfin, 30 % à 45 % de la radioactivité administrée est excrétée dans les urines dans les 24 heures.

Chez les sujets qui présentent un shunt droite-gauche, une partie des macroagrégats passe dans la circulation générale et reste bloquée dans le lit capillaire, ce qui peut donner lieu, à une microembolie, cérébrale ou rénale par exemple.

#### Insuffisance rénale/hépatique

La pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été décrite.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Il existe une corrélation entre la taille des particules et leurs effets toxiques.

Le mécanisme physiopathologique responsable de la toxicité est lié à l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Chez le chien, pour des macroagrégats dont le diamètre se situe entre 10 et 50 micromètres, les premiers signes pulmonaires de toxicité (par exemple la tachypnée) apparaissent à la dose de 20 à 25 mg/kg.

Une forte augmentation de la pression artérielle pulmonaire est constatée après injection de 20 mg de macroagrégats de diamètre inférieur à 80 micromètres, alors qu'aucune modification significative de la pression artérielle pulmonaire n'a été observée après injection de 40 mg de macroagrégats de moins de 35 micromètres de diamètre.

Pour des particules dont le diamètre atteint 150 micromètres, aucune modification de la pression artérielle pulmonaire n'est observée à des doses inférieures à 10 mg/kg, alors qu'en cas des macroagrégats plus gros (jusqu'à 300 micromètres), des modifications de la pression artérielle pulmonaire apparaissent pour des doses supérieures à 5 mg/kg.

Des doses de 20 à 50 mg/kg entraînent une mort subite par défaillance respiratoire. Un facteur de sécurité de 100 est obtenu après l'injection, chez le chien, de 14 000 particules de technétium (<sup>99m</sup>Tc) macrosalb (taille comprise entre 30 et 50 micromètres).

Des études de toxicité chronique chez le chien n'ont montré ni modification détectable dans le comportement général des animaux, ni changement pathologique important concernant les principaux organes.

La littérature ne rapporte aucun effet tératogène, mutagène ou carcinogène du produit non radiomarqué.

Ce produit n'est pas destiné à être administré de façon régulière ou continue.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Chlorure stanneux dihydraté (E 512),

Albumine humaine,

Chlorure de sodium,

Azote (E 941).

### **6.2. Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

Ce médicament ne doit pas entrer en contact avec l'air.

### **6.3. Durée de conservation**

1 an

La date de péremption est indiquée sur le conditionnement extérieur ainsi que sur chaque flacon.

Après radiomarquage : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à utiliser dans les 8 heures.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver la trousse au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et radiomarquage, voir la rubrique 6.3.

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 15 mL (verre, type I) fermé par un bouchon (caoutchouc) et scellé par une capsule (aluminium).

Présentation : Boîte de 5 flacons multidoses.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

### **Mises en garde générales**

La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et/ou autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être manipulés par l'utilisateur d'une manière qui satisfait aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Le contenu du flacon est destiné à être utilisé uniquement pour la préparation de la suspension de technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) macrosalb. Il ne doit pas être administré directement au patient sans avoir été d'abord soumis à la procédure de radiomarquage.

Pour les instructions sur la reconstitution et le radiomarquage du médicament avant l'administration, voir rubrique 12.

Si l'intégrité du flacon est compromise lors de la préparation du produit, celui-ci ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être menées de façon à minimiser le risque de contamination du produit et l'irradiation des opérateurs. Une protection appropriée est obligatoire.

Le contenu de la trousse avant marquage n'est pas radioactif. Cependant, après ajout de la solution injectable de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium, la préparation finale doit être maintenue dans un blindage approprié.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissures, etc.... Par conséquent, il faut prendre les mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### **CIS BIO INTERNATIONAL**

RN 306 - SACLAY

B.P. 32

91192 Gif-Sur-Yvette CEDEX

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 559 979 2 4 : 17,9 mg de poudre en flacon (verre) ; boîte de 5.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 juin 1997

Date de dernier renouvellement : 25 juin 2012

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2024

## 11. DOSIMETRIE

Le technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) est produit au moyen d'un générateur ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) et décroît avec l'émission de rayonnement gamma d'une énergie moyenne de 140 keV et une demi-vie de 6,02 heures au technétium ( $^{99}\text{Tc}$ ) qui, en raison de sa longue demi-vie de  $2,13 \times 10^5$  ans peut être considéré comme quasi-stable. Les données suivantes sont issues de la publication 128 de la Commission Internationale pour la Protection Radiologique pour l'administration par voie intraveineuse :

Organe	Dose absorbée par activité injectée (mGy/MBq)				
	Adultes	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Surrénales	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Surfaces osseuses	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Cerveau	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Seins	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Paroi de la vésicule biliaire	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Tractus gastro-intestinal					
Paroi de l'estomac	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Paroi de l'intestin grêle	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Paroi du côlon	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
Paroi du côlon supérieur	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014
Paroi du côlon inférieur	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095
Paroi cardiaque	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Reins	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Foie	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Poumons	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Muscles	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Œsophage	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Ovaires	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Pancréas	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Moelle osseuse	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Peau	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Rate	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testicules	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Thymus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Thyroïde	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Paroi vésicale	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Utérus	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Autres organes	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
<b>Dose efficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,011</b>	<b>0,016</b>	<b>0,023</b>	<b>0,034</b>	<b>0,063</b>

Pour un adulte de 70 kg, la dose efficace correspondant à l'administration d'une activité de 150 MBq (activité maximale recommandée pour la scintigraphie de perfusion planaire) est d'environ 1,7 mSv, et de 2,2 mSv pour 200 MBq (activité maximale recommandée pour la tomoscintigraphie).

Pour une activité administrée de 150 MBq, la dose absorbée au niveau de l'organe cible (poumons) est de 10 mGy, et celles absorbées par les organes critiques (surrénales, paroi vésicale, foie, pancréas et rate) sont de 1,0 -1,3 - 2,4 - 0,8 et 0,6 mGy respectivement.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Les prélèvements doivent être effectués dans des conditions aseptiques.

Les flacons ne doivent jamais être ouverts. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers celui-ci, à l'aide d'une seringue stérile munie d'une protection blindée appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou en utilisant un système automatique agréé.

Ne pas utiliser le produit si l'intégrité de ce flacon est compromise.

### Estimation du volume et de l'activité du pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium en fonction du nombre de particules de macrosalb et de l'activité par dose

Conformément à la rubrique 4.2, « Posologie et mode d'administration », il est nécessaire de déterminer le volume et la radioactivité de la solution de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium à ajouter à la trousse en fonction de l'activité et du nombre de particules de macroagrégats à administrer aux patients adultes ou aux enfants.

A cette fin, la procédure et les formulations suivantes doivent être prises en compte.

1. La première étape consiste à déterminer le volume de la solution de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium à ajouter pour radiomarquer les macroagrégats à l'aide de la formule de calcul suivante :

$$\text{Volume de marquage} = \frac{\text{Nombre de particules par flacon} (3 \times 10^6) \times \text{Volume à injecter}}{\text{Nombre de particules à injecter par dose}}$$

2. La deuxième étape consiste à déterminer l'activité totale à ajouter au flacon en fonction de l'activité à injecter au patient et du volume de marquage à l'aide de la formule de calcul suivante :

$$\text{Radioactivité pour le marquage} = \frac{\text{Activité à injecter} \times \text{Volume de marquage}}{\text{Volume à injecter}}$$

Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour calculer le volume et l'activité de la solution de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) à ajouter dans le flacon en fonction de l'activité et du nombre de macroagrégats à injecter.

Activité totale \ Volume total	400 MBq	800 MBq	1200 MBq	1600 MBq	2000 MBq	2400 MBq	2800 MBq	3200 MBq	3700 MBq
3 mL	10 MBq/ 0,08 mL [50 000- 100 000]	10 MBq/ 0,04 mL [25 000- 50 000]	10 MBq/ 0,026 mL [16 670- 33 330]	10 MBq/ 0,02 mL [12 500- 25 000]	10 MBq/ 0,016 mL [10 000- 20 000]	10 MBq/ 0,015 mL [8 330- 16,670]	10 MBq/ 0,01 mL [7 140- 14 290]	10 MBq/ 0,009 mL [6 250- 12 500]	10 MBq/ 0,008 mL [5 400- 10 810]
	40 MBq/ 0,3 mL [200 000- 400 000]	40 MBq / 0,15 mL [100 000- 200 000]	40 MBq/ 0,1 mL [66 670- 133 330]						
	80 MBq/ 0,3 mL [200 000- 400 000]	80 MBq/ 0,2 mL [133 330- 266 670]	80 MBq/ 0,16 mL [100 000- 200 000]	80 MBq/ 0,128 mL [80 000- 160 000]	80 MBq/ 0,12 mL [66 670- 133 330]				
	110 MBq/ 0,45 mL [275 000- 550 000]	110 MBq/ 0,286 mL [183 330- 366 670]	110 MBq/ 0,22 mL [137 500- 275 000]	110 MBq/ 0,176 mL [110 000- 220 000]	110 MBq/ 0,165 mL [91 670- 183 330]	110 MBq/ 0,11 mL [78 570- 157 140]	110 MBq/ 0,1 mL [68 750- 137 500]		
		150 MBq/ 0,39 mL [250 000- 500 000]	150 MBq/ 0,3 mL [187 500- 375 000]	150 MBq/ 0,24 mL [150 000- 300 000]	150 MBq/ 0,225 mL [125 000- 250 000]	150 MBq/ 0,15 mL [107 140- 214 290]	150 MBq/ 0,135 mL [93 750- 187 500]	150 MBq/ 0,12 mL [81 080- 162 160]	
		185 MBq/ 0,48 mL [308 330- 616 670]	185 MBq/ 0,37 mL [231 250- 462 500]	185 MBq/ 0,3 mL [185 000- 370 000]	185 MBq/ 0,27 mL [154 170- 308 330]	185 MBq/ 0,185 mL [132 140- 264 290]	185 MBq/ 0,17 mL [115 630- 231 250]	185 MBq/ 0,15 mL [100 000- 200 000]	
		200 MBq/ 0,5 mL [333 330- 666 670]	200 MBq/ 0,38 mL [250 000- 500 000]	200 MBq/ 0,3 mL [200 000- 400 000]	200 MBq/ 0,25 mL [166 670- 333 330]	200 MBq/ 0,21 mL [142 860- 285 710]	200 MBq/ 0,18 mL [125 000- 250 000]	200 MBq/ 0,16 mL [108 110- 216 220]	
	10 MBq/ 0,125 mL [50 000- 100 000]	10 MBq/ 0,06 mL [25 000- 50 000]	10 MBq/ 0,04 mL [16 670- 33 330]	10 MBq/ 0,03 mL [12 500- 25 000]	10 MBq/ 0,025 mL [10 000- 20 000]	10 MBq/ 0,02 mL [8 330- 16 670]	10 MBq/ 0,018 mL [7 140- 14 290]	10 MBq/ 0,015 mL [6 250- 12 500]	10 MBq/ 0,013 mL [5 400- 10 810]
	40 MBq/ 0,5 mL [200 000- 400 000]	40 MBq/ 0,25 mL [100 000- 200 000]	40 MBq/ 0,17 mL [66 670- 133 330]						
5 mL	80 MBq/ 0,5 mL [200 000- 400 000]	80 MBq/ 0,33 mL [133 330- 266 670]	80 MBq/ 0,25 mL [100 000- 200 000]	80 MBq/ 0,2 mL [80 000- 160 000]	80 MBq/ 0,17 mL [66 670- 133 330]				
	110 MBq/ 0,68 mL [275 000- 550 000]	110 MBq/ 0,45 mL [183 330- 366 670]	110 MBq/ 0,34 mL [137 500- 275 000]	110 MBq/ 0,275 mL [110 000- 220 000]	110 MBq/ 0,23 mL [91 670- 183 330]	110 MBq/ 0,19 mL [78 570- 157 140]	110 MBq/ 0,17 mL [68 750- 137 500]		
		150 MBq/ 0,62 mL [250 000- 500 000]	150 MBq/ 0,47 mL [187 500- 375 000]	150 MBq/ 0,375 mL [150 000- 300 000]	150 MBq/ 0,31 mL [125 000- 250 000]	150 MBq/ 0,26 mL [107 140- 214 290]	150 MBq/ 0,23 mL [93 750- 187 500]	150 MBq/ 0,2 mL [81 080- 162 160]	
		185 MBq/ 0,77 mL [308 330- 616 670]	185 MBq/ 0,57 mL [231 250- 462 500]	185 MBq/ 0,46 mL [185 000- 370 000]	185 MBq/ 0,38 mL [154 170- 308 330]	185 MBq/ 0,33 mL [132 140- 264 290]	185 MBq/ 0,29 mL [115 630- 231 250]	185 MBq/ 0,25 mL [100 000- 200 000]	
		200 MBq/ 0,83 mL [333 330- 666 670]	200 MBq/ 0,62 mL [250 000- 500 000]	200 MBq/ 0,5 mL [200 000- 400 000]	200 MBq/ 0,42 mL [166 670- 333 330]	200 MBq/ 0,36 mL [142 860- 285 710]	200 MBq/ 0,31 mL [125 000- 250 000]	200 MBq/ 0,27 mL [108 110- 216 220]	

(suite)

Activité totale \ Volume total	400 MBq	800 MBq	1200 MBq	1600 MBq	2000 MBq	2400 MBq	2800 MBq	3200 MBq	3700 MBq
<b>7 mL</b>	10 MBq/ 0,175 mL [50 000- 100 000]	10 MBq/ 0,08 mL [25 000- 50 000]	10 MBq/ 0,058 mL [16 670- 33 330]	10 MBq/ 0,04 mL [12 500- 25 000]	10 MBq/ 0,035 mL [10,000- 20,000]	10 MBq/ 0,03 mL [8,330- 16,670]	10 MBq/ 0,025mL [7,140- 14,290]	10 MBq/ 0,02 mL [6,250- 12,500]	10 MBq/ 0,019 mL [5,400- 10,810]
	40 MBq/ 0,7 mL [200 000- 400 000]	40 MBq/ 0,35 mL [100 000- 200 000]	40 MBq/ 0,23 mL [66,670- 133,330]						
	80 MBq/ 0,7 mL [200 000- 400 000]	80 MBq/ 0,47 mL [133 330- 266,670]	80 MBq/ 0,35 mL [100 000- 200 000]	80 MBq/ 0,28 mL [80 000- 160 000]	80 MBq/ 0,12 mL [66 670- 133 330]				
	110 MBq/ 0,96 mL [275 000- 550 000]	110 MBq/ 0,64 mL [183 330- 366 670]	110 MBq/ 0,48 mL [137 500- 275 000]	110 MBq/ 0,385 mL [110,000- 220,000]	110 MBq/ 0,32 mL [91 670- 183 330]	110 MBq/ 0,275mL [78 570- 157 140]	110 MBq/ 0,24 mL [68 750- 137 500]		
	150 MBq/ 0,87 mL [250 000- 500 000]	150 MBq/ 0,65 mL [187 500- 375 000]	150 MBq/ 0,525 mL [150 000- 300 000]	150 MBq/ 0,44 mL [125 000- 250 000]	150 MBq/ 0,375 mL [107 140- 214 290]	150 MBq/ 0,33 mL [93 750- 187 500]	150 MBq/ 0,28 mL [81 080- 162 160]		
	185 MBq/ 1,08 mL [308 330- 616 670]	185 MBq/ 0,81 mL [231 250- 462 500]	185 MBq/ 0,65 mL [185 000- 370 000]	185 MBq/ 0,54 mL [154 170- 308 330]	185 MBq/ 0,46 mL [132 140- 264,290]	185 MBq/ 0,40 mL [115 630- 231 250]	185 MBq/ 0,35 mL [100 000- 200 000]		
	200 MBq/ 1,16 mL [333 330- 666,670]	200 MBq/ 0,87 mL [250 000- 500 000]	200MBq/ 0,7 mL [200 000- 400 000]	200 MBq/ 0,58 mL [166 670- 333 330]	200 MBq/ 0,5 mL [142 860- 285 710]	200 MBq/ 0,43 mL [125 000- 250 000]	200 MBq/ 0,38 mL [108 110- 216 220]		
<b>10 mL</b>	10 MBq/ 0,25 mL [50 000- 100 000]	10 MBq/ 0,125 mL [25 000- 50 000]	10 MBq/ 0,08 mL [16 670- 33 330]	10 MBq/ 0,06 mL [12 500- 25 000]	10 MBq/ 0,05 mL [10 000- 20 000]	10 MBq/ 0,04 mL [8 330- 16 670]	10 MBq/ 0,035 mL [7 140- 14 290]	10 MBq/ 0,03 mL [6,250- 12,500]	10 MBq/ 0,027 mL [5 400- 10 810]
	40 MBq/1 mL [200 000- 400 000]	40 MBq/0,5 mL [100 000- 200 000]	40 MBq/ 0,33 mL [66 670- 133 330]						
	80 MBq/1 mL [200 000- 400 000]	80 MBq/ 0,66 mL [133 330- 266 670]	80 MBq/ 0,5 mL [100 000- 200 000]	80 MBq/ 0,4 mL [80 000- 160 000]	80 MBq/ 0,33 mL [66 670- 133 330]				
	110 MBq/ 1,37 mL [275 000- 550 000]	110 MBq/ 0,92 mL [183 330- 366,670]	110 MBq/ 0,68 mL [137,500- 275,000]	110 MBq/ 0,55 mL [110,000- 220,000]	110 MBq/ 0,46 mL [91,670- 183,330]	110 MBq/ 0,39 mL [78,570- 157,140]	110 MBq/ 0,34 mL [68,750- 137,500]		
	150 MBq/ 1,25 mL [250 000- 500 000]	150 MBq/ 0,93 mL [187 500- 375 000]	150 MBq/ 0,75 mL [150 000- 300 000]	150 MBq/ 0,62 mL [125 000- 250 000]	150 MBq/ 0,53 mL [107 140- 214 290]	150 MBq/ 0,46 mL [93 750- 187 500]	150 MBq/ 0,4 mL [81 080- 162 160]		
	185 MBq/ 1,54 mL [308 330- 616 670]	185 MBq/ 1,15 mL [231 250- 462 500]	185 MBq/ 0,93 mL [185 000- 370 000]	185 MBq/ 0,77 mL [154 170- 308 330]	185 MBq/ 0,66 mL [132 140- 264 290]	185 MBq/ 0,58 mL [115 630- 231 250]	185 MBq/ 0,5 mL [100 000- 200 000]		
	200 MBq/ 1,66 mL [333 330- 666 670]	200 MBq/ 1,25 mL [250 000- 500 000]	200 MBq/ 1 mL [200 000- 400 000]	200 MBq/ 0,83 mL [166 670- 333 330]	200MBq/ 0,71 mL [142 860- 285 710]	200 MBq/ 0,62 mL [125 000- 250 000]	200 MBq/ 0,54 mL [108 110- 216 220]		

3. Il est nécessaire de calculer l'activité en tenant compte de la décroissance du technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) entre le moment du marquage et le moment de l'injection. La décroissance du technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) est présentée dans le tableau ci-dessous.

**TABLEAU DE DECROISSANCE Technétium-99m (Période : 6,02 heures)**

## Méthode de préparation

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

La solution injectable de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium doit être conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

- Sortez un flacon de la trousse et placez-le dans un blindage en plomb approprié.  
A l'aide d'une seringue hypodermique, introduire, à travers le bouchon, 3 à 10 mL de solution de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium, l'activité utilisée variant en fonction du volume utilisé de 400 MBq à 3 700 MBq.
  - Ne pas utiliser d'aiguille de mise à l'air, le mélange lyophilisé étant sous atmosphère d'azote.** Après introduction du volume requis de pertechnétate ( $^{99m}\text{Tc}$ ) de sodium, prélever, sans enlever l'aiguille du bouchon, un volume équivalent d'azote afin de supprimer la surpression dans le flacon.

Agiter pendant 2 minutes et attendre 15 minutes avant utilisation.

Après radiomarquage, la solution de technétium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) macrosalb obtenue est une suspension homogène blanchâtre, qui peut se séparer en position verticale, de pH compris entre 5,0 et 7,0. Avant utilisation, l'homogénéité de la suspension, son pH et son activité doivent être vérifiés.

**Le flacon doit être agité avant chaque prélèvement afin d'homogénéiser la suspension.**

La seringue doit être agitée juste avant l'injection afin d'en homogénéiser le contenu.

### **Contrôle qualité**

La qualité du marquage (pureté radiochimique) peut être contrôlée selon la méthode suivante :

#### **Méthode**

Mesure de la radioactivité non filtrable.

#### **Matériel**

- Filtre membrane en polycarbonate, diamètre 13 à 25 mm, épaisseur 10 µm et pores circulaires de 3 µm de diamètre.
- Solution de chlorure de sodium à 0,9%.
- Divers : Seringues, aiguilles, flacons en verre de 15 mL, appareil de comptage approprié.

#### **Protocole**

1. Ajuster la membrane sur un support adapté.
2. Mettre 0,2 mL de suspension à injecter sur la membrane, filtrer et mesurer la radioactivité de la membrane = Activité 1.
3. Rincer la membrane avec 20 mL de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) et recueillir le filtrat dans un flacon pour élimination.
4. Mesurer la radioactivité restante sur la membrane : Activité 2.
5. Calculs :

Calculer le pourcentage de macroagrégats d'albumine humaine marqués au ( $^{99m}\text{Tc}$ ) comme suit :

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

La radioactivité restant sur la membrane ne doit pas être inférieure à 90% de la radioactivité totale de la solution à injecter.

**Les étiquettes détachables prévues à l'article R.5121-184 permettent d'assurer la traçabilité du médicament jusqu'à l'administration aux patients.**

Un jeu de 3 étiquettes détachables par patient est prévu dans la boîte de PULMOCIS.

Un jeu doit correspondre à un patient.

Un bordereau de délivrance doit être élaboré par la personne en charge de la délivrance. Ce bordereau est défini à l'article R.5121-187 et R.5121-188 du Code de la Santé Publique et doit porter les mentions suivantes :

- Le nom du prescripteur et le service auquel il appartient ;
- Les noms, prénoms et date de naissance du patient auquel le médicament est destiné ;
- Les informations figurant sur l'étiquette détachable du conditionnement extérieur ;
- La date de délivrance ;
- Les quantités délivrées.

La personne en charge de la délivrance doit coller sur le bordereau de délivrance l'une des trois étiquettes détachables prévues par patient et contenues dans la boîte de PULMOCIS.

Au sein du service, la personne administrant le médicament doit compléter le bordereau en y portant les informations suivantes :

- Les noms, prénoms et date de naissance du patient ;
- La date d'administration ;
- La dose administrée.

**La personne administrant le médicament doit détacher les deux étiquettes restantes :**

- l'une sera apposée sur le bordereau de délivrance ;
- l'autre sera apposée dans le dossier patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Liste I

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du Code de la santé publique.