

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pulmocis 2 mg preparasjonssett til radioaktive legemidler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 2 mg makroaggregert humant albumin (makrosalb).

Antall makroaggregater per hetteglass er i området mellom 2×10^6 og 4×10^6 . I det radiomerkede legemidlet er fordelingen av partikkelstørrelser som følger: mer enn 95 % av partiklene er mellom 10 og 100 mikrometer.

Produsert fra humant serumalbumin fra humane donorer.

Radionukliden inngår ikke i settet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til radioaktive legemidler.
Hvit pellet

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Etter radioaktiv merking med natriumperteknetatoppløsning (^{99m}Tc), er den oppnådde suspensjonen med teknesium (^{99m}Tc)-albuminmakroaggregater indisert til voksne og pediatrikisk populasjon for:

- Pulmonal perfusjonsscintigrafi

For diagnostisering eller eksklusjon av lungeemboli hos pasienter med symptomer på lungeemboli og for overvåking av utviklingen av en lungeemboli.

For undersøkelser samtidig med behandlinger som medfører en betydelig reduksjon av den regionale lungeperfusjonen som preoperativ undersøkelse av lokal pulmonal perfusjon før (delvis) lungereseksjon, preoperativ undersøkelse og overvåking av utviklingen av lungetransplantater og for preterapeutiske undersøkelser som hjelp ved planlegging av behandling.

I kombinasjon med ventilasjonsscintigrafi for initiell evaluering og oppfølging av pasienter med alvorlig obstruktive og/eller restriktive lungesykdommer.

For diagnostisering og kvantifisering av pulmonale venstre-til-høyre-shunts.

- Radionuklid venografi

Som et alternativ til Doppler ultralyd, for radionuklid venografi av nedre ekstremiteter i kombinasjon med pulmonal perfusjonsscintigrafi hos pasienter med mistenkt dyp venetrombose i nedre ekstremiteter i kombinasjon med lungeemboli.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal kun administreres av kvalifisert personell (se avsnittet "Generelle advarsler" i pkt. 6.6).

Dosering

Voksne

Anbefalt radioaktivitet som skal administreres intravenøst til en voksen som veier 70 kg er mellom 40 og 150 MBq, med en middelferd på 100 MBq for planar pulmonal perfusjonsscintigrafi og opptil 200 MBq for SPECT pulmonal perfusjonsscintigrafi.

Anbefalt gjennomsnittlig antall partikler for voksne bør ligge mellom **100 000 og 300 000**. Maksimumsgrensen på 700 000 partikler per administrasjon må ikke overskrides. Minimalt antall partikler per administrert dose bør være 100 000 for å oppnå optimal bildekvalitet.

For beregning av mengden med partikler som skal administreres, se pkt. 12.

For voksne og eldre pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom, med pulmonal hypertensjon med respirasjonsinsuffisiens, pasienter med en høyre-til-venstre-shunt eller med transplantasjon av én enkelt lunge, bør antall partikler reduseres til mellom **100 000 og 200 000**.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Grundig vurdering av radioaktiviteten som skal administreres er nødvendig ettersom en økt eksponering for radioaktiv stråling er mulig hos disse pasientene.

Pediatrik populasjon

Bruk hos barn og ungdom må vurderes nøye, basert på kliniske behov og under vurdering av forholdet mellom risiko og fordeler hos denne pasientgruppen.

Paediatric Task Group i EANM (2016) anbefaler beregning av administrert radioaktivitet til pediatrik populasjon på grunnlag av kroppsvekt i henhold til tabell 1.

Administrert radioaktivitet til barn og ungdom kan beregnes ved å multiplisere en baseline aktivitet (for beregningsformål) med de vektavhengige multiplene som er gitt i tabellen nedenfor.

$A[\text{MBq}]_{\text{administrert}} = \text{baseline radioaktivitet} \times \text{multipl}$

Baseline aktivitet er 5,6 MBq. Hos svært unge barn (opptil 1 år) er det nødvendig med en minimumsaktivitet på 10 MBq for å oppnå bilder av tilstrekkelig kvalitet.

Tabell 1: Vektavhengige korreksjonsfaktorer i den pediatrike populasjonen i henhold til doseringskortet fra EANM-2016:

Vekt [kg]	Multippel	Vekt [kg]	Multippel	Vekt [kg]	Multippel
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

Antall partikler bør holdes så lavt som mulig for ikke å embolisere mer enn 0,1 % av alle lungekapillærene. Det anbefales å beregne antall partikler som skal administreres til barn og ungdom i henhold til anbefalingene i retningslinjene for lungescintigrafi hos barn fra European Association of Nuclear Medicine (EANM) (2007):

Vekt [kg]	Maksimalt antall partikler som skal administreres
< 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

I tilfelle av kjent eller ved mistanke om alvorlig reduksjon av den pulmonale karsengen (mer enn 50 %), bør antallet partikler som skal administreres reduseres proporsjonalt. For evaluering av høyre-til-venstre-shunts bør antallet administrerte partikler reduseres til 10 000–20 000.

Administrasjonsmåte Til flerdosebruk.

Dette legemidlet skal rekonstitueres før det administreres til pasienten. For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Forsiktighetsregler som skal følges før håndtering eller administrasjon av legemidlet:
Sprøyten med innhold må svinges forsiktig én gang til rett før injeksjon, for å oppnå en ensartet fordeling av partiklene og for å unngå dannelsen av store aggregater. En tynn kanyler bør brukes for å løse opp eventuelle komplekser av aggregater.

Av samme grunn skal blod ikke trekkes opp i sprøyten, da det induserer dannelsen av små koagler som vil vises i scintigrafien som falsk positive defekter på grunn av okklusjonen av de større arteriolene. Hvis mulig bør legemidlet ikke injiseres via en implantert venøs tilgangsenhet, da dette kan medføre utilstrekkelig blanding av radioaktiviteten i den pulmonale arterien.

Etter at pasienten har hostet og tatt flere dype åndedrag, skal legemidlet injiseres sakte intravenøst i løpet av 3 til 5 innåndinger eller i løpet av minst 30 sekunder. Det må utvises stor forsiktighet for å passe på at det radioaktive legemidlet ikke kommer inn i omkringliggende vev og at det ikke trekkes opp blod, da det vil medføre fare for at det dannes større komplekser av aggregater. Pasienten bør ligge i ryggleie under injeksjonen eller så nær opp til denne stillingen som mulig for pasienter med ortopné.

Dersom det utføres en ventilasjons-/perfusjonsscintigrafi, tilrådes det å utføre injeksjonen i samme stilling som ved inhalasjonen av den radioaktive inertgassen eller aerosolen, dvs. helst i sittende stilling, og at denne stillingen inntas minst 5 minutter på forhånd. På denne måten, som en følge av bedre ventilasjon i sittende stilling, unngår man faren for falsk positive resultater av en usikker undersøkelse av ventilasjon og perfusjon.

For pasientforberedelser, se pkt. 4.4.

Bildetaking

Avbildningen av lungene kan begynne umiddelbart etter injeksjonen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller noen av komponentene i det radiomerkede legemidlet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensial for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Muligheten for overfølsomhet, inkludert alvorlige, livstruende, fatale anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner bør alltid vurderes. Dersom det oppstår overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administreringen av legemidlet omgående seponeres og intravenøs behandling om nødvendig startes. For å muliggjøre øyeblikkelige tiltak i nødstilfeller, må nødvendige legemidler og utstyr, som for eksempel endotrakealtube og ventilator, være tilgjengelige i umiddelbar nærhet.

Individuell begrunnelse av nytte/risiko

For hver pasient må eksponering overfor stråling være rettferdiggjort på grunnlag av sannsynlige fordeler. Radioaktiviteten som administreres må i hvert tilfelle være lavest mulig for å oppnå den nødvendige diagnostiske informasjonen.

Det skal utvises stor forsiktighet ved administrasjon av teknesium (^{99m}Tc) makrosalb til pasienter med pulmonal hypertensjon, respirasjonsinsuffisiens, pasienter med en høyre-til-venstre-shunt eller lungetransplanterte pasienter. I disse tilfellene skal teknesium (^{99m}Tc) makrosalb ikke administreres, unntatt etter en nøye vurdering av nytte/risiko.

For å redusere muligheten for mikroembolisme i cerebrale og renale sirkulasjoner mest mulig, skal teknesium (^{99m}Tc) makrosalb administreres ved sakte intravenøs administrasjon. Antallet partikler må holdes så lavt som mulig. Hos voksne kan antallet partikler reduseres til mellom 100 000 og 200 000 partikler, uten reduksjon av bildekvalitet for påvisning av perfusjonsdefekter og uten å påvirke bildekvaliteten ved visualisering av perfusjonsdefekter. Heterogen fordeling av radioaktiviteten kan oppstå hvis antallet partikler er mindre enn 100 000 enheter.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Grundig vurdering av forholdet mellom nytte og risiko hos disse pasientene er nødvendig ettersom en økt eksponering for radioaktiv stråling er mulig (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

For informasjon om bruk i den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2.

Grundig vurdering av indikasjonen er nødvendig ettersom den effektive dosen per MBq er høyere enn hos voksne (se pkt. 11).

Pasientforberedelser

Pasienten bør være godt hydrert før undersøkelsen og oppfordres til å tømme seg så ofte som mulig i løpet av de første timene etter undersøkelsen for å redusere radioaktiv stråling

En thyroideablokade før bruk av teknesium (^{99m}Tc) makrosalb injeksjonsvæske, suspensjon kan bidra til å redusere strålingseksponeringen for thyroidea ved å redusere opptaket av teknesium (^{99m}Tc) perteknetat som utvikles i mindre grad av metabolismen.

Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn og gravide kvinner bør begrenses i løpet av de første 12 timene etter injeksjonen.

Spesielle advarsler

Pulmocis inneholder humant albumin.

Standardtiltak for å forhindre infeksjoner som følge av bruk av legemidler som er tilvirket fra humant blod eller plasma omfatter utvelgelse av donorer, screening av de enkelte donasjoner og innsamlet plasma for spesifikke markører på infeksjon og inkludering av effektive fremstillingstrinn for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for dette, når legemidler blir fremstilt fra humant blod eller plasma blir administrert, kan muligheten for overføring av infeksiose agens ikke totalt utelukkes.

Dette gjelder også for ukjente virus eller virus under utvikling samt andre patogener.

Det finnes ingen rapporter om overføring av virus med albumin som er tilvirket i etablerte prosesser etter spesifikasjonene fra European Pharmacopoeia.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnumm til det administrerte legemidlet protokollføres.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

For forsiktighetsregler vedrørende miljøfare, se pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Endringer i den biologiske distribusjonen av teknesium (^{99m}Tc) makrosalb kan induseres av ulike legemidler.

- Farmakologiske interaksjoner er forårsaket av kjemoterapeutiske legemidler, heparin og bronkodilatorer.
- Toksikologiske interaksjoner kan være forårsaket av heroin, nitrofurantoin, busulfan, cyklofosamid, bleomycin, metotreksat, metysergid.
- Farmasøytiske interaksjoner kan være forårsaket av magnesiumsulfat. Komplekser av de fleste voluminøse aggregater kan dannes etter behandling med albuminmakroaggregater merket med teknesium (^{99m}Tc) hos pasienter som får intravenøs behandling med magnesiumsulfat. Disse kan passere inn i den pulmonale sirkulasjonen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det er viktig å fastslå om en kvinne er gravid eller ikke, når radiofarmaka skal gis til en fertil kvinne. Alle kvinner som ikke har fått menstruasjon til riktig tid skal antas å være gravide med mindre noe annet er påvist. Dersom det er tvil om en mulig graviditet (uteblitt eller uregelmessig menstruasjon, osv.), bør pasienten tilbys alternative teknikker som ikke bruker ioniserende stråling (hvis tilgjengelig).

Graviditet

Radionuklid-prosedyrer som utføres hos gravide kvinner innebærer også en stråledose for fosteret. Kun nødvendige undersøkelser skal derfor utføres under graviditet, når den sannsynlige fordel i stor grad overveier risikoen dette innebærer for moren og fosteret.

Amming

Før det administreres radiofarmaka til en kvinne som ammer, skal det gjøres vurderinger av muligheten for å utsette administrasjonen av radionuklidet til hun har sluttet å amme og hva som er det best egnede valget av radiofarmaka, med tanke på at utskillingen av radioaktivitet i morsmelken. Dersom administrasjon vurderes å være nødvendig, skal ammingen avbrytes i 12 timer, og melken fra de utgåtte ammingene skal kasseres.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pulmocis har ingen eller ubetydelig innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

For sikkerhetsinformasjon med tanke på overførbare agens, se pkt. 4.4.

Eksposering overfor ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og potensial for utvikling av arvelige defekter. Da den effektive dosen er 2,2 mSv ved administrering av den maksimalt anbefalte radioaktiviteten på 200 MBq, er det liten sannsynlighet for at disse bivirkningene forekommer.

Frekvensen av bivirkninger er klassifisert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Overfølsomhetsreaksjoner som urtikaria, frysninger, feber, kvalme, ansiktseritem og svetting samt svekkelse av kardielle og sirkulatoriske funksjoner som karakteriseres som endringer i respirasjon, puls, blodtrykk og brystmerter, kollaps som kan henge sammen med vaskulær okklusjon.

Svært sjeldne: Alvorlige anafylaktoide reaksjoner inkludert sjokk med mulig fatalt utfall er rapportert. Disse reaksjonene opptrer ikke alltid umiddelbart.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ikke kjent: Lokale allergiske reaksjoner på injeksjonsstedet er observert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til

Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Antall MAA-partikler per voksen pasient må ikke overstige $1,5 \times 10^6$.

Administrasjon av et svært høyt antall partikler kan føre til en betydelig hemodynamisk vaskulær blokkade. Hvis det oppstår uttalte endringer i respirasjon, puls og blodtrykk, skal tiltak som stabiliserer respirasjon og sirkulasjon igangsettes.

Dersom det administreres en stråleoverdose, skal den absorberte dosen med teknesium (^{99m}Tc) makrosalb til pasienten reduseres når dette er mulig, ved å øke elimineringen av radionuklidet fra kroppen ved hjelp av forsert diurese og hyppig tømming av blæren. Det kan være nyttig å estimere den effektive dosen som ble gitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Radiofarmaka til diagnostisk bruk, teknesium (^{99m}Tc), partikler for injeksjon, ATC-kode: V09EB01

Ved de kjemiske konsentrasjonene brukt til diagnostiske undersøkelser ser det ikke ut som at oppløsning med teknesium (^{99m}Tc) makrosalb har noen farmakodynamisk aktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs injeksjon av teknesium (^{99m}Tc) makrosalb oppstår det midlertidig okklusjon av pulmonale kapillærer og arterioler, som er proporsjonal med den lokale pulmonale blodstrømmen på det tidspunktet.

Organopptak

Prinsippet bak perfusjonsscintigrafi er kapillær blokkade. Partiklene i albuminmakroaggregater penetrerer ikke lungeparenkymet (interstitielt eller alveolært), men forblir i en midlertidig okkluderende posisjon i lumen i kapillærene. Etter intravenøs injeksjon forblir de fleste makrosalb-aggregatene i arteriolene og kapillærene i lungene ved førstegangspassasje gjennom lungene. Diameteren av de fleste makroaggregatene er mellom 10 og 100 mikrometer. Avhengig av fordelingen av partikkelstørrelsene, blir omtrent hver 1 000 000. kapillær (diameter < 20 mikrometer) og hver 1000. arteriole (diameter > 20 mikrometer) midlertidig okkludert. Utstrekningen av regional blokkade med mikroembolisme er således direkte proporsjonal med den regionale lungeperfusjonen på det tidspunktet. Større partikler kan føre til okklusjon av større blodkar og derfor forårsake kunstige perfusjonsforstyrrelser. Hemodynamiske endringer er direkte forbundet med partikkelstørrelse på makrosalb-aggregatene.

Eliminasjon

Eliminasjon av partiklene i makroaggregatene fra lungene finner sted ved mekanisk fragmentering gjennom de systolisk-diastoliske trykkpulsene inne i kapillærene og ved enzymatisk nedbrytning med påfølgende fagocytose av makrofager i det retikuloendoteliale systemet. I sammenheng med eliminasjonen akkumuleres aktivitet i lever og nyrer.

Leverakkumulasjonen er ekstremt variabel; den øker over tid og kan bli så høy som ca. 25 %.

Med tanke på eliminasjonen fra lungene, er det store forskjeller fra person til person. Partiklene blir eliminert fra lungene med en biologisk halveringstid på ca. 7–20 timer. 30–45 % av injisert radioaktivitet utskilles via urin innen 24 timer.

Hvis en høyre-til-venstre-shunt foreligger, beveger en del av makroaggregatene seg inn i det generelle sirkulasjonssystemet og blir fanget der i kapillærsengen. Hvis dette skjer, er dannelsen av for eksempel cerebral eller renal mikroembolisme mulig.

Halveringstid

Biologisk halveringstid er i området mellom 2-8 timer, avhengig av partikkelstørrelsene. Fysisk halveringstid er 6,02 timer.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt karakterisert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er en korrelasjon mellom størrelsen på partiklene og deres toksiske effekt.

Det er vist at den patofysiologiske mekanismen som er ansvarlig for toksisitet er økningen av det pulmonale blodtrykket.

Med fremstilling fra 10 til 50 mikrometer i diameter, kommer de første pulmonale tegn på toksisitet hos hund (f.eks. takypné) til syne etter injeksjon på 20 til 25 mg per kg kroppsvekt.

Det ble sett en bratt økning i det pulmonale blodtrykket når 20 mg makrosalb med partikler mindre enn 80 mikrometer ble injisert, men det var ingen signifikante trykkendringer med 40 mg makrosalb med partikler mindre enn 35 mikrometer.

Med en suspensjon med makrosalb-partikler opptil 150 mikrometer i diameter oppstår det ingen trykkendringer under 10 mg/kg, mens suspensjoner med større diametere (opptil 300 mikrometer) medfører typiske blodtrykksendringer i den pulmonale arterien når dosene overskrider 5 mg/kg.

Doser på 20–50 mg/kg forårsaker plutselig død på grunn av svikt. En sikkerhetsfaktor på 100 ble funnet etter injeksjon i hunder på 14 000 partikler med teknesium (^{99m}Tc) makrosalb (størrelse: 30-50 mikrometer).

Studier av toksisitet ved gjentatt dosering hos hunder viste ingen påvisbare variasjoner i den generelle atferden.

Det er ikke påvist noen patologiske endringer i de viktigste organene.

Det finnes ingen beviser i litteraturen på teratogene, mutagene eller karsinogene effekter av det umerkede legemidlet.

Dette legemidlet skal ikke brukes til vanlig eller kontinuerlig administrasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Albumin, human
Tinnkloriddihydrat (E 512)
Natriumklorid
Nitrogen (E 941)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 12.

Dette legemidlet bør ikke komme i kontakt med luft.

6.3 Holdbarhet

1 år

Utløpsdatoen er angitt på ytterpakningen og på hvert hetteglass.

Etter radioaktiv merking: oppbevares ved høyst 25°C og brukes innen 8 timer.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er demonstrert i 8 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemiddelet brukes umiddelbart, med mindre metoden for radiomerking/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon. Dersom det ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser under bruk, brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Preparasjonssettet skal oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter radiomerking av dette legemidlet, se pkt. 6.3.

Radiofarmaka skal oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml hetteglass av fargeløst glass, type I, lukket med gummipropp og aluminiumskapsel.

Pakningsstørrelse: 5 hetteglass til flerdosebruk

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle advarsler

Radiofarmaka skal kun mottas, brukes og administreres av autorisert personell i egnede kliniske omgivelser. For mottak, oppbevaring, bruk, transport og destruksjon gjelder forskrifter og/eller relevante lisenser fra kompetente offentlige myndigheter.

Radiofarmaka skal tilberedes på en måte som tilfredsstiller både strålesikkerheten og de kravene som stilles til farmasøytisk kvalitet. Det skal iverksettes egnede aseptiske forholdsregler.

Innholdet i hetteglasset skal kun brukes ved tilberedning av teknesium (^{99m}Tc) makrosalb, og skal ikke administreres direkte til pasienten uten at det først har gjennomgått den forberedende prosedyren.

For instruksjoner om rekonstituering og radioaktiv merking av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Dersom hetteglasset blir skadet på noe tidspunkt under tilberedningen, skal legemidlet ikke brukes.

Administreringsprosedyrene bør utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemidlet og bestråling av operatøren. Tilfredsstillende skjerming er obligatorisk.

Innholdet i settet er ikke radioaktivt før tilberedning. Etter at det er tilsatt natriumperteknetat (^{99m}Tc), må det sørges for tilstrekkelig skjerming av den endelige tilberedningen.

Administrering av radiofarmaka fører til fare for andre personer på grunn av ekstern stråling eller kontaminering ved søl av urin, oppkast osv. Det skal derfor tas forholdsregler for strålevern i samsvar med nasjonale forskrifter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13267

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. oktober 2020
Dato for siste fornyelse: 06. april 2025

10. OPPDATERINGSDATO

07.01.2025

11. DOSIMETRI

Teknesium (^{99m}Tc) produseres ved hjelp av en ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator og nedbrytes med emisjon av gammastråler med en gjennomsnittsenergi på 140 keV og en halveringstid på 6,02 timer til teknesium (^{99}Tc), som, tatt i betraktning dets lange halveringstid på $2,13 \times 10^5$ år, kan anses for å være kvasistabil.

Dataene som er listet opp nedenfor i tabell 2 er hentet fra publikasjonen ICRP 128.

Tabell 2:

Organ	Absorbert dose per enhet administrert				
	Voksne	15 år	10 år	5 år	1 år
Binyrer	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Benoverflater	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Hjerne	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Bryst	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Galleblærevegg	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Gastrointestinalkanalen					
Ventrikkelvegg	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Tynntarmvegg	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Kolonvegg	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
(Vegg i øvre del av tykktarm)	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014)
(Vegg i nedre del av tykktarm)	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095)
Hjertevegg	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Nyrer	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Lever	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Lunger	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Muskler	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Øsofagus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Eggstokker	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Pankreas	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Rød marg	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Hud	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Milt	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testikler	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Thymus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Skjoldbruskkjertel	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Urinblærevegg	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Livmor	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Gjenværende organer	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

Den effektive dosen etter administrasjon av en (maksimalt anbefalt) radioaktivitet på 150 MBq for planar perfusjonsscintigrafi av en voksen som veier 70 kg er ca. 1,7 mSv og 2,2 mSv for 200 MBq (maksimalt anbefalt dose for SPECT).

For en administrert radioaktivitet på 150 MBq er den vanlige strålingsdosen på målorganet (lunger) på 10 mGy og de typiske strålingsdosene til de kritiske organene binyrer, blærevegg, lever, pankreas og milt på henholdsvis 1,0, 1,3, 2,4, 0,8 og 0,6 mGy.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Beregning av volum og aktivitet av natriumperteknetat (^{99m}Tc) i forhold til antall makrosalb-partikler og aktivitet per dose

I følge pkt. 4.2 "Dosering og administrasjonsmåte" er det nødvendig å definere volum og radioaktivitet av natriumperteknetat (^{99m}Tc)-oppløsning som skal legges til settet i forhold til aktivitet og antall partikler med makroaggregater som skal administreres til voksne eller pediatriske pasienter.

Antall partikler og volumet som skal administreres kan beregnes som følger:

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

Hvor:

V_{α} = volum som skal administreres (ml)

D = ønsket aktivitet som skal administreres (MBq)

A = total aktivitet i radiomerket hetteglass (MBq)

F_r = brøkdel av teknesium (^{99m}Tc) som gjenstår basert på nedbrytning (se tabell 5)

P = antall partikler som skal administreres

V_T = totalt volum tilsatt radiomerket hetteglass (ml)

N = antall partikler per hetteglass (multiplisert med fortynningsfaktor i tilfelle fortynning)

Antall makroaggregater av albumin (MAA) per hetteglass med Pulmocis, uttrykt i millioner av MAA, er angitt på hetteglasset etter "**MAA/vial**".

Eksempler på aktivitet, volum og antall makroaggregater som skal administreres er presentert i følgende tabeller basert på totalt volum per hetteglass og aktiviteten til perteknetat (^{99m}Tc)-oppløsningen som skal brukes til radiomerkning. Tabell 3 viser eksempler med 1/5 fortynning og tabell 4 viser uten fortynning. I disse tabellene er antallet makroaggregater som skal administreres presentert i parentes og tilsvarer antallet oppnådd med henholdsvis 2 og 4 millioner makroaggregater per hetteglass.

Tabell 3 - 1/5 fortynning

Total aktivitet i hetteglass										
Totalt volum i hetteglass	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 (fortsetter) - 1/5 fortynning

Total aktivitet i hetteglass										
	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 – ufortynnet

Total aktivitet i hetteglass	Total volum i hetteglass								
	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]	200MBq/ 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 (fortsetter) – ufortynnet

Total aktivitet i hetteglass	Total volum i hetteglass								
	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 må beregnes med tanke på reduksjonen av teknesium (^{99m}Tc) mellom tidspunktet for merking og tidspunktet for injeksjon. Nedbrytningstabellen for teknesium (^{99m}Tc) er presentert i tabell 5.

Tabell 5 ^{99m}Tc nedbrytningstabell (halveringstid: 6,02 timer)

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 = Gjenværende brøkdel av teknesium (^{99m}Tc)**

Tilberedningsmåte

Opptrekk skal utføres under aseptiske forhold.

Hetteglassene må ikke åpnes. Etter desinfeksjon av proppen skal oppløsningen trekkes opp gjennom proppen ved bruk av endosesprøyte utstyrt med egnet beskyttende skjerming og en steril éngangsnål eller ved bruk av et godkjent automatisk applikasjonssystem.

Dersom hetteglasset skades, skal ikke legemidlet brukes.

Vanlige forsiktighetsregler angående sterilitet og strålevern skal respekteres.

1. Ta et hetteglass fra settet og sett det inn i en egnet blyskjerming.

Stikk en kanyle gjennom gummiproppen og trekk opp en injeksjon med 3 til 10 ml sterilt og pyrogenfritt natriumperteknetat (^{99m}Tc) med varierende stråleaktivitet i forhold til volumet, fra 400 MBq til maksimalt 3700 MBq.

Injeksjonen med natriumperteknetat (^{99m}Tc) bør være i samsvar med spesifikasjonene fra European Pharmacopoeia.

2. Ikke bruk en ventiltet nål da innholdet er i nitrogen: etter innføring av volumet med injeksjonen med natriumperteknetat (^{99m}Tc), trekk ut et tilsvarende volum med nitrogen, uten å fjerne nålen, for å unngå overtrykk i hetteglasset.

Virvle hetteglasset forsiktig, pass på at det ikke skummer, i ca. 2 minutter, og la det stå i 15 minutter før bruk.

0,9 % steril natriumkloridoppløsning kan brukes som fortynningsmiddel under radiomerkningsprosedyren for å oppnå ønsket partikkelantall og aktivitet.

Etter radioaktiv merking av teknesium (^{99m}Tc) makrosalb er den oppnådde suspensjonen en hvitfarget homogen suspensjon som kan skille seg hvis den blir stående, og den har en pH mellom 5,0 og 7,0.

Hetteglasset skal virvles før hvert uttak for å homogenisere suspensjonen.

For å unngå bunnfall, må ikke legemiddelet oppbevares i sprøyten, men injiseres umiddelbart etter at det er trukket ut av hetteglasset, og man skal sørge for å virvle sprøyten før injeksjon for å homogenisere injeksjonen.

Homogeniteten til suspensjonen etter tilberedning, pH, stråleaktivitet og gammaspektrum bør kontrolleres før bruk.

Kvalitetskontroll

Kvaliteten på merkingen (radiokjemisk renhet) kan kontrolleres i henhold til følgende prosedyre:

Metode

Ikke-filtrerbar radioaktivitet.

Materialer og metoder

1. Polykarbonat membranfilter 13 mm til 25 mm i diameter, 10 mikrometer tykk og med sirkulære porer som er 3 mikrometer i diameter.
2. Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning.
3. Annet: sprøyter, nåler, 15 ml hetteglass, hensiktsmessig telleapparat.

Fremgangsmåte

1. Tilpass membranen inn i en egnet holder.
2. Plassér 0,2 ml av injeksjonen på membranen. Mål radioaktiviteten på membranen: Aktivitet 1.
3. Skyll membranen med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning og samle opp filtratet i et hetteglass for avhending.
4. Mål radioaktiviteten som er igjen på membranen: Aktivitet 2.
5. Beregninger:

Beregn prosentandelen av teknesium (^{99m}Tc) humane albuminmakroaggregater som følger:

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

Gjenværende radioaktivitet på membranen bør ikke være mindre enn 90 % av den totale radioaktiviteten i injeksjonen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.