

FACHINFORMATION**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

PULMOCIS 2 mg Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Macrosalb.

Die Anzahl der Makroaggregate pro Durchstechflasche liegt zwischen 2×10^6 und 4×10^6 . In dem markierten Arzneimittel ist die Partikelgrößenverteilung wie folgt: mehr als 95 % der Partikel haben eine Größe zwischen 10 und 100 Mikrometer.

Hergestellt aus Humanserumalbumin von humanen Spendern.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält vor Zugabe der Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Injektionslösung 3,5 mg Natrium.

Das Radionuklid ist nicht Bestandteil des Kits.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel.
Weißes Lyophilisat.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Nach Rekonstitution und Radiomarkierung mit einer Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Lösung ist die zubereitete Injektionssuspension von Technetium(^{99m}Tc)-Albumin-Makroaggregaten angezeigt

bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen für:

- Lungenperfusionsszintigraphie
 - Zur Diagnostik und zum Ausschluss einer Lungenembolie bei Patienten mit Symptomen einer Lungenembolie und zur Überwachung der Entwicklung einer Lungenembolie.
 - Für therapiebegleitende Untersuchung, welche eine signifikante Verringerung der regionalen Lungenperfusion hervorrufen können, wie präoperative Untersuchung der lokalen Lungenperfusion vor Lungen(teil)resektion, präoperative Untersuchung und Verlaufskontrolle bei Lungentransplantation sowie prätherapeutische Untersuchungen zur Unterstützung der Strahlentherapieplanung.
 - In Kombination mit Ventilationsszintigrafie zur initialen Evaluierung und Verlaufskontrolle von Patienten mit schweren obstruktiven und/oder restriktiven Lungenerkrankungen.
 - Diagnose und Quantifizierung des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts.
- Radionuklidvenographie
 - Als Alternative zur Ultraschall-Doppler-Untersuchung, für die Radionuklidvenographie der unteren Gliedmaßen in Kombination mit einer Lungenperfusionsszintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf sowohl tiefe Beinvenenthrombose als auch Lungenembolie.

bei Erwachsenen für:

- Untersuchung von Perfusion und Shunt-Fraktion vor intraarterieller Chemoembolisation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf ausschließlich von autorisiertem Personal verabreicht werden (siehe Abschnitt „Allgemeine Warnhinweise“ in Abschnitt 6.6).

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene, intravenös verabreichte Aktivität liegt bei Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht zwischen 40 und 150 MBq, im Mittel 100 MBq, für die planare Lungenperfusionsszintigraphie und bis zu 200 MBq für die SPECT Lungenperfusionsszintigraphie.

Der Anwender muss die nationalen Dosisreferenzwerte beachten. Jede Abweichung von diesen Werten sollte begründet sein.

Die durchschnittlich empfohlene Partikelzahl sollte beim Erwachsenen im Bereich zwischen 100 000 und 300 000 liegen. Die maximale Partikelzahl von 700.000 pro Anwendung darf nicht überschritten werden. Die minimale Anzahl der Partikel pro verabreichter Dosis sollte bei 100.000 liegen, um eine optimale Bildqualität zu erhalten.

Zur Berechnung der zu verabreichenden Menge an Partikeln siehe Abschnitt 12.

Für Erwachsene und ältere Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen, mit pulmonaler Hypertonie und begleitender respiratorischer Insuffizienz oder bei Patienten mit Rechts-Links-Shunt ist die Anzahl der Partikel auf 100.000 – 200.000 zu reduzieren.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Die anzuwendende Aktivität ist sorgfältig abzuwägen, da es bei diesen Patienten zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen kann.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist anhand der klinischen Erfordernisse und der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in dieser Patientengruppe sorgfältig abzuwägen.

Die Paediatric Task Group der EANM (2016) empfiehlt, die bei Kindern und Jugendlichen anzuwendende Aktivität entsprechend dem Körpergewicht gemäß Tabelle 1 zu berechnen.

Die Kindern und Jugendlichen zu verabreichende Aktivität kann durch Multiplikation einer Baseline-Aktivität (für Berechnungszwecke) mit den gewichtsabhängigen, in der nachstehenden Tabelle angegebenen Faktoren berechnet werden.

$$\text{verabreichte A[MBq]} = \text{Baseline-Aktivität} \times \text{Faktor}$$

Die Baseline-Aktivität beträgt 5,6 MBq. Bei sehr kleinen Kindern (bis zu 6 kg Körpergewicht) ist eine Mindestaktivität von 10 MBq notwendig, um Aufnahmen ausreichender Qualität zu erzielen.

Tabelle 1: Gewichtsabhängige Korrekturfaktoren bei Kindern und Jugendlichen gemäß der Dosierungskarte der EANM von 2016:

Gewicht [kg]	Faktor	Gewicht [kg]	Faktor	Gewicht [kg]	Faktor
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

Die Anzahl der Partikel sollte so gering wie möglich gehalten werden, um nicht mehr als 0,1 % der gesamten Kapillargefäße der Lunge zu embolisieren. Es wird empfohlen, die Anzahl der Kindern und Jugendlichen zu verabreichenden Partikel gemäß den Empfehlungen der Richtlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM) für Lungenszintigrafie bei Kindern (2007) zu berechnen:

Gewicht [kg]	Maximale zu verabreichende Partikelzahl
< 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

Bei bekanntem oder vermutetem schwerem Rückgang des pulmonalen Gefäßbettes (mehr als 50 %) sollte die Anzahl der zu verabreichenden Partikel proportional reduziert werden.

Zu Evaluierung von Rechts-Links-Shunts sollte die Anzahl der zu verabreichenden Partikel auf 10.000–20.000 reduziert werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung nach Radiomarkierung mit Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Lösung.

Hinweise zur Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Vorsichtsmaßnahmen, die vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels zu treffen sind

Der Inhalt der Spritze muss vor der Injektion noch einmal vorsichtig geschwenkt werden, um eine gleichmäßige Verteilung der Partikel zu erzielen und um die Bildung größerer Aggregate zu vermeiden. Es sollte eine dünne Kanüle verwendet werden, um vorhandene Aggregatkomplexe aufzulösen.

Aus demselben Grund sollte in der Spritze niemals Blut aufgezogen werden, da dies zur Bildung kleiner Gerinnsel führt, die bei der Szintigrafie aufgrund des Verschlusses der größeren Arteriolen als falsch positive Defekte dargestellt werden. Das Arzneimittel sollte nach Möglichkeit nicht über einen zentral liegenden venösen Zugang injiziert werden, da dies eine unzureichende Durchmischung der Radioaktivität in der Pulmonalarterie zur Folge haben kann.

Nachdem der Patient gehustet und mehrfach tief durchgeatmet hat, wird das Arzneimittel langsam während 3 bis 5 respiratorischer Zyklen bzw. über mindestens 30 Sekunden intravenös injiziert. Hierbei ist streng darauf zu achten, dass das radioaktive Arzneimittel nicht in das umgebende Gewebe gelangt und kein Blut aspiriert wird, da sonst das Risiko besteht, dass sich größere Aggregatkomplexe bilden. Der Patient soll während der Injektion auf dem Rücken liegen oder bei Patienten mit Orthopnoe so nahe wie möglich an diese Position herankommen. Die Lungenuntersuchung kann sofort nach der Injektion beginnen.

Wenn eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie durchgeführt wird, ist es ratsam, die Injektion in der gleichen Position vorzunehmen, in der auch die Inhalation des radioaktiven Edelgases oder der Aerosole erfolgte, d. h. vorzugsweise im Sitzen, wobei diese Position mindestens 5 Minuten vorher eingenommen werden soll. Hierdurch wird bei zeitversetzter Untersuchung von Ventilation und Perfusion und infolge der besseren Belüftung der Lunge im Sitzen das Risiko falsch positiver Befunde vermieden.

Zur Vorbereitung der Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildaufnahme

Die Bildgebung der Lunge kann unmittelbar nach der Injektion beginnen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des markierten Produktes.
- Schwere pulmonale Hypertonie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potential für Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktische Reaktionen

Die Möglichkeit einer Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich schwerer, lebensbedrohlicher oder tödlicher anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen, ist immer zu bedenken. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder anaphylaktischen Reaktionen muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen werden. Falls erforderlich, ist eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Um sofortige Notfallmaßnahmen ergreifen zu können, müssen die erforderlichen Arzneimittel sowie die entsprechende Notfallausrüstung (z. B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein. Die zu verabreichende Aktivität darf nicht höher bemessen werden, als für den Erhalt der diagnostischen Information erforderlich ist.

Besondere Vorsicht ist erforderlich bei der Verabreichung der Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb-Suspension an Patienten mit pulmonaler Hypertonie, respiratorischer Insuffizienz, möglichem oder bekanntem kardialen Rechts-Links-Shunt oder Patienten mit Lungentransplantation. In diesen Fällen darf Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Analyse angewendet werden.

Zur Minimierung des Risikos einer Mikroembolie im Hirn- und Nierenkreislauf sollte die Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb-Suspension durch langsame intravenöse Injektion verabreicht werden. Die Anzahl der Partikel ist so niedrig wie möglich zu halten. Bei Erwachsenen kann die Anzahl der Partikel auf 100.000 bis 200.000 Partikel reduziert werden, ohne dass die Bildqualität beim Nachweis von Perfusionsdefekten hierunter leidet. Eine inhomogene Verteilung der Radioaktivität kann auftreten, wenn die Anzahl der Partikel unter 100.000 liegt.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da es zu einer erhöhten Strahlenbelastung kommen kann (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Da die effektive Dosis pro MBq höher ist als bei Erwachsenen, ist eine besonders sorgfältige Indikationsstellung erforderlich (siehe Abschnitt 11).

Patientenvorbereitung

Patienten sollten vor der Untersuchung gut hydriert sein und aufgefordert werden, in den ersten Stunden nach der Untersuchung so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenexposition zu vermindern.

Eine Schilddrüsenblockade vor Applikation der Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb-Injektionssuspension kann dazu beitragen, die Strahlenbelastung der Schilddrüse zu verringern, indem sie die Schilddrüsenaufnahme von Technetium(^{99m}Tc)pertechnetat reduziert, das durch den Stoffwechsel in geringeren Mengen entsteht.

Nach dem Verfahren

In den ersten 12 Stunden nach der Injektion sollte enger Kontakt mit Säuglingen und schwangeren Frauen eingeschränkt werden.

Spezielle Warnhinweise

PULMOCIS enthält Albumin vom Menschen.

Bei jeder Verabreichung von PULMOCIS müssen der Name des Patienten und die Chargennummer des Produkts erfasst werden, um die Rückverfolgbarkeit zwischen Patient und der verwendeten Charge zu gewährleisten.

Wenn Arzneimittel aus humanem Blut oder Plasma hergestellt werden, werden bestimmte Maßnahmen getroffen, um einer Infektionsübertragung auf den Patienten vorzubeugen. Diese beinhalten eine sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasma-Spender, die Prüfung jeder Spende und jedes Plasma-Pools auf spezifische Infektionsmarker und die Anwendung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit einer Übertragung von infektiösen Krankheitserregern nicht vollständig ausgeschlossen werden, wenn aus Blut oder Plasma hergestellte Arzneimittel appliziert werden.

Dies betrifft genauso jeden unbekannten oder neu entstehenden Virus oder andere Erreger.

Es existieren keine Berichte von Virusübertragungen mit Albumin, das nach den Spezifikationen des Europäischen Arzneibuchs durch etablierte Prozesse hergestellt wurde.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einige Arzneimittel bewirken Veränderungen in der biologischen Verteilung von Technetium (^{99m}Tc)-Macrosalb.

- Pharmakologische Wechselwirkungen werden durch chemotherapeutische Wirkstoffe, Heparin und Bronchodilatatoren ausgelöst.
- Toxikologische Wechselwirkungen können durch Heroin, Nitrofurantoin, Busulfan, Cyclophosphamid, Bleomycin, Methotrexat und Methysergid ausgelöst werden.
- Pharmazeutische Wechselwirkungen können durch Magnesiumsulfat ausgelöst werden. Bei Patienten, die eine intravenöse Therapie mit Magnesiumsulfat erhalten, können sich nach einer Anwendung von Albumin-Makroaggregaten, die mit ^{99m}Technetium markiert sind, höchst voluminöse Aggregatkomplexe bilden und in den Lungenkreislauf gelangen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Falls die Verabreichung radioaktiver Arzneimittel an Frauen in gebärfähigem Alter erforderlich ist, ist es wichtig festzustellen, ob diese Frau schwanger ist oder nicht. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation muss als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Bestehen Zweifel hinsichtlich einer möglichen Schwangerschaft (falls eine Regelblutung ausgeblieben ist, falls die Regelblutungen sehr unregelmäßig sind usw.), müssen der Patientin immer alternative Untersuchungsmethoden angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird (sofern es diese gibt).

Schwangerschaft

Radionukliduntersuchungen an schwangeren Frauen beinhalten auch eine Strahlenexposition des Fötus. Daher dürfen während der Schwangerschaft nur zwingend erforderliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der erwartete Nutzen weit größer ist als das von Mutter und ungeborenem Kind eingegangene Risiko.

Stillzeit

Bevor ein radioaktives Arzneimittel bei einer stillenden Mutter angewendet wird, sollte überlegt werden, ob die Untersuchung bis zum Ende der Stillzeit verschoben werden kann und ob das am besten geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde unter Berücksichtigung der Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch.

In den Fällen, bei denen die Anwendung eines radioaktiven Arzneimittels unverzichtbar ist, muss das Stillen für mindestens 12 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Muttermilch verworfen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

PULMOCIS hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Sicherheitsinformationen hinsichtlich übertragbarer Erreger, siehe Abschnitt 4.4.

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann Krebs und potenzielle Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis bei Gabe der maximalen empfohlenen Aktivität von 200 MBq bei 2,2 mSv liegt, sind diese unerwünschten Wirkungen mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind definiert wie folgt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Urtikaria, Schüttelfrost, Starre, Fieber, Übelkeit, Gesichtsrötung und Schwitzen sowie Beeinträchtigungen der Herz-Kreislauf-Funktion in Form von Veränderungen von Atmung, Puls und Blutdruck, Schmerzen im Brustkorb und Kollaps, der mit der Gefäßblockade verbunden sein kann.

Sehr selten: Es wurden schwere anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Schock, mit potenziell tödlichem Ausgang, gemeldet. Diese Reaktionen können auch mit Verzögerung auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit nicht bekannt: Lokale allergische Reaktionen an der Injektionsstelle wurden beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3 D-53175 Bonn Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Anzahl von MAA-Partikeln pro erwachsenem Patienten darf 700.000 nicht übersteigen.

Eine Gabe einer sehr großen Zahl von Partikeln kann zu einer hämodynamisch signifikanten Gefäßblockade führen. Bei ausgeprägten Veränderungen von Atmung, Puls und Blutdruck sind atmungs- und kreislaufstabilisierende Maßnahmen zu ergreifen.

Bei Verabreichung einer Überdosis Radioaktivität sollte die vom Patienten absorbierte Dosis Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb nach Möglichkeit durch Verstärkung der Elimination des Radionuklids aus dem Körper durch häufige Miktion oder durch forcierte Diurese verringert werden. Eine Schätzung der effektiven angewendeten Dosis kann hilfreich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, (^{99m}Tc)Technetium, Partikel zur Injektion
ATC-Code: V09E B 01

Bei den für diagnostische Untersuchungen empfohlenen chemischen Konzentrationen scheint Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb keine pharmakodynamische Aktivität zu besitzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion von Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb kommt es zu einem zeitlich begrenzten Verschluss von Lungenkapillaren und Arteriolen, welcher proportional der momentanen regionalen Lungendurchblutung ist.

Aufnahme in die Organe

Das Prinzip der Perfusions-Szintigraphie ist die Kapillarblockade. Die Albumin-Makroaggregat-Partikel dringen nicht ins (interstitielle oder alveoläre) Lungenparenchym ein, sondern bleiben in einer temporären okklusiven Position im Lumen der Kapillare. Nach intravenöser Injektion werden die meisten der Macrosalb-Aggregate bei der ersten Lungenpassage in den Arteriolen und Kapillaren der Lunge zurückgehalten. Über 95% der Makroaggregate haben einen Durchmesser zwischen 10 - 100 Mikrometer, mindestens 60 % messen 30 - 50 Mikrometer. In Abhängigkeit von der Partikelgrößenverteilung wird etwa jede 1 000 000. Kapillare (Durchmesser < 20 Mikrometer) bzw. jede 1 000. Arteriole (Durchmesser > 20 Mikrometer) vorübergehend verschlossen. Das Ausmaß der regionalen Mikroembolisierung ist dabei direkt proportional der momentanen regionalen Lungenperfusion. Größere Partikel können zu einem Verschluss größerer Gefäße führen und damit Ursache artifizieller Durchblutungsstörungen sein. Hämodynamische Veränderungen stehen in direktem Zusammenhang mit der Partikelgröße der Macrosalb-Aggregate.

Elimination

Die Eliminierung der Makroaggregat-Partikel aus der Lunge erfolgt durch mechanische Fragmentierung durch die systolisch-diastolischen Druckimpulse innerhalb der Kapillare und enzymatischen Abbau mit anschließender Phagozytose durch die Makrophagen des Retikuloendothelialen Systems. Im Rahmen der Elimination kommt es zu einer Aktivitätsanreicherung in der Leber und den Nieren. Die Leberanreicherung ist hoch variabel; steigt mit der Zeit an und kann etwa 25 % erreichen. Hinsichtlich der Elimination aus der Lunge bestehen große interindividuelle Unterschiede. Die Partikel werden aus der Lunge mit einer mittleren biologischen Halbwertzeit von ca. 7 - 20 Stunden eliminiert. 30 - 45 % der injizierten Radioaktivität werden innerhalb von 24 Stunden mit dem Urin ausgeschieden.

Liegt ein Rechts-Links-Shunt vor, gelangt ein Teil der Makroaggregate in den großen Kreislauf und wird dort im Kapillarbett abgefangen. In diesem Falle ist beispielsweise eine zerebrale oder renale Mikroembolisierung möglich.

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurde nicht beschrieben.

5.3 Prälklinische Daten zur Sicherheit

Es besteht eine Korrelation zwischen der Größe der Partikel und ihren toxischen Wirkungen.

Es wurde nachgewiesen, dass der für die Toxizität verantwortliche pathophysiologische Mechanismus der Anstieg des Lungenblutdrucks ist.

Bei Partikeln mit einem Durchmesser von 10 bis 50 Mikrometer treten die ersten Toxizitätsanzeichen in der Lunge bei Hunden (z. B. Tachypnoe) nach der Injektion von 20 bis 25 mg pro kg Körpergewicht auf.

Ein starker Anstieg des Lungenblutdrucks ist festzustellen, wenn 20 mg Macrosalb-Partikel mit einer Größe von weniger als 80 Mikrometer injiziert werden, während bei 40 mg Macrosalb-Partikeln unter 35 Mikrometer keine signifikanten Blutdruckveränderungen zu verzeichnen sind.

Bei einer Macrosalb-Suspension bis zu einem Durchmesser von 150 Mikrometer treten unter 10 mg/kg keine Blutdruckveränderungen auf, während bei Suspensionen mit größerem Durchmesser (bis zu 300 Mikrometer) typische Blutdruckveränderungen in der Lungenarterie auftreten, wenn die Dosen 5 mg/kg übersteigen.

Dosen von 20–50 mg/kg können wegen Versagen der Atmung zum plötzlichen Tod führen. Nach Injektion von 14.000 Partikeln Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb (Größe: 30–50 Mikrometer) bei Hunden wurde ein Sicherheitsfaktor von 100 festgelegt.

Die bei Hunden durchgeführten Toxizitätsuntersuchungen bei wiederholter Gabe zeigen keine nachweisbaren Veränderungen des Allgemeinverhaltens der Tiere.

Pathologische Veränderungen der wichtigsten Organe wurden nicht festgestellt.

Die Literatur enthält keine Hinweise auf teratogene, mutagene oder karzinogene Wirkungen des unmarkierten Produkts.

Dieses Arzneimittel ist nicht für die regelmäßige oder kontinuierliche Anwendung bestimmt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zinn(II)-chlorid-Dihydrat (E 512)

Albumin vom Menschen

Natriumchlorid

Natriumcaprylat.

Unter Stickstoffatmosphäre (E 941)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Arzneimittel darf nicht mit Luft in Kontakt kommen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr.

Das Verfalldatum ist auf dem Ummkarton und auf jeder Durchstechflasche angegeben.

Nach der Radiomarkierung: nicht über 25°C lagern und innerhalb von 8 Stunden verwenden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Suspension wurde für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Suspension sofort verwendet werden, es sei denn, die Vorgehensweise bei der radioaktiven Markierung/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die Suspension nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Kit im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Lagerungsbedingungen nach radioaktiver Markierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung der Technetium(^{99m}Tc) Macrosalb-Suspension muss in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas nach Ph. Eur. Typ I, verschlossen mit einem Gummistopfen aus Chlorbutyl-Kautschuk und einer Aluminiumkappe.

Packungsgröße: 5 Mehrdosen-Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Die Entgegennahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen Bestimmungen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radiopharmaka sind in einer Art und Weise zuzubereiten, welche die Anforderungen in Bezug auf Strahlenschutz und pharmazeutische Voraussetzungen erfüllen. Entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zur Einhaltung steriler Bedingungen sind zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist ausschließlich zur Anwendung für die Zubereitung von Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb vorgesehen und darf ohne vorherige vorschriftsmäßige Zubereitung nicht direkt Patienten verabreicht werden.

Für Anweisungen zur Rekonstitution und radioaktiven Markierung des Arzneimittels vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 12.

Wenn die Unversehrtheit der Durchstechflasche zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung des Arzneimittels beeinträchtigt ist, darf es nicht verwendet werden.

Die Verabreichung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition der Anwender so gering wie möglich bleibt. Eine geeignete Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Der Inhalt des Kits ist vor der Zubereitung nicht radioaktiv. Nach der Markierung mit Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Injektionslösung muss eine ausreichende Abschirmung der endgültigen Zubereitung gewährleistet sein.

Die Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln setzt andere Personen einem Risiko durch externe Strahlung oder Kontamination durch Verschütten oder Urin, Erbrochenes usw. aus. Daher müssen Strahlenschutzmaßnahmen gemäß den nationalen Bestimmungen eingehalten werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Curium Germany GmbH
Member of Curium group
Alt-Moabit 91d
D-10559 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

6812034.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wird mittels eines ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-Radionuklidgenerators hergestellt und zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit einer mittleren Energie von 140 keV und einer Halbwertszeit von 6,02 Stunden zu Technetium (^{99}Tc), das aufgrund seiner langen Halbwertszeit von $2,13 \times 10^5$ Jahren als quasi stabil angesehen werden kann.

Strahlenexposition

Die Daten zur Strahlenexposition stammen aus der Publikation ICRP 80, (Halbwertszeit ^{99m}Tc 6,02 h).

Tabelle 2

Organ	Absorbierte Dosis Technetium(^{99m}Tc)-Macrosalb-Aggregate pro applizierter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsener	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Blase	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Knochenoberfläche	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Gehirn	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Brustdrüse	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,02
Gallenblase	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Magen-Darm-Trakt					
Magen	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Dünndarm	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Dickdarm	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
oberer Dickdarm	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014
unterer Dickdarm	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095
Herz	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Nieren	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Leber	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Lunge	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Muskeln	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Speiseröhre	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Ovarien	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Pankreas	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Rotes Knochenmark	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Haut	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Milz	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testes	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Thymus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Schilddrüse	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Uterus	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Sonstige Gewebe	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Effektive Dosis pro verabreichter Aktivität (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

Die effektive Dosis beträgt beim Erwachsenen bei einer verabreichten Aktivität von 150 MBq (maximale empfohlene Dosis für die planare Szintigraphie) ca. 1,7 mSv und 2,2 mSv für 200 MBq (maximal empfohlene Dosis für die SPECT-Szintigraphie).

Die absorbierte Dosis im Zielorgan Lunge beträgt bei einer verabreichten Aktivität von 150 MBq dabei ca. 10 mGy und in den kritischen Organen Nebenniere, Blasenwand, Leber, Pankreas und Milz 1,0, 1,3, 2,4, 0,8 und 0,6 mGy.

Für eine verabreichte Dosis von 200 MBq beträgt die verabreichte Dosis im Zielorgan Lunge ca. 13 mGy und in den kritischen Organen Nebenniere, Blasenwand, Leber, Pankreas und Milz: 1,4, 1,7, 3,2, 1,1 und 0,8 mGy.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden.

Die Durchstechflaschen dürfen auf keinen Fall geöffnet werden. Die Lösung sollte mit einer sterilen, abgeschirmten Einwegkanüle und -spritze oder einem für diesen Zweck als Medizinprodukt zertifizierten automatischen Applikationssystem durch den zuvor desinfizierten Stopfen entnommen werden.

Wenn die Integrität der Durchstechflasche beeinträchtigt wurde, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Bestimmung von Volumen und Aktivität des Natrium(^{99m}Tc)pertechnetats in Relation zur Anzahl der Macrosalb-Partikel und der Aktivität pro Dosis

Um die empfohlene Radioaktivität und die Anzahl der Partikel von Makroaggregaten an Erwachsene oder pädiatrische Patienten gemäß Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ zu verabreichen, ist es notwendig, das Volumen und die Radioaktivität der Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Lösung zu definieren, die dem Kit hinzugefügt werden soll.

Die Anzahl der Partikel und das zu verabreichende Volumen können wie folgt berechnet werden:

$$V_\alpha = D \times \frac{V_T}{A \times F_r} \quad \text{und} \quad P = \frac{V_\alpha}{V_T} \times N$$

Wobei gilt:

V_α = zu verabreichendes Volumen (ml)

D = gewünschte zu verabreichende Aktivität (MBq)

A = gesamte Aktivität in der radioaktiv markierten Durchstechflasche (MBq)

F_r = Verbleibender Anteil des Technetiums (^{99m}Tc) aufgrund des Zerfalls (siehe Tabelle 5)

P = Anzahl der zu verabreichenden Partikel

V_T = Gesamtvolumen, das der radioaktiv markierten Durchstechflasche hinzugefügt wird (ml)

N = Anzahl der Partikel pro Durchstechflasche (multipliziert mit dem Verdünnungsfaktor im Falle einer Verdünnung)

Die Anzahl der Albumin-Makroaggregate (MAA) pro PULMOCIS-Durchstechflasche, ausgedrückt in Millionen MAA, ist auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „MAA/vial“ angegeben.

Beispiele für Aktivität, Volumen und Anzahl der zu verabreichenden Makroaggregate sind in den folgenden Tabellen dargestellt, basierend auf dem Gesamtvolumen pro Durchstechflasche und der Aktivität der für die radioaktive Markierung zu verwendenden Pertechnetat(^{99m}Tc)-Lösung. In Tabelle 3 sind Beispiele mit 1:5-Verdünnung und in Tabelle 4 ohne Verdünnung gezeigt.

In diesen Tabellen ist die Anzahl der zu verabreichenden Makroaggregate in Klammern dargestellt und entspricht der Anzahl, die mit 2 bzw. 4 Millionen Makroaggregaten pro Durchstechflasche erzielt wird.

Tabelle 3 – 1:5 Verdünnung

Gesamtaktivität in der Durchstechfl. Gesamtvol. in der Durchstechfl.	400 MBq	500 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
	400 MBq	500 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
5 ml	20 MBq/ 0,25 ml [20 000- 40 000]	20 MBq/ 0,20 ml [16 000- 32 000]								
			40 MBq/ 0,25 ml [20 000- 40 000]							
				60 MBq/ 0,25 ml [20 000- 40 000]						
					80 MBq/ 0,25 ml [20 000- 40 000]	80 MBq/ 0,2 ml [16 000- 32 000]				
7 ml	20 MBq/ 0,35 ml [20 000- 40 000]	20 MBq/ 0,28 ml [16 000- 32 000]								
			40 MBq/ 0,35 ml [20 000- 40 000]	40 MBq/ 0,23 ml [13 143- 26 286]						
				60 MBq/ 0,35 ml [20 000- 40 000]	60 MBq/ 0,26 ml [14 857- 29 714]	60 MBq/ 0,21 ml [12 000- 24 000]				
					80 MBq/ 0,35 ml [20 000- 40 000]	80 MBq/ 0,28 ml [16 000- 32 000]	80 MBq/ 0,23 ml [13 143- 26 286]			

Tabelle 3 (Fortsetzung) – 1:5 Verdünnung

Gesamtaktivität in der Durchstechfl. Gesamtvol. in der Durchstechfl.	400 MBq	500 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3700 MBq
	400 MBq	500 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3700 MBq
10 ml	10 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]	10 MBq/ 0,2 ml [8 000- 16 000]								
	20 MBq/ 0,5 ml [20 000- 40 000]	20 MBq/ 0,4 ml [16 000- 32 000]								
		40 MBq/ 0,5 ml [20 000- 40 000]	40 MBq/ 0,33 ml [13 200- 26 400]	40 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]	40 MBq/ 0,2 ml [8 000- 16 000]					
			60 MBq/ 0,5 ml [20 000- 40 000]	60 MBq/ 0,375 ml [15 000- 30 000]	60 MBq/ 0,3 ml [12 000- 24 000]	60 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]	60 MBq/ 0,214 ml [8 560- 17 120]			
				80 MBq/ 0,5 ml [20 000- 40 000]	80 MBq/ 0,4 ml [16 000- 32 000]	80 MBq/ 0,33 ml [13 200- 26 400]	80 MBq/ 0,29 ml [11 600- 23 200]	80 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]	80 MBq/ 0,22 ml [8 800- 17 600]	

Tabelle 4 - ohne Verdünnung

Gesamtaktivität in der Durchstechfl.	400 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
	40 MBq/ 0,3 ml [200 000- 400 000]	40 MBq / 0,15 ml [100 000- 200 000]							
3 ml	40 MBq/ 0,3 ml [200 000- 400 000]	40 MBq / 0,15 ml [100 000- 200 000]							
		80 MBq/ 0,3 ml [200 000- 400 000]	80 MBq/ 0,2 ml [133 330- 266 670]						
		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]					
			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]			
			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]			
			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]		
5 ml	40 MBq/ 0,5 ml [200 000- 400 000]	40 MBq/ 0,25 ml [100 000- 200 000]							
		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]				
		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]			
			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]

Tabelle 4 (Fortsetzung) - ohne Verdünnung

Gesamtvol. in der Durchstechfl.	Gesamtaktivität in der Durchstechfl.	400 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
		400 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
7 ml	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]					
		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/ 0,275 ml [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]	200 MBq/ 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]	
	10 MBq/ 0,25 ml [50 000- 100 000]									
10 ml	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]	200 MBq/ 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]	

Die Aktivität muss unter Berücksichtigung des Zerfalls von Technetium(^{99m}Tc) zwischen dem Zeitpunkt der Markierung und dem Zeitpunkt der Injektion berechnet werden. In Tabelle 5 ist der Zerfall von (^{99m}Tc) dargestellt.

Tabelle 5 – Zerfallstabelle für ^{99m}Tc (Halbwertszeit: 6,02 Stunden)

H	Min	F_r^*									
0	05	0,9905	2	05	0,7867	4	05	0,6249	6	05	0,4964
0	10	0,9810	2	10	0,7792	4	10	0,6189	6	10	0,4916
0	15	0,9716	2	15	0,7718	4	15	0,6130	6	15	0,4869
0	20	0,9623	2	20	0,7644	4	20	0,6072	6	20	0,4823
0	25	0,9532	2	25	0,7571	4	25	0,6014	6	25	0,4777
0	30	0,9441	2	30	0,7499	4	30	0,5956	6	30	0,4731
0	35	0,9350	2	35	0,7427	4	35	0,5899	6	35	0,4686
0	40	0,9261	2	40	0,7356	4	40	0,5843	6	40	0,4641
0	45	0,9173	2	45	0,7286	4	45	0,5787	6	45	0,4597
0	50	0,9085	2	50	0,7216	4	50	0,5732	6	50	0,4553
0	55	0,8998	2	55	0,7147	4	55	0,5677	6	55	0,4510
1	00	0,8912	3	00	0,7079	5	00	0,5623	7	00	0,4466
1	05	0,8827	3	05	0,7012	5	05	0,5569	7	05	0,4424
1	10	0,8743	3	10	0,6945	5	10	0,5516	7	10	0,4382
1	15	0,8660	3	15	0,6878	5	15	0,5464	7	15	0,4340
1	20	0,8577	3	20	0,6813	5	20	0,5411	7	20	0,4298
1	25	0,8495	3	25	0,6748	5	25	0,5360	7	25	0,4257
1	30	0,8414	3	30	0,6683	5	30	0,5309	7	30	0,4217
1	35	0,8333	3	35	0,6619	5	35	0,5258	7	35	0,4176
1	40	0,8254	3	40	0,6556	5	40	0,5208	7	40	0,4136
1	45	0,8175	3	45	0,6494	5	45	0,5158	7	45	0,4097
1	50	0,8097	3	50	0,6432	5	50	0,5109	7	50	0,4058
1	55	0,8020	3	55	0,6370	5	55	0,5060	7	55	0,4019
2	00	0,7943	4	00	0,6309	6	00	0,5012	8	00	0,3981

* F_r = Verbleibender Anteil des Technetiums (^{99m}Tc)

Herstellungsverfahren

Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Sterilität und Strahlenschutz sind zu beachten.

Überprüfen Sie die Durchstechflasche vor dem Durchstechen auf ungewöhnliche Partikel. Die Verwendung einer Injektionsspritze mit einer hypodermen Kanüle 21G wird dringend empfohlen. Die Nadel ist beim Einstechen senkrecht zu halten. Die Punktionen sowohl für die Zugabe der Radioaktivität wie auch zur Entnahme der markierten Suspension müssen im Zentrum des Stopfens erfolgen, wobei dieselbe Stelle nicht mehr als einmal durchstochen werden darf.

1. Eine Durchstechflasche aus dem Kit nehmen und in eine geeignete Bleiabschirmung stellen.

Mit einer Injektionsspritze durch den vorher desinfizierten Gummistopfen hindurch 3 bis 10 ml der sterilen und pyrogenfreien Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat -Injektionslösung zusetzen, wobei die Radioaktivität in Abhängigkeit vom Volumen zwischen 400 und maximal 3 700 MBq liegt.

Die Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat -Injektionslösung ist einem als Arzneimittel für diesen Zweck zugelassenen (⁹⁹Mo)/ (^{99m}Tc)Radionuklidgenerator zu entnehmen.

2. Keine Belüftungsnadeln verwenden, da der Inhalt unter Stickstoffatmosphäre steht. Nach Zusatz der Natrium(^{99m}Tc)pertechnetat-Injektionslösung, ein entsprechendes Volumen Stickstoff entnehmen, ohne die Nadel zu entfernen, um einen Überdruck in der Durchstechflasche zu vermeiden.

Schwenken Sie die Durchstechflasche behutsam für ungefähr zwei Minuten und achten Sie darauf, dass sich kein Schaum bildet, dann lassen Sie sie vor der Anwendung 15 Minuten ruhen.

Bei dem radioaktiven Markierungsverfahren kann 0,9%ige sterile Natriumchloridlösung als Verdünnungsmittel verwendet werden, um die gewünschte Partikelzahl und Aktivität zu erzielen.

Nach der Radiomarkierung ist die entstandene (^{99m}Tc)Technetium-Macrosalb-Suspension eine weiße homogene Suspension, die sich beim Stehenlassen entmischen kann, mit einem pH-Bereich von 5,0 bis 7,0.

Die Durchstechflasche ist vor jeder Entnahme zu schwenken, um die Suspension zu homogenisieren.

Um die Bildung eines Bodensatzes zu vermeiden, darf das Produkt nicht in der Spritze aufbewahrt werden, sondern muss sofort nach Entnahme aus der Durchstechflasche injiziert werden; dabei ist die Spritze vor der Injektion zu schwenken, um das Injektat zu homogenisieren.

Vor dem Gebrauch sollten die Homogenität der Suspension nach der Zubereitung, der pH-Wert, die Radioaktivität und das Gammaspektrum überprüft werden.

Qualitätskontrolle

Die Markierungsqualität (radiochemische Reinheit) ist vor der Anwendung nach folgendem Verfahren zu überprüfen:

Methode

Nicht filtrierbare Radioaktivität.

Material und Methode

1. Polycarbon-Membranfilter mit einem Durchmesser von 13 mm bis 25 mm, einer Dicke von 10 µm, mit runden Poren mit einem Durchmesser von 3 µm.
2. 0,9%ige Natriumchloridlösung
3. Sonstiges: Spritzen, Nadeln, 15 ml Durchstechflaschen aus Glas, geeignetes Zählgerät.

Durchführung

1. Die Membran in eine geeignete Haltevorrichtung einsetzen.
2. 0,2 ml der Injektionssuspension auf die Membran geben. Die Radioaktivität der Membran messen: Aktivität 1
3. Die Membran mit 20 ml der Natriumchloridlösung 0,9 % (9 mg/ml) spülen und das Filtrat in einer Durchstechflasche zur Beseitigung auffangen.
4. Die auf der Membran verbliebene Radioaktivität messen: Aktivität 2.
5. Berechnungen:
Den Prozentsatz der Technetium(^{99m}Tc)-Humanalbumin-Makroaggregate wie folgt berechnen:

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

Die auf der Membran verbleibende Radioaktivität sollte mindestens 90 % der Gesamtradioaktivität der Injektionssuspension betragen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.