

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pulmocis 2 mg conjunto para preparações radiofarmacêuticas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de macroagregados de albumina humana (macrosalb).

O número de macroagregados por frasco para injetáveis varia entre 2×10^6 e 4×10^6 . No produto marcado, a distribuição das partículas, de acordo com as dimensões, é a seguinte: mais de 95% das partículas têm entre 10 e 100 micrômetro.

Produzido de albumina sérica humana de dadores humanos.

O radionuclídeo não faz parte do conjunto.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Conjunto para preparações radiofarmacêuticas
Pélete branco

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**4.1 Indicações terapêuticas**

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Após a radiomarcação com a solução de perteclnetato de sódio (^{99m}Tc), a suspensão de macroagregados de tecnécio (^{99m}Tc) albumina obtida é indicada em adultos e na população pediátrica para:

- Cintigrafia de perfusão pulmonar

Para o diagnóstico ou exclusão de embolia pulmonar em doentes com sintomas de embolia pulmonar e para monitorização da evolução de uma embolia pulmonar;

Para observações concomitantes a terapêuticas que resultem numa redução significativa na perfusão pulmonar regional, como exame complementar de diagnóstico pré-operatório de perfusão pulmonar local antes de ressecção pulmonar (parcial), observação pré-operatória e monitorização do progresso de transplantes pulmonares e para observações pré-terapêuticas para auxiliar o planeamento da radioterapia;
Em associação com cintigrafia de ventilação para a avaliação inicial e o seguimento de doentes com doenças pulmonares restritivas e/ou obstrutivas graves;

Para o diagnóstico e quantificação de *shunts* pulmonares direitos-esquerdos.

- Venografia com radionuclídeo

Como alternativa a um Eco-Doppler, para venografia com radionuclídeo aos membros inferiores, em associação com uma cintigrafia de perfusão pulmonar em doentes com suspeita de trombose venosa profunda no membro inferior e embolia pulmonar.

4.2 Posologia e modo de administração

Este medicamento tem de ser administrado exclusivamente por pessoal autorizado (ver secção “Advertência geral” na secção 6.6).

Posologia

Adultos

A atividade recomendada administrada por via intravenosa a um adulto com 70 kg de peso corporal situa-se entre 40 e 150 MBq, com um valor médio de 100 MBq para a cintigrafia de perfusão pulmonar planar e até 200 MBq para a cintigrafia de perfusão pulmonar (SPECT).

O número médio recomendado de partículas para os adultos deve situar-se no intervalo de **100.000 e 300.000**. O número máximo de partículas de 700.000 por administração não pode ser excedido. O número mínimo de partículas por dose administrada deve ser 100.000 de modo a obter a qualidade de imagem ideal.

Para o cálculo da quantidade de partículas a administrar, ver secção 12.

No caso de doentes adultos e idosos com doença cardiovascular grave, com hipertensão pulmonar acompanhada de insuficiência respiratória, de doentes com um *shunt* direito-esquerdo ou com transplante de um único pulmão, o número de partículas deve ser reduzido entre **100.000 e 200.000**.

Compromisso renal/Compromisso hepático

É necessário proceder a uma análise cuidadosa da atividade a ser administrada devido à possibilidade de uma maior exposição à radiação nestes doentes.

População pediátrica

A utilização em crianças e adolescentes tem de ser considerada cuidadosamente, com base nas necessidades clínicas e na avaliação da relação benefício/risco neste grupo de doentes.

O Grupo de Trabalho de Pediatria da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) (2016) recomenda o cálculo da atividade administrada à população pediátrica com base no peso corporal, de acordo com a Tabela 1.

A atividade administrada a crianças e a adolescentes pode ser calculada com a multiplicação de uma atividade de referência (para propósitos de cálculo) pelos múltiplos dependentes do peso apresentados na tabela abaixo.

A [MBq] administrada = atividade de referência X múltiplo

A atividade de referência é de 5,6 MBq. Em crianças muito jovens (até 1 ano) é necessária uma atividade mínima de 10 MBq para obter imagens com qualidade suficiente.

Tabela 1: Fatores de correção dependentes do peso na população pediátrica, de acordo com o cartão posológico da EANM-2016:

Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo
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

O número de partículas deve ser mantido o mais baixo possível, de modo a embolizar não mais de 0,1% da totalidade dos vasos capilares pulmonares. Recomenda-se que o número de partículas a serem administradas a crianças e adolescentes seja calculado de acordo com as recomendações das diretrivas da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) para a cintigrafia pulmonar em crianças (2007):

Peso [kg]	Número máximo de partículas a serem administradas
<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

Em caso de conhecida ou suspeita diminuição acentuada do leito vascular pulmonar (mais de 50%), o número de partículas a serem administradas deve ser reduzido proporcionalmente.

Para avaliação de *shunts* direito-esquerdo, o número de partículas administradas deve ser reduzido para 10.000 – 20.000.

Modo de administração:

Utilização de multidose.

Este medicamento deve ser reconstituído antes da administração no doente.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O conteúdo da seringa tem de ser cuidadosamente misturado mais uma vez antes da injeção, de modo a obter uma distribuição uniforme de partículas e evitar a formação de agregados de maiores dimensões. Deve ser utilizada uma cânula fina para dispersar quaisquer complexos de agregados existentes.

Pela mesma razão, o sangue nunca deve ser retirado para a seringa porque isso induz a formação de pequenos coágulos, que se apresentam na cintigrafia como anomalias falsas positivas devido à oclusão de arteríolas maiores. Se possível, o medicamento não deve ser injetado via um dispositivo de acesso venoso implantado, uma vez que isto pode resultar na mistura inadequada da radioatividade na artéria pulmonar.

Depois de o doente ter tossido e respirado fundo várias vezes, o medicamento é injetado lentamente por via intravenosa durante 3 a 5 ciclos respiratórios ou durante pelo menos 30 segundos. Deve ter-se precaução para garantir que o medicamento radioativo não entra nos tecidos circundantes e que não é aspirado qualquer sangue, uma vez que, se isso acontecer, há perigo de se formarem complexos maiores de agregados. O doente deve estar deitado de costas durante a injeção ou o mais próximo possível desta posição no caso dos doentes com ortopneia.

Se for realizada uma cintigrafia de perfusão/ventilação, é aconselhado realizar a injeção na mesma posição em que a inalação do gás inerte radioativo ou aerossol é feita, isto é, preferencialmente na posição sentada, sendo que esta posição deve ser adotada pelo menos 5 minutos antes. Desta forma, como consequência da melhor ventilação dos pulmões na posição sentada, evita-se o perigo de resultados falsos positivos numa investigação escalonada da ventilação e da perfusão.

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

Aquisição de imagem

O exame impiológico pulmonar pode começar imediatamente após a injeção.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer um dos componentes do medicamento marcado.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Potencial para hipersensibilidade ou reações anafiláticas

A possibilidade de uma hipersensibilidade incluir reações anafiláticas / anafilactoides graves, potencialmente fatais e fatais deve ser sempre tida em consideração. Se ocorrerem hipersensibilidade ou reações anafiláticas, a administração do medicamento deve ser descontinuada de imediato e iniciado um tratamento intravenoso, se necessário. Para permitir uma ação imediata em caso de emergência, os medicamentos e equipamento necessários, como tubo endotraqueal e ventilador, têm de estar disponíveis de imediato.

Justificação individual de benefício/risco

Para cada doente, a exposição à radiação deve ser justificável pelo benefício provável. A atividade administrada deve, em todo o caso, ser tão baixa quanto razoavelmente conseguida para obter a informação diagnóstica necessária.

Deve ter-se precaução especial quando se administrar com tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb a doentes com hipertensão pulmonar, insuficiência respiratória, possível ou conhecido *shunt* cardíaco direito-esquerdo ou doentes com transplante pulmonar. Nestes casos, o tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb não pode ser administrado, exceto depois de uma análise cuidadosa do benefício/risco.

De modo a minimizar a possibilidade de microembolia nas circulações cerebral e renal, o medicamento com tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb deve ser administrado através de uma injeção intravenosa lenta. O número de partículas tem de ser mantido no valor mais baixo possível. Nos adultos, o número de partículas pode ser reduzido a valores entre 100.000 e 200.000 partículas sem perda da qualidade das imagens para a deteção de anomalias de perfusão e sem afetar a qualidade das imagens para a visualização de anomalias de perfusão. A distribuição heterogénea da radioatividade pode ocorrer quando o número de partículas é inferior a 100.000 unidades.

Compromisso renal/Compromisso hepático

É necessário proceder a uma análise cuidadosa da relação benefício/risco nestes doentes, dada a possibilidade de uma exposição acrescida à radiação (ver secção 4.2).

População pediátrica

Para informação sobre a utilização na população pediátrica, ver secção 4.2.

É necessária uma consideração cuidadosa da indicação, uma vez que a dose eficaz por MBq é mais elevada do que nos adultos (ver secção 11).

Preparação do doente

O doente deve ser bem hidratado antes do início do exame e incentivado a urinar o mais frequentemente possível nas primeiras horas seguintes ao exame, de modo a reduzir a radiação.

Um bloqueio da tiroide antes da aplicação da injeção da suspensão de tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb pode ajudar a reduzir a exposição à radiação da tiroide, ao reduzir a absorção da tiroide do tecnécio (^{99m}Tc) perteconetato, que se desenvolve em menores quantidades pelo metabolismo.

Após o procedimento

Deve ser restringido o contacto físico direto com crianças e grávidas nas primeiras 12 horas seguintes à injeção.

Advertências específicas

Pulmocis contém albumina humana.

As medidas padrão para prevenir infeções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma incluem a seleção de dadores, a triagem de doações individuais e frações de plasma para marcadores específicos de infeção e a inclusão de passos de fabrico eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando são administrados medicamentos preparados com sangue ou plasma humano, não pode ser totalmente excluída a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos.

Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogénicos.

Não há notificações de transmissões víricas com albumina fabricada, de acordo com as especificações da Farmacopeia Europeia, pelos processos estabelecidos.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado tem de ser registado com clareza.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por ml, isto é, é basicamente “isento de sódio”.

Para precauções relativas ao risco ambiental, ver secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As alterações na distribuição biológica de tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb podem ser induzidas por diferentes medicamentos.

- As interações farmacológicas são causadas por medicamentos quimioterapêuticos, heparina e broncodilatadores.
- As interações toxicológicas podem ser causadas por heroína, nitrofurantoína, busulfano, ciclofosfamida, bleomicina, metotrexato e metisergida.
- As interações farmacêuticas podem ser causadas por sulfato de magnésio. Podem formar-se complexos de agregados mais volumosos depois do tratamento com macroagregados de albumina marcados com tecnécio-99m em doentes a receberem uma terapêutica intravenosa com sulfato de magnésio; estes podem passar para a circulação pulmonar.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende proceder à administração de um radiofármaco a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se ela está grávida ou não. Qualquer mulher com uma falha no período menstrual deve presumir que está grávida até prova em contrário. Se tiver dúvidas sobre uma potencial gravidez (se a mulher teve uma falha menstrual, se o período for muito irregular, etc.), devem ser oferecidas técnicas alternativas que não utilizem radiação ionizante (caso existam) à doente.

Gravidez

Os procedimentos com radionuclídeos realizados em mulheres grávidas também envolvem uma dose de radiação para o feto. Por conseguinte, só devem ser realizados os exames complementares de diagnóstico essenciais durante a gravidez, quando o provável benefício ultrapassar grandemente o risco envolvido para a mulher e para o feto.

Amamentação

Antes da administração de radiofármacos a uma mulher que esteja a amamentar, deve ser tida em consideração a possibilidade de adiar a administração do radionuclídeo até a mulher deixar de amamentar e qual é a opção mais adequada do radiofármaco, tendo em conta a secreção de atividade no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida durante 12 horas e o leite extraído deve ser eliminado.

Fertilidade

Não foram realizados quaisquer estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pulmocis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Para informações de segurança relativamente aos agentes transmissíveis, ver secção 4.4.

A exposição à radiação ionizante está associada à indução cancerígena e a um potencial para o desenvolvimento de deficiências hereditárias. Como a dose eficaz é 2.2 mSv, quando a atividade recomendada máxima de 200 MBq é administrada, é esperada a ocorrência destes acontecimentos adversos com uma baixa probabilidade.

As frequências de efeitos indesejáveis são definidas da seguinte forma:

Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário

Frequência desconhecida: Reações de hipersensibilidade, tais como urticária, calafrios, febre, náuseas, eritema facial e sudação, assim como compromissos das funções cardíaca e circulatória sob a forma de alterações na respiração, pulsação, tensão arterial e dor no peito, colapso que pode estar relacionado com oclusão vascular.

Muito raros: Foram notificadas reações anafilactoides graves, incluindo choque com um possível resultado final fatal. O aparecimento destas reações também pode não ser imediato.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequência desconhecida: Foram observadas reações alérgicas locais no local da injeção.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O número de partículas de MAA no doente adulto não pode exceder $1,5 \times 10^6$.

Uma administração de um número de partículas muito elevado pode levar a um bloqueio vascular hemodinamicamente importante. Quando ocorrerem alterações acentuadas na respiração, pulsação e tensão arterial, devem ser tomadas medidas de estabilização respiratória e circulatória.

Em caso de administração de uma sobredosagem de radiação, a dose absorvida de tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb pelo doente deve ser reduzida sempre que possível, ao aumentar a eliminação do radionuclídeo do corpo através de micção frequente ou diurese forçada e esvaziamento frequente da bexiga. Talvez seja útil calcular a dose eficaz que foi aplicada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Diagnósticos radiofarmacêuticos, tecnécio (^{99m}Tc), partículas para injeção,
Código ATC: V09EB01

Nas concentrações químicas usadas para exames diagnósticos, o tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb não parece ter qualquer atividade farmacodinâmica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após injeção intravenosa de tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb, ocorre a oclusão temporária de capilares e arteríolas pulmonares, que é proporcional ao fluxo sanguíneo pulmonar regional no momento.

Absorção pelos órgãos

O princípio da cintigrafia de perfusão é o bloqueio capilar. As partículas de macroagregados de albumina não penetram a parênquima pulmonar (intersticial ou alveolar), mas permanecem numa posição oclusiva temporária no lúmen dos capilares. Após injeção intravenosa, a maioria dos agregados de macrosalb ficam retidos nas arteríolas e capilares dos pulmões no momento da primeira passagem pelos pulmões. O diâmetro da maioria dos macroagregados situa-se entre 10 e 100 micrômetro. Dependendo da distribuição do tamanho das partículas, aproximadamente cada 1.000.000º capilar (diâmetro < 20 micrômetro) e cada 1.000ª arteríola (diâmetro > 20 micrômetro) são temporariamente ocluídas. Por conseguinte, a extensão do bloqueio regional com microembolias é diretamente proporcional à perfusão pulmonar regional no momento. As partículas maiores podem levar à oclusão de vasos maiores e, por conseguinte, causar perturbações de perfusão artificial. As alterações hemodinâmicas estão diretamente associadas à dimensão das partículas dos agregados de macrosalb.

Eliminação

A eliminação das partículas dos macroagregados dos pulmões ocorre por fragmentação mecânica através das pulsações da pressão sistólica-diastólica nos capilares e por degradação enzimática com subsequente fagocitose pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial. No contexto de eliminação, a atividade acumula-se no fígado e nos rins.

A acumulação hepática é extremamente variável; aumenta com o decorrer do tempo e pode subir até aproximadamente 25%.

Relativamente à eliminação dos pulmões, existem grandes diferenças entre os indivíduos. As partículas são eliminadas dos pulmões com uma semivida biológica de cerca de 7-20 horas. 30-45% da radioatividade injetada são excretados através da urina em 24 horas.

Se existir um *shunt* direito-esquerdo, uma proporção dos macroagregados passa para o sistema circulatório geral e fica lá aprisionada, no leito capilar. Se isto acontecer, é possível, por exemplo, a formação de uma microembolia cerebral ou renal.

Semivida

A semivida biológica varia entre 2-8 horas, dependendo das dimensões das partículas. A semivida física é de 6,02 horas.

Compromisso renal/hepático

A farmacocinética em doentes com compromisso renal ou hepático não foi caracterizada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Existe uma correlação entre a dimensão das partículas e os seus efeitos tóxicos.

O mecanismo patofisiológico responsável pela toxicidade demonstrou ser o aumento da tensão arterial pulmonar.

Com partículas de 10 a 50 micrômetro de diâmetro, os primeiros sinais de toxicidade pulmonar nos cães (por exemplo, taquipneia) aparecem após injeção de 20 a 25 mg por kg de peso corporal.

Observa-se um aumento agudo da tensão arterial pulmonar, quando são injetados 20 mg de partículas de macrosalb com um tamanho inferior a 80 micrômetro, sendo que não foram registadas alterações significativas na tensão com 40 mg partículas de macrosalb com um tamanho inferior a 35 micrômetro.

Com uma suspensão de partículas de macrosalb até 150 micrômetro de diâmetro, não aparecem alterações na tensão arterial abaixo de 10 mg/kg, enquanto com suspensões com um diâmetro maior (até 300 micrômetro), aparecem as típicas alterações da pressão arterial na artéria pulmonar, quando as doses excedem os 5 mg/kg.

Doses de 20-50 mg/kg podem causar morte súbita devido a falência. Um fator de segurança de 100 é encontrado depois da injeção em cães de 14.000 partículas de tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb (tamanho: 30-50 micrômetro).

Os estudos de toxicidade de dose repetida realizados nos cães não revelam variações detetáveis no comportamento geral dos animais.

Não foram detetadas quaisquer evidências de alterações patológicas nos órgãos principais.

Não existem evidências na literatura de efeitos teratogénicos, mutagénicos ou carcinogénicos do medicamento não marcado.

Este agente não se destina a uma administração regular ou contínua.

6. INFORMAÇÕES TERAPÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Albumina sérica humana

Cloreto estanoso di-hidratado (E512)

Cloreto de sódio

Sob atmosfera de nitrogénio (E 941)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 12.

O medicamento não deve entrar em contacto com o ar.

6.3 Prazo de validade

1 ano.

O prazo de validade está indicado na embalagem exterior e em cada frasco para injetáveis.

Após radiomarcação: não conservar acima de 25°C e utilizar no espaço de 8 horas.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada para 8 horas a 25°C.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de radiomarcação/diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato.

Se não for utilizado de imediato, os tempos e condições de armazenamento em uso são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar o conjunto no frigorífico (2°C–8°C).

Condições de conservação após radiomarcação do medicamento, ver secção 6.3.

A conservação de radiofármacos deve estar de acordo com os regulamentos nacionais sobre materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de 15 ml, de vidro incolor de tipo I segundo a Farmacopeia Europeia, fechados com rolhas de borracha e cápsulas de alumínio.

Apresentação: 5 frascos para injetáveis multidose

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertência geral

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas nos cenários clínicos designados. A sua receção, conservação, utilização,

transferência e eliminação estão sujeitos a regulamentos e/ou autorizações adequadas da entidade oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de modo a satisfazer tanto os requisitos de segurança relativos à radiação como de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções asséticas adequadas.

Os conteúdos dos frascos para injetáveis destinam-se apenas à utilização na preparação do tecnicípio (^{99m}Tc) macrosalb e não podem ser administrados diretamente no doente sem a realização do procedimento de preparação prévia.

Para instruções sobre a reconstituição e radiomarcação do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Se, em qualquer momento na preparação deste medicamento, a integridade do frasco para injetáveis ficar comprometida, este não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser realizados de uma forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos técnicos. Proteção adequada é obrigatória.

O conteúdo do conjunto antes da preparação extemporânea não é radioativo. No entanto, depois da adição do perteconetato de sódio (^{99m}Tc), tem de ser mantida a proteção adequada da preparação final.

A administração de radiofármacos gera riscos para outras pessoas devido a radiação externa ou contaminação por derrame de urina, vômito, etc. Por conseguinte, devem ser tomadas medidas de proteção contra a radiação de acordo com os regulamentos nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CIS bio international
RN 306 – Saclay
B.P.32
91192 Gif sur Yvette Cedex
FRANÇA

8 NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5794631

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

08/05/2020

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11/2024

11. DOSIMETRIA

O tecnécio (^{99m}Tc) é produzido através de um gerador ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) e decai com a emissão de radiação gama com uma energia média de 140 keV, e com uma semivida de 6,02 horas para o tecnécio (^{99}Tc) que, face à sua longa semivida de $2,13 \times 10^5$ anos, pode ser considerado como quase estável.

Os dados abaixo listados na tabela 2 são da publicação 128 do ICRP.

Tabela 2:

Órgão	Dose absorvida por atividade unitária administrada (mGy/MBq)				
	Adultos	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Glândulas suprarrenais	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Superfícies ósseas	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Cérebro	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Mama	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Parede da vesícula biliar	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Trato gastrointestinal					
Parede do estômago	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Parede do intestino delgado	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Parede do cólon	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
(Parede do intestino grosso superior	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014)
(Parede do intestino grosso inferior	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095)
Parede do coração	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Rins	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Fígado	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Pulmões	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Músculos	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Esôfago	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Ovários	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Pâncreas	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Medula óssea	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Pele	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Baço	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testículos	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Timo	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Tiroide	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Parede da bexiga	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Útero	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Restantes órgãos	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Dose eficaz (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade máxima recomendada de uma dose de 150 MBq para uma cintigrafia de perfusão planar, para um adulto com 70 kg de peso corporal, é cerca de 1,7 mSv e de 2,2 mSv para 200 MBq (dose máxima recomendada para SPECT).

Para uma atividade administrada de 150 MBq, a dose de radiação típica ao órgão alvo (os pulmões) é de 10 mGy e a(s) dose(s) de radiação típica(s) ao(s) órgão(s) crítico(s) (glândulas suprarrenais, parede da bexiga, fígado, pâncreas e baço) são de 1,0, 1,3, 2,4, 0,8 e 0,6 mGy, respectivamente.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Estimativa do volume e atividade do pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) em relação ao número de partículas de macrosalb e atividade por dose

De acordo com a secção 4.2 “Posologia e modo de administração”, é necessário definir o volume e a radioatividade da solução de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) a ser adicionada ao conjunto, em relação à atividade e ao número de partículas de macroagregados a serem administrados a adultos ou doentes pediátricos.

O número de partículas e o volume a administrar podem ser calculados da seguinte forma:

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

e

Onde:

V_α = volume a ser administrado (ml)

D = atividade desejada a ser administrada (MBq)

A = atividade total no frasco para injetáveis de radiomarcação (MBq)

F_r = fração de tecnécio (^{99m}Tc) restante com base no decaimento (ver Tabela 5)

P = número de partículas a serem administradas

V_T = volume total adicionado ao frasco para injetáveis de radiomarcação (ml)

N = número de partículas por frasco para injetáveis (multiplicado pelo fator de diluição em caso de diluição)

O número de macroagregados de albumina (MAA) por frasco para injetáveis de PULMOCIS, expresso em milhões de MAA, está indicado no rótulo do frasco para injetáveis após “**MAA/vial**”

Os exemplos de atividade, volume e número de macroagregados a serem administrados estão apresentados nas tabelas seguintes, com base no volume total por frasco para injetáveis e na atividade da solução de pertecnetato (^{99m}Tc) a ser utilizada na radiomarcação. A Tabela 3 mostra exemplos com a diluição a 1/5 e a Tabela 4 sem diluição.

Nestas tabelas, o número de macroagregados a administrar é apresentado entre parênteses e corresponde ao número obtido, respetivamente, com 2 e 4 milhões de macroagregados por frasco.

Tabela 3 - diluição a 1/5

Atividade total no frasco para injetáveis	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
Volume total do frasco para injetáveis										
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]			

Tabela 3 (continuação) - diluição a 1/5

Atividade total no frasco para injetáveis										
	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
Volume total do frasco para injetáveis										
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]	20 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]							
		40 MBq/ 0,5ml [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]	

Tabela 4 - sem diluição

Volume total do frasco para injetáveis	Atividade total no frasco para injetáveis	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
3 ml	40 MBq/0,3 ml [200 000-400 000]									
	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]			

Tabela 4 (continuação) - sem diluição

Atividade total no frasco para injetáveis injetáveis	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
Volume total do frasco para injetáveis									
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 ml	10 MBq/ 0,25 ml [50 000- 100 000]								
	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- 375 500]	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]		

A atividade tem de ser calculada tendo em conta a diminuição do tecnécio (^{99m}Tc) entre o momento da marcação e o momento da injeção. A tabela de degradação do tecnécio (^{99m}Tc) é apresentada na tabela 5.

Tabela 5 - Tabela de decaimento de ^{99m}Tc (semivida: 6,02 horas)

H	Min	Fr*									
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

***Fr = Fração remanescente de tecnécio (^{99m}Tc)**

Método de preparação

As retiradas devem ser feitas em condições asséticas.

Os frasco para injetáveis nunca devem ser abertos. Depois da desinfeção da rolha, a solução deve ser retirada através da rolha utilizando uma seringa de dose única, equipada com uma proteção adequada e uma agulha esterilizada descartável, ou utilizando um sistema de aplicação automatizado autorizado.

Se a integridade deste frasco para injetáveis ficar comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

Devem ser respeitadas as precauções habituais relativamente à esterilidade e radioproteção.

1. Retire um frasco para injetáveis do conjunto e coloque-o numa proteção de chumbo apropriada.

Utilizando uma seringa hipodérmica, introduza através da rolha de borracha 3 a 10 ml da injeção de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) livre de pirogénios e estéril, com uma radioatividade a variar, em função do volume, entre 400 MBq e um máximo de 3.700 MBq.

A injeção de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) deve cumprir as especificações da Farmacopeia Europeia.

2. Não utilize uma agulha de aspiração uma vez que o conteúdo está sob nitrogénio: depois da introdução do volume da injeção de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc), sem remover a agulha, retire um volume de nitrogénio equivalente, de modo a evitar o excesso de pressão no frasco para injetáveis.

Rodopie o frasco para injetáveis com cuidado, tendo o cuidado de não deixar formar espuma, durante cerca de 2 minutos, e depois deixe repousar durante 15 minutos antes de utilizar.

Pode ser utilizada uma solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% como diluente durante o procedimento de radiomarcação para atingir o número de partículas e atividade pretendidos.

Depois da radiomarcação, a suspensão de tecnécio (^{99m}Tc) macrosalb obtida é uma suspensão homogénea esbranquiçada que pode separar-se na vertical, com um pH que varia entre 5,0 e 7,0.

O frasco para injetáveis deve ser rodopiado antes de cada retirada, de modo a homogeneizar a suspensão.

Para evitar qualquer depósito, o medicamento não pode ser armazenado na seringa, mas injetado de imediato após a retirada do frasco para injetáveis, tendo o cuidado de rodopiar a seringa antes da injeção para homogeneizar o injetado.

A homogeneidade da suspensão após a preparação, o pH, a radioatividade e o espetro gama devem ser verificados antes de utilizar.

Controlo de Qualidade

A qualidade da marcação (pureza radioquímica) pode ser verificada de acordo com o seguinte procedimento:

Método

Radioatividade não-filtrável.

Materiais e métodos

1. Filtro de membrana de policarbonato com 13 mm a 25 mm de diâmetro, 10 micrômetro de espessura e com poros circulares com 3 micrômetro de diâmetro.
2. Solução de cloreto de sódio a 0,9%.
3. Diversos: seringas, agulhas, frascos para injetáveis de vidro de 15 ml, instrumentos de contabilização apropriados.

Procedimento

1. Encaixe a membrana no suporte adequado.
2. Coloque 0,2 ml da injeção na membrana. Meça a radioatividade da membrana. Atividade 1.
3. Enxague a membrana com 20 ml de solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) e recolha o filtrado num frasco para injetáveis para eliminação.
4. Meça a radioatividade restante na membrana. Atividade 2.
5. Cálculos:

Calcule a percentagem de macroagregados de tecnécio (^{99m}Tc) albumina humana com a seguinte equação:

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

A radioatividade restante na membrana não deve ser inferior a 90% da radioatividade total da injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.