

PRODUKTRESUMÉ**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

PULMOCIS 2 mg beredningssats för radioaktiva läkemedel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg humant albuminmakroaggregat (makroalbumin).

Antalet makroaggregatpartiklar per injektionsflaska ligger mellan 2×10^6 och 4×10^6 . Det märkta preparatets partikelstorleksfördelning: över 95 % av partiklarna är till storleken 10-100 mikrometer.

Framställt ur humant serumalbumin av mänskliga donatorer.

Radioisotopen ingår inte i beredningssatsen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktiva läkemedel.

Vit pellet.

4. KLINISKA UPPGIFTER**4.1 Terapeutiska indikationer**

Endast avsett för diagnostisk.

Efter märkning med natriumperteknetat (^{99m}Tc)-lösning är den erhållna teknetium(^{99m}Tc)-albuminmakroaggregatsuspensionen avsedd för vuxna och pediatrika patienter för följande indikationer:

- Pulmonär perfusionsscintigrafi
Fastställande eller uteslutande av lungemboli hos patienter som har symtom på lungemboli. Övervakning av utvecklingen av lungemboli;
Studier utförda i samband med behandlingar som leder till en signifikant minskning av den regionala fördelningen av lungperfusion, preoperativ undersökning av den lokala fördelningen av lungperfusion före (partiell) lungresektion, preoperativ undersökning av lungtransplantat och övervakning av deras funktion samt undersökningar före buhandling som hjälp vid planering av strålbehandling;
Utöver scintigrafi av lungventilation i initial utvärdering och uppföljning av patienter med svår obstruktiv och/eller restriktiv lungsjukdom;
Diagnos och kvantifiering av höger-vänstershunt i lungorna.

- Radionuklid venografi
Som ett alternativ till dopplersonografi, för radionuklid venografi av nedre extremiteter, i kombination med lungperfusionsscintigrafi hos patienter med både misstänkt djupvenstrombos i nedre extremitet och lungemboli.

4.2 Dosering och administreringssätt

Detta läkemedel får endast administreras av behörig personal (se avsnitt "Allmänna varningar" i avsnitt 6.6).

Dosering

Vuxna och äldre patienter

Rekommenderad aktivitet intravenöst administrerad till en vuxen som väger 70 kg är mellan 40-150 MBq (genomsnittlig aktivitet 100 MBq) för lungperfusionsscintigrafi som utförs med planar teknik och upp till 200 MBq för lungperfusionsscintigrafi som utförs med SPECT-teknik.

Genomsnittligt antal partiklar för vuxna bör ligga mellan **100 000 och 300 000**. Det högsta antalet partiklar på 700 000 per administrerad dos får inte överskridas. För att erhålla optimal bildkvalitet ska det minsta antalet partiklar per administrerad dos inte underskrida 100 000.

För beräkning av partikelmängden som ska administreras, se avsnitt 12.

För vuxna och äldre patienter med allvarlig hjärt-kärlsjukdom, med lunghypertoni åtföljt av andningssvikt eller med en höger-vänstershunt ska antalet partiklar minskas till mellan **100 000 och 200 000**.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Aktiviteten som ska administreras ska övervägas noga eftersom en ökad strålningsexponering är möjlig hos dessa patienter.

Pediatrik population

Användning hos barn och vuxna måste noga övervägas utifrån kliniskt behov och nytta-riskbedömning för denna patientgrupp. Europeiska föreningens för isotopmedicin (EANM) (2016) rekommenderar att radioaktivitetskoncentrationen som ges till pediatrika patienter beräknas utifrån kroppsvikt enligt tabell 1.

De radioaktivitetskoncentrationer som ges till barn och ungdomar kan beräknas genom att multiplicera aktiviteten på utgångsnivån (mätt för beräkningsändamål) med de viktberoende faktorerna som anges i nedanstående tabell.

Administrerad aktivitet [MBq] = aktiviteten på utgångsnivån x faktor

Aktiviteten på utgångsnivån är 5,6 MBq. Hos mycket unga barn (upp till 1 år) är en minsta aktivitet på 10 MBq nödvändig för att erhålla bilder av tillräckligt bra kvalitet.

Tabell 1: Viktberoende korrigeringsfaktorer i den pediatriiska populationen enligt EANM:s doseringskort från 2016:

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

Antalet partiklar ska hållas så lågt som möjligt för att emboliseringen ska begränsas till högst 0,1 % av det totala antalet lungkapillärer. Antalet partiklar som ska administreras till barn och ungdomar bör beräknas enligt rekommendationer från Europeiska föreningen för isotopmedicin (EANM) avseende riktlinjer för lungscintigrafi på barn (2007):

Vikt [kg]	Högsta antal partiklar att administrera
< 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

Vid bekräftad eller misstänkt allvarlig förminskning i lungkärlbädden (mer än 50 %) ska antalet partiklar som ska administreras reduceras i proportion därtill.

För bedömning av höger–vänstershunt ska antalet administrerade partiklar minskas till 10 000–20 000.

Administreringssätt:

För flerdosanvändning.

Detta läkemedel ska beredas före administrering till patienten.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Före injektionen ska innehållet i sprutan försiktigt blandas ytterligare en gång för att uppnå en jämn fördelning av partiklarna och för att undvika att större aggregat bildas. En smal kanyl ska användas för att dispergera eventuella aggregatkomplex.

Av samma skäl får blod aldrig dras upp i sprutan eftersom det orsakar bildande av små koagel, vilka syns i scintigrafien som falska positiva defekter på grund av ocklusionen av de större arteriolerna. Om möjligt ska läkemedlet inte injiceras i en implanterad venkateter eftersom detta kan orsaka inadekvat uppblandning av radioaktiviteten i lungartären.

När patienten har hostat och tagit flera djupa andetag injiceras läkemedlet långsamt under 3-5 andningscykler eller minst 30 sekunder. Stor försiktighet måste iakttas för säkerställa att det radioaktiva läkemedlet inte tränger in i omgivande vävnader och att intet blod aspireras, eftersom det annars finns risk för att större aggregatkomplex bildas. Patienten ska ligga på rygg under injektionen eller, för patienter med ortopné, så nära denna position som möjligt. Lungundersökningen kan påbörjas omedelbart efter injektionen.

Om en ventilations-/perfusionsscintigrafi utförs rekommenderas det att injektionen ges i samma ställning som inhalation av den radioaktiva inerta gasen eller aerosoler gavs, dvs. helst i sittande ställning, och att denna position intas minst 5 minuter före åtgärden. På detta sätt, till följd av bättre lungventilation i sittande ställning, minskar risken för falskt positiva resultat i en stegvis undersökning av ventilation och perfusion.

Förberedelse av patient beskrivs i avsnitt 4.4.

Bildtagning

Bildframställningen av lungorna kan påbörjas omedelbart efter injektionen.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller någon beståndsdel i det radiomärkta preparatet.
- Svår lunghypertoni.

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Möjligheten för överkänslighetsreaktioner såsom allvarliga, livshotande, fatale anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner skall alltid beaktas. Vid överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner ska administreringen av läkemedlet avbrytas omedelbart och intravenös behandling sättas in vid behov. För att kunna vidta omedelbara åtgärder i akuta situationer ska nödvändiga läkemedel och erforderlig utrustning såsom endotrakealtub och respirator finnas lätt tillgängliga.

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen vägas mot den förväntade nyttan. Den använda aktivitetskoncentrationen ska i varje fall var den lägsta koncentrationen som möjliggör erhållande av nödvändig diagnostisk information.

Särskild försiktighet ska iakttas vid administrering av teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb-preparatet till patienter med lunghypertoni, andningssvikt, möjlig eller bekräftad hjärtats höger-vänstershunt och till lungtransplanterade patienter. I dessa fall ska teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb-preparatet inte ges om inte en noggrann nytta-riskbedömning har genomförts.

För att minimera risken för mikroemboli i den cerebrala och renala cirkulationen ska teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb-preparatet ges som en långsam intravenös injektion. Antalet partiklar ska hållas så lågt som möjligt. Hos vuxna kan antalet partiklar minskas till mellan 100 000 och 200 000 partiklar utan att det påverkar bildkvaliteten. Heterogen fördelning av radioaktiviteten kan förekomma när antalet partiklar är mindre än 100 000 enheter.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Nytta-riskförhållandet hos dessa patienter måste utvärderas noga eftersom en risk för ökad strålningsexponering föreligger (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

För information om användning hos pediatrika patienter, se avsnitt 4.2.

Indikationen måste noga övervägas eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

Förberedelse av patient

Patienten ska ha getts tillräckligt med vätska innan undersökningen påbörjas och ska uppmanas att urinera så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska strålningen.

Blockering av sköldkörteln före injektionen av teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb-suspensionen kan bidra till att minska strålningsexponeringen av sköldkörteln genom att minska sköldkörtelns upptag av teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb, vilket utvecklas i mindre mängd som följd av metabolismen.

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska begränsas under första 12 timmarna efter injektionen.

Särskilda varningar

Pulmocis innehåller humant albumin.

Det rekommenderas bestämt att notera produktens namn och batchnummer varje gång PULMOCIS ges till en patient för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens batchnummer.

Standardåtgärder vidtas för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda ur humant blod eller -plasma. Åtgärderna inkluderar urval av givare, screening av individuella donatorer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt införandet av effektiva inaktiverings-/elimineringsssteg av virus i framställningsprocessen. Trots detta kan risken för potentiell överföring av smittämnen inte helt uteslutas vid administrering av läkemedel framställda ur humanblod eller -plasma.

Detta gäller även okända eller nya virus och andra patogener.

Det finns inga rapporter om virusöverföringar med albumin som tillverkats med etablerade metoder enligt europeiska farmakopéns specifikationer.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljörisker, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vissa läkemedel kan orsaka förändringar av den biologiska distributionen av teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb.

- Farmakologiska interaktioner orsakas av de kemoterapeutiska läkemedlen heparin och bronkodilatorer.
- Toxikologiska interaktioner kan orsakas av heroin, nitrofurantoin, busulfan, cyklofosamid, bleomycin, metotrexat, metysergid.
- Farmaceutiska interaktioner kan orsakas av magnesiumsulfat. Komplex av voluminösa aggregathelheter efter behandlingen kan bildas hos patienter som fått intravenös behandling med teknetium(^{99m}Tc)-märkta albuminmakroaggregat med teknetium. Dessa kan passera över i lungcirkulationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

När det är nödvändigt att ge radioaktiva läkemedel till kvinnor i fertil ålder är det viktigt att ta reda på om patienten är gravid. Om patientens menstruation har uteblivit bör hon anses vara gravid tills motsatsen är bevisad. I osäkra fall (t.ex. vid utebliven menstruation, mycket oregelbunden menstruation osv.) ska patienten om möjligt erbjudas någon alternativ metod som inte använder joniserande strålning.

Graviditet

Tillförsel av radionuklider till gravida kvinnor medför också stråldoser till fostret. Bara nödvändiga undersökningar bör utföras under graviditet när den sannolika nyttan överstiger risken som modern och fostret utsätts för.

Amning

Innan ett radioaktivt läkemedel administreras till en ammande moder måste man överväga om det är möjligt att uppskjuta undersökningen tills modern har slutat amma och även vilket radioaktivt ämne som är lämpligast med hänsyn till utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjolk. Om tillförsel anses nödvändig skall amningen avbrytas under 12 timmar och den urmjölkade bröstmjölken kasseras.

Fertilitet

Inga studier avseende fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

PULMOCIS har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

För säkerhetsinformation om smittsamma patogener, se avsnitt 4.4.

Exponering för joniserande strålning är kopplad till cancerinduktion och en risk för att utveckla ärftliga skador. Eftersom den effektiva dosen är 2,2 mSv, vid administrering av den högsta rekommenderade aktiviteten på 200 MBq är den förväntade sannolikheten att dessa biverkningar förekommer låg.

Frekvensen av biverkningar är enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemsjukdomar

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner såsom urtikaria, frossa, feber, illamående, hudrodnad i ansiktet och svettningar samt försämrad hjärtfunktion och cirkulatorisk funktion i form av förändrad respiration, hjärtfrekvens, förändrat blodtryck och bröstsmärtor, kollaps som kan vara relaterad till vaskulär ocklusion.

Mycket sällsynta: Allvarliga anafylaktoida reaktioner inklusive chock med risk för fatalt utfall har rapporterats. Dessa reaktioner uppträder dessutom inte nödvändigtvis omedelbart.

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Ingen känd frekvens: Lokala allergiska reaktioner vid injektionsstället har observerats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Antalet maksosalbpartiklar per vuxen patient får inte överstiga $1,5 \times 10^6$.

En tillförsel av ett mycket stort antal partiklar kan leda till en hemodynamiskt betydelsefull vaskulär ocklusion. Vid uttalade förändringar i andning, hjärtfrekvens och blodtryck ska åtgärder för att stabilisera andning och cirkulation vidtas.

Om en för stor strålningsdos av teknetium(^{99m}Tc)-makrosal har administrerats åt patienten ska den absorberade dosen till patienten om möjligt reduceras genom att öka elimineringen av radionukleider ur kroppen med frekvent urinering eller förstärkt diures och frekvent tömning av urinblåsan. Det kan vara till hjälp att uppskatta den effektiva dos som administrerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka, teknetium(^{99m}Tc), partiklar för injektion, ATC-kod: V09EB01

Vid de kliniska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar förefaller teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös injektion av teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb förekommer tillfälligt ocklusion av lungkapillärer och arterioler, vilken är proportionell mot det regionala lungblodflödet vid den aktuella tidpunkten.

Organupptag

Principen för perfusionsscintigrafi är kapillärblockad. Partiklarna av albuminmakroaggregat går inte igenom lungans parenkym (vare sig den interstitiella vävnaden eller alveolarerna) utan stannar kvar i en tillfällig ocklusiv position i kapillärernas lumen. Efter intravenös injektion förblir de flesta makrosalbaggregaten i lungornas arterioler och kapillärer vid första passagen genom lungorna. Diametern för de flesta makroaggregat är mellan 30 och 50 mikrometer. Beroende på fördelningen av partikelstorlekarna ockluderas tillfälligt cirka var 1,000 000:e kapillär (diameter < 20 mikrometer) och var 1 000:e arteriol (diameter > 20 mikrometer). Omfattningen av den regionala blockade med mikroembolier är därmed direkt proportionell mot regional lungperfusion vid den aktuella tidpunkten. Större partiklar kan leda till ocklusion av större kärl och därmed orsaka artificiella perfusionsstörningar. Hemodynamiska förändringar är direkt kopplade till makrosalbaggregatens partikelstorlek.

Eliminering

Elimineringen av makroaggregatpartiklar från lungorna sker genom mekanisk fragmentering genom de systoliska-diaistoliska tryckpulserna i kapillärerna och genom enzymatisk nedbrytning med efterföljande fagocytos av makrofager i det retikuloendoteliala systemet. I samband med eliminering ackumulerar aktivitet i lever och njurar.

Akkumulering i levern varierar kraftigt. Det ökar med tiden och kan bli upp till cirka 25 %.

Vad beträffar ämnets eliminering från lungorna föreligger stora skillnader mellan individer. Partiklarna elimineras från lungorna med en biologisk halveringstid på cirka 7-20 timmar. 30-45 % av den injicerade radioaktiviteten utsöndras via urinen inom 24 timmar.

Om patienten har en höger-västershunt, förflyttas en viss mängd av makroaggregaten till den allmänna cirkulationen och tas där upp i kapillärbädden. Om detta sker finns risk för att en mikroemboli bildas i exempelvis hjärnan eller njurarna.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte beskrivits klarlagts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns en korrelation mellan partiklarnas storlek och den toxiska effekten.

Den patofysiologiska mekanism som orsakar toxiciteten har visat sig vara ökningen av det pulmonära blodtrycket.

Med partiklar på 10-50 mikrometer i diameter uppträder det första pulmonära tecknet på toxicitet (t.ex. takypné) hos hundar efter injicering av 20-25 mg per kg kroppsvikt.

Vid injicering av 20 mg makrosalb-partiklar som är mindre än 80 mikrometer observeras en kraftig ökning av det pulmonära blodtrycket, medan inga signifikanta tryckförändringar kan iakttas vid injicering av 40 mg makrosalb-partiklar som är mindre än 35 mikrometer.

Vid tillförsel av suspensioner med makrosalb partiklar som är upp till 150 mikrometer i diameter uppträder inga blodtrycksförändringar under 10 mg/kg, medan suspensioner med större diameter (upp till 300 mikrometer i diameter), vanliga blodtrycksförändringar i lungartärer uppträder när dosen överstiger 5 mg/kg.

Doser på 20-50 mg/kg orsakar plötslig död p.g.a. andningssvikt. En säkerhetsfaktor på 100 konstateras efter injicering i hund av 14 000 partiklar teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb (storlek: 30-50 mikrometer).

Vid toxicitetsundersökningar med upprepad tillförsel till hundar har inga förändringar i djurens beteende kunnat observeras.

Inga tecken på patologiska förändringar i huvudorganen har iakttagits.

Det finns inga belägg i litteraturen för att den omärkta produkten har teratogena, mutagena eller carcinogena effekter.

Detta läkemedel är inte avsett för regelbunden eller kontinuerlig användning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humanalbumin
Stannokloriddihydrat (E 512)
Natriumklorid
I kväveatmosfär (E 941)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12.
Detta läkemedel ska inte komma i kontakt med luft.

6.3 Hållbarhet

1 år.

Utgångsdatum finns angivet på ytterförpackningen och på varje flaska.

Efter radiomärkning: förvaras vid högst 25°C och används inom 8 timmar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 8 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk aspekt bör produkten användas omedelbart, om inte metoden för radioaktiv märkning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Om produkten inte används omedelbart är det användaren som ansvarar för förvaringstider och lagringsförhållanden vid användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara beredningssatsen i kylskåp (2 °C- 8 °C).

Förvaring av radiomärkt läkemedel, se avsnitt 6.3.

Radiofarmaka ska förvaras i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

15 ml injektionsflaska (European Pharmacopoeia, färglös av typ I draget glas) försluten med gummipropp och aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlek: 5 flerdos injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna varningar

Radioaktiva läkemedel får endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i avsedd klinisk miljö. Mottagning, förvaring, användning, transport och destruktion är föremål för föreskrifter och/eller lämpliga tillstånd från behörig officiell organisation.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på sätt som uppfyller både strålskydd och farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett att användas vid beredning av teknetium(^{99m}Tc)-makrosalb. Injektionsflaskan ska inte administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått den förberedande proceduren.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 12.

Om det någon gång under beredningen av detta läkemedel kan ifrågasättas om injektionsflaskan är hel ska den inte användas.

Administreringsförfaranden ska genomföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av personal som administrerar läkemedlet. Adekvat skyddsutrustning är obligatorisk.

Innehållet i beredningssatsen före extemporeberedning är inte radioaktivt. När natriumperteknat(^{99m}Tc)-lösningen tillsats måste dock adekvat skärmning av den färdiga beredningen upprätthållas.

Användning av radiofarmaka medför risk för att andra personer utsätts för extern strålning eller kontamination från spill av urin, uppkastningar osv. Strålskyddsåtgärder skall därför vidtas i enlighet med nationella bestämmelser.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CIS bio international
BP 32
91192 Gif sur Yvette Cedex
FRANKRIKE

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11244

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.11.1993
Datum för den senaste förnyelsen: 18.09.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.01.2025

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Teknetium (^{99m}Tc) framställs med hjälp av en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator och sönderfaller under utsändning av gammastrålning med en medelenergi på 140 keV och en halveringstid på 6,02 timmar till teknetium (^{99}Tc) som, med tanke på den långa halveringstiden på $2,13 \times 10^5$ år kan betraktas som kvasistabilt.

Uppgifterna som anges nedan i tabell 2 kommer från ICPR publikation 128.

Tabell 2:

Organ	<i>Absorberad dos per administrerad enhet aktivitet (mGy/MBq)</i>				
	Vuxna	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Benyta	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Hjärna	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Bröst	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Gallblåsevägg	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Magtarmkanalen					
Magsäckens vägg	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Tunntarmsvägg	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Tjocktarmsvägg	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
(Övre tjocktarmsvägg	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014)
(Nedre tjocktarmsvägg	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095)
Hjärtvägg	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Njurar	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Lever	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Lungor	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Muskler	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Matstrupe	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Äggstockar	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Pankreas	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Benmärg (röd)	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Hud	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Mjälte	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testiklar	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Thymus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Sköldkörtel	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Urinblåsans vägg	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Livmoder	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Övriga organ	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

Den effektiva dosen som från en tillförd (högsta rekommenderad) aktivitet på 150 MBq för planar perfusionsscintigrafi för en vuxen som väger 70 kg är cirka 1,7 mSv och den effektiva dosen 200 MBq (högsta rekommenderad dos för singelfotonemissionstomografi (SPECT)) är cirka 2,2 mSv.

För en administrerad aktivitet på 150 MBq är den typiska stråldosen till målorganet (lungorna) 10 mGy och den typiska strålningsdosen till de kritiska organen är 1,0 mGy (binjurar), 1,3 mGy (blåsan vägg), 2,4 mGy (lever), 0,8 mGy (bukspottkörtel) och 0,6 mGy (mjälte).

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Ämnet ska dras upp i sprutan under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får aldrig öppnas. När proppen desinficerats ska lösningen dras upp genom proppen med hjälp av en endosspruta utrustad med lämplig strålskydd och en steril engångsnål eller med hjälp av ett godkänt automatiserat beredningssystem.

Om injektionsflaskan är skadad får preparatet inte användas.

Beräkning av volym och aktivitet för natriumperteknat (^{99m}Tc) i förhållande till antalet makrosalbparkiklar och aktivitet per dos

Enligt avsnitt 4.2 "Dosering och administreringssätt" är det nödvändigt att definiera volymen och radioaktiviteten för natriumperteknat(^{99m}Tc)-lösningen som ska tillsättas till beredningssatsen i förhållande till aktiviteten och till antalet parkiklar makroaggregat som ska administreras till vuxna eller pediatrika patienter.

Antalet parkiklar och den volym som skall administreras kan beräknas enligt följande:

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

Var:

V_{α} = volym som skall administreras (ml)

D = önskad aktivitet som skall administreras (MBq)

A = total aktivitet i injektionsflaskan för radioaktiv märkning (MBq)

F_r = fraktion av teknetium (^{99m}Tc) kvarstående baserat på sönderfall (se tabell 5)

P = antal parkiklar som skall administreras

V_T = total volym som tillsatts i injektionsflaskan för radioaktiv märkning (ml)

N = antal parkiklar per injektionsflaska (multiplikerat med utspädningsfaktor vid utspädning)

Antalet makroaggregat av albumin (MAA) per injektionsflaska med PULMOCIS, uttryckt i miljoner MAA, anges på injektionsflaskans etikett efter "**MAA/vial**".

Exempel på aktivitet, volym och antal makroaggregat som ska administreras presenteras i följande tabeller baserat på total volym per injektionsflaska och aktivitet hos den perteknetat-lösning (^{99m}Tc) som ska användas för radiomärkning. Tabell 3 visar exempel med 1/5 utspädning och tabell 4 utan utspädning.

I dessa tabeller anges antalet makroaggregat som ska administreras inom parentes och motsvarar det antal som erhålls med 2 respektive 4 miljoner makroaggregat per injektionsflaska.

Tabell 3 - 1/5 utspädning

Injektionsflaskans totala aaktivitet Injektionsflaskans totala volym													
	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]				

Tabell 3 (fortsätta) – 1/5 utspädning

Injektionsflaskans totala aktivitet totala volym	Injektionsflaskans totala aktivitet									
	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
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/ 0,5 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]

Tabell 4 - utan utspädning

Injektionsflaskans totala aktivitet Injektionsflaskans totala volym	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]

Tabell 4 (fortsätter) - utan utspädning

Injektionsflaskans totala aaktivitet Injektionsflaskans totala volym	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 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 [187 500-375 000]	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]

Aktiviteten måste beräknas med hänsyn till minskningen av teknetium (^{99m}Tc) mellan tidpunkten för märkningen och tidpunkten för injektionen.
Sönderfallsförloppet för (^{99m}Tc) presenteras i tabell 5.

Tabell 5 - ^{99m}Tc Tabell för sönderfall (halveringstid: 6,02 timmar)

T Min	F _r *	T Min	F _r *	T Min	F _r *	T 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 = Återstående fraktion av teknetium (^{99m}Tc)

Beredningsmetod

Normala försiktighetsåtgärder avseende sterilitet och strålskydd skall vidtas.

1. Tag en flaska från beredningssatsen och placera den i ett lämpligt blyskydd,

Använd en injektionsspruta till att via gummiproppen tillsätta 3-10 ml steril pyrogenfri natriumperteknat(^{99m}Tc) injektionsvätska vars radioaktivitet varierar från 400 MBq till högst 3 700 MBq, som en funktion av volymen.

Natriumperteknetat(^{99m}Tc)-injektionsvätskan ska överensstämma med specifikationerna i Pharmacopoeia Europaea.

2. Använd inte luftningsnål eftersom innehållet i flaskan förvaras i kvävgas: efter det att volymen (^{99m}Tc)-injektionsvätska har sprutats ska nålen dras utan att motsvarande volym kväve dras ut för att undvika övertryck i flaskan.

Vrid flaskan försiktigt så att det inte bildas skum under ca 2 minuter och låt sedan stå i 15 minuter före användning.

0,9 % steril natriumkloridlösning kan användas som spädningssvätska under radiomärkningen för att uppnå önskat antal partiklar och önskad aktivitet.

Efter radiomärkning är teknetium (^{99m}Tc)-makrosalb-suspensionen som erhålls en vitaktig homogen suspension som kan separeras om det får stå, med ett pH på mellan 5,0 och 7,0.

Skaka injektionsflaskan före varje uttag för att homogenisera lösningen.

För att undvika avlagringar får produkten inte förvaras i sprutan utan skall injiceras omedelbart efter att den extraherats från injektionsflaskan, varvid sprutan skall skakas före injektionen för att homogenisera injektionsvätskan.

Kontrollera suspensionens homogenitet efter beredning, pH, radioaktivitet och gammaspektrum innan den används.

Kvalitetskontroll

Märckkvalitet (radiokemisk renhet) kan kontrolleras enligt följande metod:

Arbetsmetod

Mätning av icke filtrerbar radioaktivitet.

Material och mätningssmetoder

1. Membranfilter av polykarbonat 13 mm till 25 mm i diameter, 10 µm tjock och med runda porer 3 µm i diameter.
2. 0,9 % natriumklorid.
3. Diverse: sprutor, nålar, 15 ml injektionsflaskor av glas, lämplig räknare.

Förfarande

1. Montera membranet i lämplig hållare.
2. Tillsätt 0,2 ml av injektionsvätskan på membranet. Mät membranets radioaktivitet: Aktivitet 1.
3. Skölj membranet med 20 ml 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning och samla in filtratet i injektionsflaskan för kassering.
4. Mät kvarvarande radioaktivitet på membranet: Aktivitet 2.
5. Beräkningar:

Beräkna procentsatsen makroaggregerat (^{99m}Tc)-humanalbumin enligt följande:

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

Den radioaktivitet som finns kvar på membranet bör inte vara mindre än 90 % av injektionens totala radioaktivitet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala anvisningar.