

## VALMISTEYHTEEN VETO

### Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

#### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 2,5 mg ihmisperäisen albumiinin makroaggregaattia (makroaggregoitu albumiini, makroalbumiini).

Makroaggregaattipartikkelien lukumäärä injektiopulloa kohti vaihtelee  $3 \times 10^6$ – $8 \times 10^6$ . Leimatun valmisteeseen partikkelikokojakauma: yli 90 % partikkeleista on kooltaan 10–100 mikrometriä.

Valmistettu verenluovutuksesta saadusta ihmisen seerumin albumiinista.

Radioisotooppi ei sisälly valmisteyhdistelmään.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

#### 3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen pakastekuivattu patruuna, pelletti tai jauhe, puhdistettu, ei sisällä vierasaineita

#### 4. KLIINISET TIEDOT

##### 4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Natriumperteknetaatti( $^{99m}\text{Tc}$ )-liuoksella leimaamisen jälkeen saatu teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )-albumiinimakroaggregaattisuspensio on tarkoitettu aikuisille ja pediatrisille potilaille seuraaviin käyttöaiheisiin:

Keuhkoperfuusion gammakuvaus

Keuhkoveritulpan toteaminen tai poissulkeminen potilailla, joilla on keuhkoveritulpan oireita, sekä keuhkoveritulpan kehittymisen seuraaminen.

Keuhkoperfuusion alueellisen jakauman huomattavaan vähenemiseen johtavien hoitojen yhteydessä suoritettavat tutkimukset, keuhkoperfuusion paikallisen jakauman preoperatiivinen selvittely ennen (osittaista) keuhkoresektiota, keuhkonsiirtojen preoperatiivinen tutkimus ja siirrettyjen keuhkojen toiminnan seuranta sekä sädehoidon suunnittelussa käytettävät, hoitoa edeltävät tutkimukset. Keuhkoventilaation gammakuvauksen ohella vaikeaa obstruktiivista ja/tai restriktiivistä keuhkosairautta sairastavien potilaiden alustava arviointi ja seuranta.

Keuhkojen oikealta vasemmalle suuntautuvien oikovirtausten diagnosointi ja kvantifiointi.

#### Radionuklidivenografia

Vaihtoehtona Doppler-ultraäänikuvaukselle alaraajojen radionuklidivenografiassa keuhkoperfuusion gammakuvauksen ohella potilaille, joilla epäillään sekä alaraajan syvää laskimotukosta että keuhkoveritulppaa.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Tätä lääkevalmistetta saa antaa vain siihen valtuutettu henkilöstö (ks. Yleiset varoitukset, kohta 6.6).

### Annostus

#### *Aikuiset*

Suosittelu 70 kg:n painoiselle aikuiselle annettava aktiivisuus on 40–150 MBq (keskimääräinen aktiivisuus 100 MBq) planaarisella tekniikalla suoritettavassa keuhkoperfuusion gammakuvauksessa ja enintään 200 MBq SPECT-tekniikalla suoritettavassa keuhkoperfuusion gammakuvauksessa.

Suosittelu aikuisille annettava partikkelimäärä on keskimäärin **100 000–300 000**. Partikkelien enimmäismäärä yhdellä antokerralla 700 000 eikä sitä saa ylittää. Partikkelien vähimmäismäärä annettavaa annosta kohti on 100 000, jotta voidaan saavuttaa mahdollisimman hyvä kuvanlaatu. Annettavan partikkelimäärän laskeminen, ks. kohta 12.

Vaikeasta sydän- ja verisuonitaudista, keuhkoverenpainetaudista ja hengitysvajauksesta tai oikealta vasemmalle suuntautuvasta oikovirtauksesta kärsiville aikuisille ja iäkkäille potilaille annettavaa partikkelimäärää tulisi vähentää **100 000–200 000** partikkeliin.

#### *Munuaisten vajaatoiminta / maksan vajaatoiminta*

Näillä potilailla annettavan aktiivisuuden määrää on harkittava tarkoin, sillä säteilyaltistus saattaa olla heillä tavanomaista suurempi.

#### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille on harkittava tarkoin klinisen tarpeen ja tämän potilasryhmän hyöty-haittasuhteen arvioinnin perusteella.

Euroopan isotooppiäketieteen yhdistys (EANM 2016) suosittelee, että pediatrialle potilaille annettavat radioaktiivisuuspitoisuudet lasketaan potilaan ruumiinpainon perusteella taulukon 1 mukaisesti.

Lapsille ja nuorille annettavat radioaktiivisuuspitoisuudet voidaan laskea kertomalla lähtötason aktiivisuus (laskennallinen arvo) alla olevassa taulukossa annetuilla painoa vastaavilla kertoimilla.

Annettava aktiivisuus [MBq] = lähtötason aktiivisuus × kerroin

Lähtötason aktiivisuus on 5,6 MBq. Hyvin nuorille lapsille (enintään 1-vuotiaalle) tulee käyttää 10 MBq:n vähimmäisaktiivisuutta riittävän kuvanlaadun saavuttamiseksi.

**Taulukko 1** Painoa vastaavat korjauskertoimet pediatrialle potilaille Euroopan isotooppi lääketieteen yhdistyksen (EANM) vuoden 2016 -annostuskortin mukaan:

Paino [kg]	Kerroin	Paino [kg]	Kerroin	Paino [kg]	Kerroin
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

Partikkelimäärä on pidettävä mahdollisimman vähäisenä niin, että embolisaatio rajoittuu enintään 0,1 %:iin keuhkojen hiussuonten kokonaismäärästä. Lapsille ja nuorille annettava partikkelimäärä suositellaan laskettavaksi EANM:n julkaiseman lasten keuhkogammakuvausta koskevan ohjeiston suositusten (2007) mukaisesti:

Paino [kg]	Annettavien partikkelien enimmäismäärä
< 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

Jos keuhkojen verisuoniston epäillään tai tiedetään vähentyneen huomattavasti (yli 50 %), annettavaa partikkelimäärää tulee vähentää vastaavassa suhteessa.

Oikealta vasemmalle suuntautuvan oikovirtauksen arvioinnissa partikkelien annettava määrä tulee vähentää 10 000–20 000:een.

### Antotapa

Moniannoskäyttöön.

Laskimoon natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-liuoksella leimaamisen jälkeen.

Tämä lääkevalmiste on saatettava käyttökuntoon ennen potilaalle antamista.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Ruiskun sisältöä on sekoitettava huolellisesti vielä kerran ennen injektion antamista, jotta partikkelit jakautuvat tasaisesti ja vältetään suurempikokoisten aggregaattien muodostuminen. Antamiseen tulee käyttää ohutta kanyyliä, jotta mahdolliset aggregaattiryhmittymät hajoavat.

Ruiskuun ei myöskään saa koskaan vetää verta, koska se saa aikaan pieniä hyytymiä, jotka gammakuvauksessa näkyvät suurikokoisempien arterioliin tukkeutumisen vuoksi väärinä positiivisina muutoksina. Mikäli mahdollista, valmistetta ei pidä injisoida keskuslaskimokatettrin kautta, sillä siitä voi olla seurauksena radioaktiivisuuden riittämätön sekoittuminen keuhkovaltimossa.

Kun potilas on yskäissyt ja hengittänyt syvään useamman kerran, lääkevalmiste injisoidaan hitaasti 3–5 hengityssyklin tai vähintään 30 sekunnin aikana. On pidettävä tarkasti huolta siitä, ettei radioaktiivista ainetta pääse ympäröiviin kudoksiin eikä verta aspiroida, koska silloin on olemassa vaara, että muodostuu suurikokoisempia aggregaattikonaisuuksia. Potilaan tulee injektion aikana maata selällään tai jos kyseessä on ortopneasta kärsivä potilas, mahdollisimman lähellä tätä asentoa.

Jos suoritetaan keuhkojen ventilaation/perfuusion gammakuvaus, injektio on suositeltavaa antaa samassa asennossa kuin radioaktiivista inerttiä kaasua tai aerosoleja inhaloitaessa eli mieluiten istuma-asennossa, johon asetetaan vähintään 5 minuuttia ennen toimenpidettä. Koska keuhkojen ventilaatio on parempi istuma-asennossa, vältetään väärin positiivisten tulosten saamiselta vaiheittaisessa ventilaation ja perfuusion tutkimuksessa.

Potilaan valmistelu, ks. kohta 4.4.

#### *Kuvantaminen*

Keuhkojen kuvantaminen voidaan aloittaa heti injektion jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai mille tahansa radioleimatun valmisteeseen sisältämälle aineosalle.

Vaikea keuhkoverenpainetauti.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yliherkkyysreaktioiden tai anafylaktisten reaktioiden mahdollisuus

Yliherkkyysreaktioiden, kuten vakavien, hengenvaarallisten tai kuolemaan johtavien anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden mahdollisuus on aina otettava huomioon. Jos potilaalla ilmenee yliherkkyyttä tai anafylaktinen reaktio, lääkevalmisteeseen anto on keskeytettävä välittömästi ja laskimonsisäinen hoito aloitettava tarvittaessa. Jotta hätätilanteissa on mahdollista tehdä tarvittavat toimenpiteet välittömästi, tarvittavien lääkeaineiden ja välineiden, kuten intubaatioputken ja hengityslaitteen, on oltava heti saatavilla.

#### Potilaskohtainen hyöty-haitta-arviointi

Säteilyaltistuksen määrä on pystyttävä perustelevaan potilaskohtaisesti todennäköisesti saavutettavan hyödyn perusteella. Käytetyn aktiivisuuspitoisuuden on jokaisessa tapauksessa oltava pienin pitoisuus, jolla on mahdollista saada tarvittavat diagnostiset tiedot.

Eryistä varovaisuutta on noudatettava silloin, kun teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiinia annetaan potilaille, joilla on keuhkoverenpainetauti, hengitysvajaus taikka mahdollinen tai todettu sydämen oikealta vasemmalle suuntautuva oikovirtaus, tai keuhkonsiirron saaneille potilaille. Näissä tapauksissa teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiinia ei saa antaa, ellei ole tehty huolellista hyöty-haitta-arviointia.

Aivo- ja munuaisverenkierron mikroemboliariskin minimoimiseksi teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiini on annettava hitaana injektiona laskimoon. Partikkelien määrä on pidettävä mahdollisimman pienenä. Aikuisilla partikkelimäärää voidaan vähentää 100 000–200 000 partikkeliin, jolloin perfuusion puutteet voidaan vielä havaita menettämättä kuvanlaatua. Jos partikkelien määrä on alle 100 000, heterogeenistä radioaktiivisuuden jakautumista voi esiintyä.

#### Munuaisten vajaatoiminta / maksan vajaatoiminta

Hyöty-haittasuhteen huolellinen harkinta on tarpeen näiden potilaiden kohdalla suurentuneen säteilyaltistuksen mahdollisuuden takia (ks. kohta 4.2).

#### Pediatriset potilaat

Lisätietoja valmisteen käytöstä pediatrialle potilaille, ks. kohta 4.2.

Käyttöaiheen huolellinen harkinta on tarpeen, sillä efektiivinen annos MBq:a kohti on suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 11).

#### Potilaan valmistelu

Potilas on nesteytettävä hyvin ennen tutkimuksen alkua, ja häntä on pyydetävä virtsaamaan mahdollisimman tiheään ensimmäisinä tunteina tutkimuksen jälkeen säteilyn vähentämiseksi.

Kilpirauhasen salpaus ennen teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiinisuspension injisoinista voi auttaa vähentämään kilpirauhasen kohdistuvaa säteilyaltistusta vähentämällä teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-perteknetaatin solunottoa kilpirauhasessa, jolloin sitä kehittyi metabolian seurauksena pienempiä määriä.

#### Toimenpiteen jälkeen

Läheistä kontaktia imeväisten ja raskaana olevien naisten kanssa on rajoitettava ensimmäisten 12 tunnin aikana injektion jälkeen.

#### Erityisvaroitukset

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg sisältää ihmisperäistä albumiinia.

Ihmisverta tai -plasmaa sisältävien lääkevalmisteiden käyttöön liittyviä infektioita ehkäistään tietyillä vakio-toimenpiteillä. Näitä ovat luovuttajien valikointi, yksittäisten luovutettujen verituotteiden ja plasmapoolien seulonta tiettyjen infektiota viittaavien merkkiaineiden varalta sekä virukset tehokkaasti inaktivoivien/poistavien vaiheiden sisällyttäminen valmistusprosessiin. Näistä varotoimista huolimatta ihmisverta tai -plasmaa sisältävien lääkevalmisteiden annon yhteydessä ei voida kokonaan sulkea pois mahdollisuutta, että potilaaseen siirtyy tartunnanaiheuttajia. Tämä koskee myös tuntemattomia ja uusia viruksia ja muita patogeenejä.

Euroopan farmakopean vaatimuksia noudattavilla vakiintuneilla menetelmillä valmistetun albumiinin ei ole raportoitu aiheuttaneen virusinfektioita.

#### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi aina, kun Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg -valmistetta annetaan potilaalle.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Ympäristövaaroja koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Jotkin lääkkeet voivat aiheuttaa muutoksia teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiinin biologisessa jakautumisessa.

- Kemoterapeuttiset lääkkeet, hepariini ja bronkodilaattorit aiheuttavat farmakologisia yhteisvaikutuksia.
- Heroiini, nitrofurantoiini, busulfaani, syklofosfamidi, bleomysiini, metotreksaatti ja metysergidi voivat aiheuttaa toksikologisia yhteisvaikutuksia.
- Magnesiumsulfaatti voi aiheuttaa farmaseuttisia yhteisvaikutuksia. Potilaille, jotka saavat magnesiumsulfaattia laskimonsisäisesti ja jotka ovat saaneet laskimonsisäistä hoitoa

teknetiumilla ( $^{99m}\text{Tc}$ ) leimatuilla albumiinimakroaggregaateilla, voi muodostua hoidon jälkeen suuria aggregaattikokonaisuuksia, jotka saattavat siirtyä keuhkoverenkiertoon.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos on tarkoitus antaa radioaktiivisia lääkevalmisteita naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on tärkeää selvittää, onko hän raskaana. Jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, hänen on oletettava olevan raskaana, kunnes on toisin osoitettu. Epävarmoissa tapauksissa (esim. jos potilaan kuukautiset ovat jääneet väliin, kuukautiskierto on hyvin epäsäännöllinen jne.) potilaalle on mahdollisuuksien mukaan tarjottava jotakin vaihtoehtoista menetelmää, jossa ei käytetä ionisoivaa säteilyä.

##### Raskaus

Raskaana oleville naisille tehdyissä radionukliditoimenpiteissä myös sikiö altistuu säteilylle. Siksi raskaanaaikana saa tehdä vain täysin välttämättömiä tutkimuksia, joiden mahdollinen hyöty arvioidaan huomattavasti äitiin ja sikiöön kohdistuvia riskejä suuremmaksi.

##### Imetys

Ennen radioaktiivisen lääkeaineen antamista imettävälle äidille on harkittava, onko radionuklidin antoa mahdollista lykätä siihen asti, kunnes äiti on lopettanut imettämisen, ja mikä radioaktiivinen lääkevalmiste on tarkoituksenmukaisin, kun huomioidaan radioaktiivisuuden erittyminen äidinmaitoon. Jos valmisteeseen antoa pidetään välttämättömänä, imetys on keskeytettävä 12 tunnin ajaksi ja tänä aikana erittynyt rintamaito hävitettävä.

##### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Tarttuvia taudinaiheuttajia koskevat turvallisuustiedot, ks. kohta 4.4.

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän syntyyn ja aiheuttaa mahdollisesti perinnöllisiä vaurioita. Koska efektiivinen annos on noin 2,2 mSv, kun potilaalle annetaan korkein suositeltu 200 MBq:n aktiivisuusannos, näiden haittavaikutusten ilmenemisen todennäköisyys on pieni.

##### Haittavaikutusten yleisyydet määritellään seuraavasti:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

##### *Immuunijärjestelmä*

Yleisyys tuntematon: yliherkkyysoireet kuten urtikaria, vilunväristykset, kuume, pahoinvointi, kasvojen punoitus ja hikoilu sekä heikentynyt sydämen ja verenkierron toiminta, joka ilmenee hengityksen, sydämen sykkeen ja verenpaineen muutoksina ja rintakipuna, sekä kollapsi, joka saattaa liittyä suonitukokseen.

Hyvin harvinainen: vakavia anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu, mukaan lukien anafylaktinen sokki, joka voi mahdollisesti johtaa kuolemaan. Nämä reaktiot eivät välttämättä myöskään ilmene välittömästi.

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Yleisyys tuntematon: paikallisia allergisia reaktioita injektio kohdassa on havaittu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Aikuiselle potilaalle annettavien makroaggregoitujen albumiinipartikkelien määrä saa olla enintään  $1,5 \times 10^6$ .

Hyvin suuren partikkelimäärän anto voi johtaa hemodynaamisesti merkittävään suonten tukkeutumiseen. Jos hengityksessä, sydämen sykkeessä tai verenpaineessa esiintyy huomattavia muutoksia, on ryhdyttävä toimenpiteisiin hengityksen ja verenkierron vakauttamiseksi.

Jos potilaalle on vahingossa annettu liian suuri säteilyannos, potilaan absorboimaa teknetium(<sup>99m</sup>Tc) makroalbumiiniannosta on vähennettävä mahdollisuuksien mukaan lisäämällä radionuklidin eliminaatiota elimistöä tiheän virtsaamisen tai tehostetun diureesin ja virtsarakon tiheän tyhjentämisen avulla. Annetun efektiivisen annoksen arvioinnista voi olla apua.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynaamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, teknetium(<sup>99m</sup>Tc), partikkelit injektioita varten. ATC-koodi: V09EB01.

Diagnostisiin tutkimuksiin käytettävillä kemiallisilla pitoisuuksilla teknetium(<sup>99m</sup>Tc) makroalbumiinilla ei näytä olevan mitään farmakodynaamisia vaikutuksia.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Jakautuminen

Laskimoon annetun teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiini-injektion jälkeen esiintyy keuhkokapillaarien ja pikkuvaltimoiden tilapäistä tukkeutumista, joka on suhteessa keuhkojen senhetkiseen alueelliseen verenvirtaukseen.

### Kertyminen elimiin

Perfuusiogammakuvausten periaatteena on kapillaarien tukkiminen. Albumiini makroaggregaattipartikkelit eivät läpäise keuhkoparenkyymiä (interstitiaalista tai alveolaarista), vaan ne jäävät hiussuonten luumeneihin ja tukkivat ne väliaikaisesti. Laskimoon annetun injektion jälkeen suurin osa albumiinin makroagregateista jää keuhkojen pikkuvaltimoihin ja hiussuoniin ensimmäisellä kerralla, kun aine kulkee keuhkojen läpi. Useimmat makroagregaatit ovat läpimitaltaan 10–1 000 mikrometriä. Partikkelikokojen jakaumasta riippuen suunnilleen joka miljoonas hiussuoni (läpimitta < 20 mikrometriä) ja joka tuhannes pikkuvaltimo (läpimitta > 20 mikrometriä) tukkeutuu tilapäisesti. Alueellinen mikroembolioilla aikaansaatu tukkeuma on siten suoraan verrannollinen keuhkojen senhetkiseen alueelliseen perfuusion. Suurikokoisemmat partikkelit voivat johtaa suurempien suonien tukkeutumiseen ja täten aiheuttaa keuhkotekoisia perfuusiöhäiriöitä. Hemodynaamiset muutokset ovat suorassa yhteydessä makroalbumiiniagregaatien partikkelikokoon.

### Eliminaatio

Makroaggregaattipartikkelit eliminoituvat keuhkoista siten, että ne pirstoutuvat mekaanisesti hiussuonten sisäisen systolis-diastolisen pulssipaineen ja entsymaattisen hajoamisen vaikutuksesta, joita seuraa retikuloendoteliaalijärjestelmän makrofagien avulla tapahtuva fagosytoosi. Eliminaation yhteydessä aktiivisuus kertyy maksaan ja munuaisiin.

Aineen kertyminen maksaan on erittäin vaihtelevaa. Se lisääntyy ajan myötä ja voi nousta jopa noin 25 %:iin.

Aineen eliminoitumisessa keuhkoista on suuria eroja yksilöiden välillä. Partikkelien eliminoituessa keuhkoista niiden biologinen puoliintumisaika on noin 7–20 tuntia. Injisoidusta radioaktiivisuudesta 30–45 % poistuu virtsan kautta 24 tunnin sisällä.

Jos potilaalla on oikealta vasemmalle suuntautuva oikovirtaus, osa makroagregateista siirtyy yleiseen verenkiertoon ja jää sinne hiussuonistoon. Tällöin on mahdollista, että esimerkiksi aivoihin tai munuaisiin muodostuu mikroembolioita.

### Puoliintumisaika

Biologinen puoliintumisaika on partikkelien koosta riippuen 2–8 tuntia. Fysikaalinen puoliintumisaika on 6,02 tuntia.

### Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Valmisteen farmakokinetiikkaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole määritetty.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Partikkelien koko ja toksiset vaikutukset korreloivat keskenään.

Keuhkojen verenpaineen kohoamisen on todettu olevan toksisuutta aiheuttava patofysiologinen mekanismi.



Koirien keuhkoissa ensimmäiset myrkytysoireet (esim. takypnea) ilmenivät, kun partikkelit olivat läpimitaltaan 10–50 mikrometriä. Tämän kokoisia partikkeleita ilmeni, kun lääkeainetta injisoitiin 20–25 mg painokiloa kohti.

Keuhkojen verenpaineen jyrkkää nousua havaittiin injisoitaessa 20 mg läpimitaltaan alle 80 mikrometrin makroalbumiinipartikkeleita, kun taas merkittäviä verenpaineen muutoksia ei kirjattu annettaessa 40 mg läpimitaltaan alle 35 mikrometrin makroalbumiinipartikkeleita.

Käytettäessä läpimitaltaan enintään 150 mikrometrin makroalbumiinipartikkeleita sisältävää suspensiota verenpaine ei muutu alle 10 mg/kg:n annoksella, kun taas läpimitaltaan suurempia partikkeleita (enintään 300 mikrometriä) sisältäviä suspensioita annettaessa tyypilliset verenpaineen muutokset keuhkovaltimoissa ilmenevät annoksen ylittäessä 5 mg/kg.

20–50 mg/kg:n annokset johtavat hengitysvajauksen aiheuttamaan äkkikuolemaan. Turvallisuuskertoimen oli 100, kun koirille annettiin injektiona 14 000 partikkelia teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiini valmistetta (partikkelikoko: 30–50 mikrometriä).

Koirille tehdyissä toistuvien annosten toksisuuskokeissa ei todettu havaittavia muutoksia eläinten yleisessä käyttäytymisessä.

Patologisia muutoksia tärkeimmissä elimissä ei ole havaittu.

Kirjallisuudessa ei ole näyttöä leimaamattoman valmisteen teratogeenisistä, mutageenisistä tai karsinogeenisistä vaikutuksista.

Tätä ainetta ei ole tarkoitettu säännölliseen tai jatkuvaan käyttöön.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ihmisen seerumin albumiini  
Tinaklorididihydraatti (E512)  
Natriumkloridi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 12.

Tämä lääkevalmiste ei saa joutua kosketuksiin ilman kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta  
Radioleimauksen jälkeen:  
9,5 tuntia  
Säilytä alle 25 °C.

Radioleimauksen jälkeen valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 9,5 tunnin ajan alle 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamiseen, käyttökuntoon saattamiseen ja radioleimaamiseen/laimennukseen käytetty menetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

## 6.4 Säilytys

Säilytä valmisteyhdistelmä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Radioleimatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3. Radioaktiiviset lääkevalmisteet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasinen injektiopullo, joka on suljettu punaruskealla klooributyylikumitulpalla ja alumiinisella repäisysinetillä.

Pakkauskoot: 6 moniannosinjektiopulloa.

2 moniannosinjektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Yleiset varoitukset

Radioaktiivisia lääkevalmisteita saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa vain valtuutetut henkilöt, ja käsittelyn on tapahduttava tähän tarkoitukseen varatuissa tiloissa. Valmisteen vastaanotossa, säilytyksessä, käytössä, kuljetuksessa ja hävittämisessä on noudatettava toimivaltaisten viranomaisten antamia määräyksiä ja/tai niihin on oltava asianmukaiset luvat.

Radioaktiivisten lääkevalmisteiden valmistuksessa on huomioitava sekä säteilyturvallisuus että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Injektiopullon sisältö on tarkoitettu vain teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiinin valmistamiseen. Injektiopullon sisältöä ei saa antaa suoraan potilaalle ilman valmistelutoimenpiteitä.

Ohjeet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja radioleimaamisesta ennen sen antamista potilaalle, ks. kohta 12.

Jos injektiopullo vahingoittuu missä tahansa vaiheessa lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisen aikana, sitä ei saa käyttää.

Valmiste on annettava siten, että sen kontaminoitumisen ja valmisteen käsittelijöihin kohdistuvan säteilyaltistuksen riski on mahdollisimman pieni. Asianmukainen säteilysuojautuminen on pakollista. Valmisteyhdistelmän sisältö ei ole radioaktiivinen ennen käyttökuntoon saattamista.

Natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-injektionesteen lisäämisen jälkeen valmiste on kuitenkin pidettävä asianmukaisesti säteilysuojattuna.

Radioaktiivisten lääkeaineiden käyttö aiheuttaa riskejä muille ihmisille sekä ulkoisen säteilyn että läikkymisen, virtsan, oksennuksen yms. välityksellä tapahtuvan kontaminaation kautta. Kansallisten määräysten mukaisia säteilysuojauksia koskevia varotoimenpiteitä on siksi noudatettava.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Medi-Radiopharma Ltd.  
2030 Érd Szamos st. 10-12  
Unkari

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38749

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.03.2023.

## 11. DOSIMETRIA

Teknetium(<sup>99m</sup>Tc) valmistetaan (<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc)-generaattorilla. <sup>99</sup>Mo synnyttää hajotessaan gammasäteilyä, jonka keskimääräinen energia on 140 keV ja puoliintumisaika teknetium(<sup>99</sup>Tc):ksi 6,02 tuntia. Koska teknetium(<sup>99</sup>Tc):n puoliintumisaika on pitkä,  $2,13 \times 10^5$  vuotta, sitä voidaan pitää näennäisen stabiilina.

Alla taulukossa 2 esitetyt tiedot ovat ICRP:n julkaisusta 128.

**Taulukko 2**

Elin	Absorboituva annos annettua aktiivisuuden yksikköä kohti (mGy/MBq)				
	Aikuiset	15 vuotta	10 vuotta	5 vuotta	1 vuosi
Lisämunuaiset	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Luun pinta	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Aivot	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Rinnat	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Sappirakon seinämä	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Maha-suolikanava					
Mahalaukun seinämä	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Ohutsuolen seinämä	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Paksusuolen seinämä	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
(Paksusuolen yläosan	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014)
(Paksusuolen alaosan	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095)
Sydämen seinämä	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Munuaiset	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Maksa	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Keuhkot	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Lihakset	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Ruokatorvi	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Munasarjat	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Haima	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Punainen luuydin	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Iho	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Perna	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Kivekset	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062

Kateenkorva	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Kilpirauhanen	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Virtsarakon seinämä	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Kohtu	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Muut elimet	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
<b>Efektiivinen annos (mSv/MBq)</b>	<b>0,011</b>	<b>0,016</b>	<b>0,023</b>	<b>0,034</b>	<b>0,063</b>

70 kg:n painoiselle aikuiselle annetusta 150 MBq:n aktiivisuudesta (suurin suositeltu aktiivisuus) saatava efektiivinen annos planaarista keuhkoperfuusion gammakuvausta varten on noin 1,7 mSv, ja 200 MBq:n aktiivisuudesta (suurin suositeltu annos yksifotoniemissiotomografiaa [SPECT] varten) saatava efektiivinen annos noin 2,2 mSv.

Kun annettu aktiivisuus on 150 MBq, kohde-elimien (keuhkoihin) kohdistuva tyypillinen säteilyannos on 10 mGy ja tyypilliset kriittisiin elimiin kohdistuvat annokset 1,0 mGy (lisämunuaiset), 1,3 mGy (virtsarakon seinämä), 2,4 mGy (maksat), 0,8 mGy (haima) ja 0,6 mGy (perna).

## 12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Natriumperteknetaatin (<sup>99m</sup>Tc) tilavuuden ja radioaktiivisuuden määrittäminen suhteessa makroalbumiinipartikkelien lukumäärään ja aktiivisuuteen annosta kohti

Kohdan 4.2 mukaan valmisteyhdistelmään lisättävän natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-liuoksen tilavuus ja radioaktiivisuus on määritettävä suhteessa aikuisille ja pediatriksille potilaille annettavien makroaggregaattipartikkelien aktiivisuuteen ja lukumäärään.

Määrittämiseen käytetään seuraavaa menetelmää ja seuraavia kaavoja.

1. Ensimmäinen vaihe on annoskohtaisen injisoitavan makroaggregaatin radioaktiivisen leimaamistilavuuden määrittäminen. Laskennassa käytetään seuraavaa kaavaa:

Leimaamistilavuus =

$$\frac{\text{Injisoitavien makroaggregaattipartikkelien määrä injektio-  
pulloa kohti} \times \text{Injisoitava tilavuus}}{\text{Injisoitavien makroaggregaattipartikkelien lukumäärä annosta kohti}}$$

Taulukko 1 Leimaamistilavuuden laskeminen

Injisoitavien makroalbumiinipartikkelien lukumäärä annosta kohti	Injisoitava tilavuus (ml)					
	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,0
700 000	0,86	1,71	2,57	4,29	6,86	8,57
600 000	1,00	2	3	5	8	10
500 000	1,20	2,4	3,6	6	9,6	-
400 000	1,50	3	4,5	7,5	-	-
300 000	2	4	6	10	-	-
250 000	2,4	4,8	7,2	-	-	-
200 000	3	6	9	-	-	-
150 000	4	8	-	-	-	-
100 000	6	-	-	-	-	-
50 000	-	-	-	-	-	-
30 000	-	-	-	-	-	-

kun partikkeleita on injektiopulloa kohti keskimäärin 6 000 000

Taulukko 2: Injisoitavien makroalbumiinipartikkelien määrän laskeminen

Leimaamistilavuus (ml)	Injisoitava tilavuus (ml)					
	0,1	0,2	0,3	0,5	0,8	1,0
3	200 000	400 000	600 000	1 000 000	1 600 000	2 000 000
4	150 000	300 000	450 000	750 000	1 200 000	1 500 000
5	120 000	240 000	360 000	600 000	960 000	1 200 000
6	100 000	200 000	300 000	500 000	800 000	1 000 000
7	85 714	171 429	257 143	428 571	685 714	857 143
8	75 000	150 000	225 000	375 000	600 000	750 000
9	66 600	133 330	200 000	333 330	533 330	666 660
10	60 000	120 000	180 000	300 000	480 000	600 000

kun partikkeleita on injektiopulloa kohti keskimäärin 6 000 000

2. Toinen vaihe on injektiopulloon lisättävän radioaktiivisuuden määrittäminen. Laskennassa käytetään seuraavaa kaavaa:

$$\text{Injektiopullon sisältämä kokonaisaktiivisuus} = \frac{\text{Injisoitava aktiivisuus} \times \text{Leimaamistilavuus}}{\text{Injisoitava tilavuus}}$$

Injektiopullon partikkelimäärän perusteella lisättävä  $^{99m}\text{Tc}$ :n enimmäismäärä

Partikkelia injektiopulloa kohti	Lisättävä $^{99m}\text{Tc}$ :n enimmäismäärä injektiopulloa kohti
3–4 miljoonaa	3,7 GBq (100 mCi)
5 miljoonaa	4,44 GBq (120 mCi)
6–8 miljoonaa	6,85 GBq (185 mCi)

Aktiivisuuden laskennassa on otettava huomioon teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ ):n hajoaminen leimaamisen ja injisoinnin välisenä aikana. Katso teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ ):n hajoamista koskevat tiedot taulukosta 3.

Taulukko 3

<sup>99m</sup> Tc (PUOLIINTUMISAIKA: 6,02 tuntia (T))																	
HAJOAMISTAULUKKO																	
T	Min	%	T	Min	%	T	Min	%	T	Min	%						
0	05	<b>99,05</b>	2	05	<b>78,67</b>	4	05	<b>62,49</b>	6	05	<b>49,64</b>	8	05	<b>39,43</b>	10	05	<b>31,32</b>
0	10	<b>98,10</b>	2	10	<b>77,92</b>	4	10	<b>61,89</b>	6	10	<b>49,16</b>	8	10	<b>39,05</b>	10	10	<b>31,02</b>
0	15	<b>97,16</b>	2	15	<b>77,18</b>	4	15	<b>61,30</b>	6	15	<b>48,69</b>	8	15	<b>38,68</b>	10	15	<b>30,72</b>
0	20	<b>96,23</b>	2	20	<b>76,44</b>	4	20	<b>60,72</b>	6	20	<b>48,23</b>	8	20	<b>38,61</b>	10	20	<b>30,43</b>
0	25	<b>95,32</b>	2	25	<b>75,71</b>	4	25	<b>60,14</b>	6	25	<b>47,77</b>	8	25	<b>37,94</b>	10	25	<b>30,14</b>
0	30	<b>94,41</b>	2	30	<b>74,99</b>	4	30	<b>59,56</b>	6	30	<b>47,31</b>	8	30	<b>37,58</b>	10	30	<b>29,85</b>
0	35	<b>93,50</b>	2	35	<b>74,27</b>	4	35	<b>58,99</b>	6	35	<b>46,86</b>	8	35	<b>37,22</b>	10	35	<b>29,57</b>
0	40	<b>92,61</b>	2	40	<b>73,56</b>	4	40	<b>58,43</b>	6	40	<b>46,41</b>	8	40	<b>36,87</b>	10	40	<b>29,28</b>
0	45	<b>91,73</b>	2	45	<b>72,86</b>	4	45	<b>57,87</b>	6	45	<b>45,97</b>	8	45	<b>36,51</b>	10	45	<b>29,00</b>
0	50	<b>90,85</b>	2	50	<b>72,16</b>	4	50	<b>57,32</b>	6	50	<b>45,53</b>	8	50	<b>36,17</b>	10	50	<b>28,73</b>
0	55	<b>89,98</b>	2	55	<b>71,47</b>	4	55	<b>56,77</b>	6	55	<b>45,10</b>	8	55	<b>35,82</b>	10	55	<b>28,45</b>
1	00	<b>89,12</b>	3	00	<b>70,79</b>	5	00	<b>56,23</b>	7	00	<b>44,66</b>	9	00	<b>35,48</b>	11	00	<b>28,18</b>
1	05	<b>88,27</b>	3	05	<b>70,12</b>	5	05	<b>55,69</b>	7	05	<b>44,24</b>	9	05	<b>35,14</b>	11	05	<b>27,91</b>
1	10	<b>87,43</b>	3	10	<b>69,45</b>	5	10	<b>55,16</b>	7	10	<b>43,82</b>	9	10	<b>34,80</b>	11	10	<b>27,64</b>
1	15	<b>86,60</b>	3	15	<b>68,78</b>	5	15	<b>54,64</b>	7	15	<b>43,40</b>	9	15	<b>34,47</b>	11	15	<b>27,38</b>
1	20	<b>85,77</b>	3	20	<b>68,13</b>	5	20	<b>54,11</b>	7	20	<b>42,98</b>	9	20	<b>34,14</b>	11	20	<b>27,12</b>
1	25	<b>84,95</b>	3	25	<b>67,48</b>	5	25	<b>53,60</b>	7	25	<b>42,57</b>	9	25	<b>33,82</b>	11	25	<b>26,86</b>
1	30	<b>84,14</b>	3	30	<b>66,83</b>	5	30	<b>53,09</b>	7	30	<b>42,17</b>	9	30	<b>33,49</b>	11	30	<b>26,60</b>
1	35	<b>83,33</b>	3	35	<b>66,19</b>	5	35	<b>52,58</b>	7	35	<b>41,76</b>	9	35	<b>33,17</b>	11	35	<b>26,35</b>
1	40	<b>82,54</b>	3	40	<b>65,56</b>	5	40	<b>52,08</b>	7	40	<b>41,36</b>	9	40	<b>32,86</b>	11	40	<b>26,10</b>
1	45	<b>81,75</b>	3	45	<b>64,94</b>	5	45	<b>51,58</b>	7	45	<b>40,97</b>	9	45	<b>32,54</b>	11	45	<b>25,85</b>
1	50	<b>80,97</b>	3	50	<b>64,32</b>	5	50	<b>51,09</b>	7	50	<b>40,58</b>	9	50	<b>32,23</b>	11	50	<b>25,60</b>
1	55	<b>80,20</b>	3	55	<b>63,70</b>	5	55	<b>50,60</b>	7	55	<b>40,19</b>	9	55	<b>31,92</b>	11	55	<b>25,36</b>
2	00	<b>79,43</b>	4	00	<b>63,09</b>	6	00	<b>50,12</b>	8	00	<b>39,81</b>	10	00	<b>31,62</b>	12	00	<b>25,12</b>

**Valmistusmenetelmä**

Aine on vedettävä ruiskuun aseptisissa olosuhteissa.

Injektiopulloja ei saa koskaan avata. Kun tulppa on desinfioitu, liuos vedetään tulpan läpi kertaannosuiskulla, jossa on sopiva suojustus ja kertakäyttöinen steriili neula, tai hyväksytyllä automaattisella annostelujärjestelmällä.

Jos injektiopullo on vahingoittunut, valmistetta ei pidä käyttää.

Tavanomaisia steriiliyttä ja säteilysuojausta koskevia varotoimenpiteitä on noudatettava.

1. Ota valmisteyhdistelmän pakkauksesta injektiopullo ja pane se sille tarkoitettuun lyijysuojukseen.

Ruiskuta pulloon injektioruiskulla kumitulpan läpi 3–10 ml steriiliä, pyrogeenitöntä natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-injektioneestettä, jonka radioaktiivisuus vaihtelee tilavuuden funktiona 400 MBq:stä korkeintaan 6,85 GBq:iin.

Natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-injektioneeste on valmistettava myyntiluvan saaneella radionuklidigeneraattorilla.

Natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-injektioneesten on noudatettava Euroopan farmakopeassa esitettyjä laatuvaatimuksia.

2. Älä käytä ilmastointineulaa, koska sisältö säilytetään typpikaasussa: kun olet ruiskuttanut natriumperteknetaatti(<sup>99m</sup>Tc)-injektioneesten, älä poista neulaa ja vedä injektiopullostas ulos ruiskutettua määrää vastaava tilavuus tyypeä, jotta injektiopulloon ei muodostu ylipainetta.

Ravistele pulloa noin 2 minuutin ajan ja odota 15 minuuttia ennen käyttöä.

Radioleimaamisen jälkeen saatu teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makroalbumiinisuspensio on valkeahko homogeeninen suspensio, joka saattaa erottua seistessään ja jonka pH vaihtelee 5,0:n ja 7,0:n välillä.

Suuret aktiivisuuspitoisuudet voidaan jatkolaimentaa steriilillä 0,9-prosenttisellä (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella.

Injektiopullosa on ravistettava ennen kutakin kertaa, kun pullosa vedetään ainetta ruiskuun, jotta suspensio homogenisoituu.

Kääntelee ruiskua juuri ennen injektion antamista, jotta injektioneeste homogenisoituu.

Suspension homogeenisuus, pH (5–7), radioaktiivisuus (radioaktiivinen pitoisuus enintään 2 283 MBq/ml) ja gammaspektri (140 KeV) on tarkistettava ennen käyttöä.

### **Laadunvalvonta**

Leimaamisen laatu (radiokemiallinen puhtaus) voidaan tarkistaa seuraavalla menetelmällä:

#### Työmenetelmä

Ei-suodatettavissa olevan radioaktiivisuuden mittaaminen.

#### Välineet ja mittaumenetelmät

1. Polykarbonaatista valmistettu kalvosuodatin, läpimitta 13–25 mm, paksuus 10 µm ja huokoskoko 3 µm
2. 0,9-prosenttinen natriumkloridiliuos
3. Muut: ruiskut, neulat, 15 ml:n lasiset injektiopullot, asianmukainen mittauslaitteisto

#### Menettely

1. Sovita suodatinkalvo sopivaan pidikkeeseen.
2. Laita 0,2 ml injektioneestettä kalvolle. Mittaa kalvon radioaktiivisuus: Aktiivisuus 1.
3. Huuhtelee kalvo 20 ml:lla 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiliuosta ja kerää suodos injektiopulloon poistettavaksi.
4. Mittaa kalvolla jäljellä oleva radioaktiivisuus: Aktiivisuus 2.
5. Laskennallinen määrittäminen:

Laske teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-humaanialbumiinimakroaggregaattien prosentuaalinen määrä seuraavalla tavalla:

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

Suodatinkalvolle jäävän radioaktiivisuuden on oltava vähintään 90 % injektioneesten kokonaisradioaktiivisuudesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 2,5 mg makroaggregerat humant albumin (makrosalb).

Antalet makroaggregat per injektionsflaska ligger mellan  $3 \times 10^6$  och  $8 \times 10^6$ . I den märkta produkten är partikelstorleksfördelningen enligt följande: Mer än 95 % av partiklarna är mellan 10 och 100 mikrometer.

Framställt ur humant serumalbumin från mänskliga donatorer.

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel

Vita/vitt eller benvita/benvitt plugg, pellets eller pulver, rena/rent och utan främmande partiklar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Efter märkning med natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc)-lösning är den erhållna suspensionen med teknetium(<sup>99m</sup>Tc)-albumin-makroaggregat avsedd för vuxna och barn för:

#### Pulmonell perfusionsscintigrafi

För diagnos eller uteslutande av lungemboli hos patienter med symtom på lungemboli samt för att övervaka utveckling av lungemboli.

För undersökningar som görs samtidigt som behandlingar som resulterar i en betydande minskning av den regionala lungperfusionen, som preoperativ undersökning av lokal lungperfusion före (partiell) lungresektion, preoperativ undersökning och kontroll av lungtransplantatutveckling samt för pre-terapeutiska undersökningar för att bistå planering av strålbehandling.

I kombination med ventilationsscintigrafi för initial utvärdering och uppföljning av patienter med svår obstruktiv och/eller restriktiv lungsjukdom.

För diagnos och kvantifiering av höger-västershunt.

#### 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 administreringsätt

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

## Dosering

### *Vuxna*

Rekommenderad aktivitet intravenöst administrerad till en vuxen som väger 70 kg är mellan 40 och 150 MBq, med ett medianvärde på 100 MBq för planar lungperfusionsscintigrafi och upp till 200 MBq för SPECT lungperfusionsscintigrafi.

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 öka 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.

EANM:s pediatrika arbetsgrupp (2016) rekommenderar att den aktivitet som ges till den pediatrika populationen beräknas utifrån kroppsvikt enligt tabell 1.

Den aktivitet som ges till barn och ungdomar kan beräknas genom att multiplicera en referensaktivitet (för beräkningsändamål) med de viktberoende faktorerna som anges i nedanstående tabell.

$$A[\text{MBq}]_{\text{administrerad}} = \text{referensaktivitet} \times \text{faktor}$$

Referensaktiviteten är 5,6 MBq. Hos mycket små 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 pediatrika populationen enligt EANM:s doseringskort från 2016:

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

Antalet partiklar ska hållas så lågt som möjligt för att inte embolisera mer än 0,1 % av lungkapillärer. Antalet partiklar som ska administreras till barn och ungdomar bör beräknas enligt rekommendationer från EANM (European Association of Nuclear Medicine) 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.

För intravenös användning efter radiomärkning med natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc)-lösning.

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 virvlas upp 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 ska blod aldrig dras upp i sprutan eftersom det orsakar bildande av små koagel, vilka framställs 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 intravenös under 3 till 5 andningscykler eller minst 30 sekunder. Stor försiktighet måste iaktas för att säkerställa att det radioaktiva läkemedlet inte tränger in i omgivande vävnader och att inget 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.

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

För förberedelse av patient, se avsnitt 4.4.

#### Bildframställning

Bildtagning av lungor kan påbörjas omedelbart efter injektion.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon beståndsdel i den märkta produkten.
- Allvarlig lunghypertoni.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

### Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Risken för överkänslighet, inklusive allvarliga, livshotande, fatala anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska 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 tillförda aktiviteten skall vara sådan att stråldosen blir så låg som möjligt med hänsyn till vad som behövs för att uppnå avsett diagnostiskt resultat.

Särskild försiktighet ska iakttas vid administrering av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb till patienter med lunghypertoni, andningssvikt, möjlig eller bekräftad höger-vänstershunt och till lungtransplanterade patienter. Teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb ska inte ges till dessa patienter utan att en noggrann nytta-riskanalys först har genomförts.

För att minimera risken för mikroemboli i den cerebrala och den renala cirkulationen ska teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb-produkten 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 i den pediatrika populationen, se avsnitt 4.2. Indikationen måste noga övervägas eftersom den effektiva dosen per MBq är högre än hos vuxna (se avsnitt 11).

### Patientförberedelse

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.

Administrering av ett tyreostatikum före injektionen av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb-suspensionen kan minska strålningsexponeringen av sköldkörteln genom minska sköldkörtelns upptag av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb, vilket utvecklas i mindre mängd via metabolismen.

### Efter undersökningen

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

### Särskilda varningar

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel innehåller humant albumin. Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel framställda ur humanblod eller -plasma inkluderar selektering av donatorer, testning av enskilda donatorer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt införandet av effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus. Trots detta kan risken för 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 enligt europeiska farmakopéns specifikationer och enligt etablerade processer.

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras varje gång Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel administreras till en patient.

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

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljörisker, se avsnitt 6.6.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Olika läkemedel kan orsaka förändringar av den biologiska distributionen av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb.

- Farmakologiska interaktioner orsakas av kemoterapeutiska läkemedel, heparin och bronkodilatorer.
- Toxikologiska interaktioner kan orsakas av heroin, nitrofurantoin, busulfan, cyklofosamid, bleomycin, metotrexat, metysergid.
- Farmaceutiska interaktioner kan orsakas av magnesiumsulfat. Komplex av de flesta voluminösa aggregat kan bildas efter behandling med albuminmakroaggregat märkta med teknetium-99m hos patienter som fick intravenös behandling; dessa kan passera över i lungcirkulationen.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

När det är nödvändigt att ge radioaktiva läkemedel till fertila kvinnor är det viktigt att fastställa om en är gravid eller inte. Varje kvinna med en utebliven menstruation ska anses vara gravid tills motsatsen är bevisad. Vid osäkerhet om eventuell graviditet (vid utebliven menstruation, mycket oregelbunden menstruation, osv.) ska patienten erbjudas alternativa metoder som inte använder joniserande strålning (om sådana finns).

### Graviditet

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

### Amning

Innan man tillför ett radioaktivt läkemedel till en ammande kvinna ska man överväga möjligheten att skjuta upp administreringen av radionukliden tills amningen har upphört, liksom om det ämne som valts är det lämpligaste med hänsyn till utsöndringen av radioaktivitet i bröstmjolk. Om tillförsel anses nödvändig ska amningen avbrytas under 12 timmar och den utpumpade bröstmjölken kasseras.

### Fertilitet

Inga studier avseende fertilitet har genomförts.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg beredningssats för radioaktivt läkemedel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

För säkerhetsinformation avseende överförbara agens, 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.

#### Biverkningsfrekvenser definieras 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).

#### *Immunsystemet*

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner såsom såväl urtikaria, frossa, feber, illamående, hudrodnad i ansiktet och svettningar som försämrad hjärtfunktion och cirkulatorisk funktion i form av förändrad respiration och hjärtfrekvens, förändrat blodtryck, bröstsmärtor och 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 inte nödvändigtvis omedelbart.

#### *Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället*

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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

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.

I händelse av administrering av en strålningsöverdos ska den absorberade dosen teknetium( $^{99m}\text{Tc}$ )makrosalb till patienten minskas om möjligt genom att öka elimineringen av radionukliden från kroppen med forcerad diures och frekvent tömning av urinblåsan. Det kan underlätta att uppskatta den effektiva dosen som administrerade.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiskt radiofarmaka, teknetium(Tc-99m)makrosalb, partiklar för injektion, ATC-kod: V09EB01

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Distribution

Efter intravenös injektion av teknetium(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb förekommer tillfälligt okklusion 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 okklusiv 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 10 och 1 000 mikrometer, beroende på fördelningen av partikelstorlekarna okkluderas 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 okklusion av större kärl och därmed orsaka artificiella perfusionsstörningar. Hemodynamiska förändringar är direkt kopplade till makrosalbaggregatens partikelstorlek.

### Eliminering

Eliminering av makroaggregatpartiklar från lungorna sker genom mekanisk fragmentering genom de systoliska-diastoliska 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 eliminering från lungorna föreligger stora skillnader mellan individer. Partiklarna elimineras från lungorna med en biologisk halveringstid på cirka 7-20 timmar. Av den injicerade radioaktiviteten utsöndras 30-45 % via urinen inom 24 timmar.

Om en höger-västershunt föreligger 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.

### Halveringstid

Biologisk halveringstid ligger mellan 2 och 8 timmar, beroende på partikelstorlek. Fysikalisk halveringstid är 6.02 timmar.

### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte 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 pulmonella blodtrycket.

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



Vid injicering av 20 mg makrosalbpartiklar 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 tillförel av suspensioner med makrosalb partiklar som är upp till 150 mikrometer i diameter uppträder inga blodtrycksförändringar med doser under 10 mg/kg, medan vanliga blodtrycksförändringar i lungartärer uppträder vid tillförel av suspensioner med större partiklar (upp till 300 mikrometer i diameter) 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(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb (storlek: 30-50 mikrometer).

Vid toxicitetsundersökningar med upprepad tillförel 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 administrering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Humanalbumin  
Tennkloriddihydrat (E 512)  
Natriumklorid

### **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**

18 månader

Efter radiomärkning

9,5 timmar.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Efter radiomärkning har kemisk och fysikalisk stabilitet före användning demonstrerats i 9,5 timmar vid förvaring under 25 °C).

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande, beredning och radiomärkning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering.

Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter radiomärkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas försluten med en rödbrun propp av klorobutylgummi, försluten med en kapsyl av aluminium.

Förpackningsstorlekar:

6 flerdosinjektionsflaskor

2 flerdosinjektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

### Allmänna varningar

Radioaktiva läkemedel endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i avsedd klinisk miljö. Mottagande, 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(<sup>99m</sup>Tc)makrosalb och ska inte administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått den förberedande proceduren.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i 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 natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc)-lösningen tillsats måste dock adekvat skärmning av den färdiga beredningen upprätthållas.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medi-Radiopharma Ltd.  
2030 Érd Szamos st. 10-12.  
Ungern

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

38749

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE****10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.03.2023.

**11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS**

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

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

**Tabell 2**

Organ	Absorberad dos/administrerad aktivitetseenhet(mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Benytor	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Hjärna	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Bröstvävnad	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Gallblåsevägg	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Magtarmkanalen					
Bukvägg	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 tjocktarm)	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014
(Nedre tjocktarm)	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
Esofagus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Äggstockar	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Bukspottkörtel	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Röd benmärg	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
Tymus	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

<b>Effektiv dos (mSv/MBq)</b>	<b>0,011</b>	<b>0,016</b>	<b>0,023</b>	<b>0,034</b>	<b>0,063</b>
-----------------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

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 2,2 mSv för 200 MBq (högsta rekommenderad dos för SPECT). För en administrerad aktivitet på 150 MBq är den typiska stråldosen till målorganet (lungorna) 10 mGy och den typiska strålningsdosen/-doserna till det/de kritiska organet/organen (binjurar, blåsvägg, lever, bukspottkörtel och mjälte) är 1,0, 1,3, 2,4, 0,8 respektive 0,6 mGy.

## 12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA.

### Beräkning av volym och aktivitet för natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc)-aktivitet i relation med antalet makrosalbpartiklar och aktivitet per dos

Enligt avsnitt 4.2 "Dosering och administreringsätt" är det nödvändigt att definiera volymen och radioaktiviteten för natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc)-lösningen som ska tillsättas till beredningssatsen i förhållande till aktiviteten och till antalet partiklar makroaggregat som ska administreras till vuxna eller pediatrika patienter.

Följande procedurer och formuleringar ska övervägas för detta ändamål.

1. Det första steget består av fastställandet av märkningsvolym för makroaggregatet som ska injiceras per dos. Följande formel används för beräkningen:

$$\text{Märkningsvolym} = \frac{\text{antal makroaggregat per injektionsflaska} \times \text{injektionsvolym}}{\text{antal makroaggregatpartiklar som ska injiceras per dos}}$$

Tabell 1 Beräkning av märkningsvolym med i genomsnitt 6 000 000 partiklar per injektionsflaska

Antal makrosalb- partiklar per dos som ska injiceras	Injektionsvolym (ml)					
	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,5</b>	<b>0,8</b>	<b>1,0</b>
700 000	0,86	1,71	2,57	4,29	6,86	8,57
600 000	1,00	2	3	5	8	10
500 000	1,20	2,4	3,6	6	9,6	-
400 000	1,50	3	4,5	7,5	-	-
300 000	2	4	6	10	-	-
250 000	2,4	4,8	7,2	-	-	-
200 000	3	6	9	-	-	-
150 000	4	8	-	-	-	-
100 000	6	-	-	-	-	-
50 000	-	-	-	-	-	-
30 000	-	-	-	-	-	-

Tabell 2 Beräkning av antalet makrosalbpartiklar som ska injiceras med i genomsnitt 6 000 000 partiklar per injektionsflaska

Märknings- volym (ml)	Injektionsvolym (ml)					
	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,5</b>	<b>0,8</b>	<b>1,0</b>
3	200 000	400 000	600 000	1 000 000	1 600 000	2 000 000
4	150 000	300 000	450 000	750 000	1 200 000	1 500 000
5	120 000	240 000	360 000	600 000	960 000	1 200 000
6	100 000	200 000	300 000	500 000	800 000	1 000 000
7	85 714	171 429	257 143	428 571	685 714	857 143

8	75 000	150 000	225 000	375 000	600 000	750 000
9	66 600	133 330	200 000	333 330	533 330	666 660
10	60 000	120 000	180 000	300 000	480 000	600 000

2. Det andra steget består i att fastställa den totala aktiviteten som ska tillsättas till injektionsflaskan. Följande formel används för beräkningen:

$$\text{Total aktivitet i injektionsflaska} = \frac{\text{aktivitet som ska injiceras} \times \text{märkningsvolym}}{\text{injektionsvolym}}$$

Högsta mängd Tc-99m som ska tillsättas baserat på antal partiklar i injektionsflaska

Partiklar per injektionsflaska	Högsta mängd Tc-99m som ska tillsättas per injektionsflaska
3 miljoner till 4 miljoner	3,7 GBq (100 mCi)
5 miljoner	4,44 GBq (120 mCi)
6 miljoner till 8 miljoner	6,85 GBq (185 mCi)

Aktiviteten måste beräknas med hänsyn till minskningen av teknetium(<sup>99m</sup>Tc) mellan tiden för märkning och tiden för injektionen, Sönderfallsförloppet för teknetium(<sup>99m</sup>Tc) presenteras i tabell 3.

<b><sup>99m</sup>Tc (HALVERINGSTID: 6,02 timmar) TABELL ÖVER SÖNDERFALL</b>											
Tim, min	%	Tim, min	%	Tim, min	%	Tim, min	%	Tim, min	%	Tim, min	%
0 05	<b>99,05</b>	2 05	<b>78,67</b>	4 05	<b>62,49</b>	6 05	<b>49,64</b>	8 05	<b>39,43</b>	10 05	<b>31,32</b>
0 10	<b>98,10</b>	2 10	<b>77,92</b>	4 10	<b>61,89</b>	6 10	<b>49,16</b>	8 10	<b>39,05</b>	10 10	<b>31,02</b>
0 15	<b>97,16</b>	2 15	<b>77,18</b>	4 15	<b>61,30</b>	6 15	<b>48,69</b>	8 15	<b>38,68</b>	10 15	<b>30,72</b>
0 20	<b>96,23</b>	2 20	<b>76,44</b>	4 20	<b>60,72</b>	6 20	<b>48,23</b>	8 20	<b>38,61</b>	10 20	<b>30,43</b>
0 25	<b>95,32</b>	2 25	<b>75,71</b>	4 25	<b>60,14</b>	6 25	<b>47,77</b>	8 25	<b>37,94</b>	10 25	<b>30,14</b>
0 30	<b>94,41</b>	2 30	<b>74,99</b>	4 30	<b>59,56</b>	6 30	<b>47,31</b>	8 30	<b>37,58</b>	10 30	<b>29,85</b>
0 35	<b>93,50</b>	2 35	<b>74,27</b>	4 35	<b>58,99</b>	6 35	<b>46,86</b>	8 35	<b>37,22</b>	10 35	<b>29,57</b>
0 40	<b>92,61</b>	2 40	<b>73,56</b>	4 40	<b>58,43</b>	6 40	<b>46,41</b>	8 40	<b>36,87</b>	10 40	<b>29,28</b>
0 45	<b>91,73</b>	2 45	<b>72,86</b>	4 45	<b>57,87</b>	6 45	<b>45,97</b>	8 45	<b>36,51</b>	10 45	<b>29,00</b>
0 50	<b>90,85</b>	2 50	<b>72,16</b>	4 50	<b>57,32</b>	6 50	<b>45,53</b>	8 50	<b>36,17</b>	10 50	<b>28,73</b>
0 55	<b>89,98</b>	2 55	<b>71,47</b>	4 55	<b>56,77</b>	6 55	<b>45,10</b>	8 55	<b>35,82</b>	10 55	<b>28,45</b>
1 00	<b>89,12</b>	3 00	<b>70,79</b>	5 00	<b>56,23</b>	7 00	<b>44,66</b>	9 00	<b>35,48</b>	11 00	<b>28,18</b>
1 05	<b>88,27</b>	3 05	<b>70,12</b>	5 05	<b>55,69</b>	7 05	<b>44,24</b>	9 05	<b>35,14</b>	11 05	<b>27,91</b>
1 10	<b>87,43</b>	3 10	<b>69,45</b>	5 10	<b>55,16</b>	7 10	<b>43,82</b>	9 10	<b>34,80</b>	11 10	<b>27,64</b>
1 15	<b>86,60</b>	3 15	<b>68,78</b>	5 15	<b>54,64</b>	7 15	<b>43,40</b>	9 15	<b>34,47</b>	11 15	<b>27,38</b>
1 20	<b>85,77</b>	3 20	<b>68,13</b>	5 20	<b>54,11</b>	7 20	<b>42,98</b>	9 20	<b>34,14</b>	11 20	<b>27,12</b>
1 25	<b>84,95</b>	3 25	<b>67,48</b>	5 25	<b>53,60</b>	7 25	<b>42,57</b>	9 25	<b>33,82</b>	11 25	<b>26,86</b>
1 30	<b>84,14</b>	3 30	<b>66,83</b>	5 30	<b>53,09</b>	7 30	<b>42,17</b>	9 30	<b>33,49</b>	11 30	<b>26,60</b>
1 35	<b>83,33</b>	3 35	<b>66,19</b>	5 35	<b>52,58</b>	7 35	<b>41,76</b>	9 35	<b>33,17</b>	11 35	<b>26,35</b>
1 40	<b>82,54</b>	3 40	<b>65,56</b>	5 40	<b>52,08</b>	7 40	<b>41,36</b>	9 40	<b>32,86</b>	11 40	<b>26,10</b>
1 45	<b>81,75</b>	3 45	<b>64,94</b>	5 45	<b>51,58</b>	7 45	<b>40,97</b>	9 45	<b>32,54</b>	11 45	<b>25,85</b>
1 50	<b>80,97</b>	3 50	<b>64,32</b>	5 50	<b>51,09</b>	7 50	<b>40,58</b>	9 50	<b>32,23</b>	11 50	<b>25,60</b>
1 55	<b>80,20</b>	3 55	<b>63,70</b>	5 55	<b>50,60</b>	7 55	<b>40,19</b>	9 55	<b>31,92</b>	11 55	<b>25,36</b>
2 00	<b>79,43</b>	4 00	<b>63,09</b>	6 00	<b>50,12</b>	8 00	<b>39,81</b>	10 00	<b>31,62</b>	12 00	<b>25,12</b>

Beredningsmetod

Uppdragning ska göras under aseptiska förhållanden.

Injektionsflaskorna får aldrig öppnas. Efter att proppen har desinficerats, ska lösningen dras upp via proppen med hjälp av en endospruta utrustad med lämplig skyddsskärmning och en steril engångsnål eller med hjälp av ett godkänt automatiserat applikationssystem.

Om injektionsflaskan är skadad ska innehållet inte användas.

Normala försiktighetsåtgärder avseende sterilitet och strålskydd ska vidtas.

1. Ta en injektionsflaska från beredningssatsen och placera den i ett lämpligt blyskydd.

Använd en spruta till att via gummiproppen tillsätta 3-10 ml steril, pyrogenfri natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc) injektionsvätska vars radioaktivitet, som en funktion av volymen, varierar från 400 till högst 6,85 GBq, beroende på antalet partiklar i injektionsflaskan.

Teknetium(<sup>99m</sup>Tc) ska framställas med hjälp av en radionuklidgenerator med godkännande för försäljning.

Natriumperteknetat(<sup>99m</sup>Tc)-injektionen ska uppfylla Europeiska farmakopéns specifikationer.

2. Använd inte luftningskanyl eftersom innehållet ligger under kvävgas. När volymen natriumperteknetat (<sup>99m</sup>Tc) har tillsatts måste en motsvarande volym kvävgas dras ut för att undvika övertryck i flaskan. Låt därför nålen sitta kvar och använd den till att dra ut motsvarande volym kvävgas.

Skaka injektionsflaskan i cirka 2 minuter och låt den vila i 15 minuter före användning.

Efter radiomärkning är teknetium(<sup>99m</sup>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.

Ytterligare spädning, vid högre aktiviteter, görs genom att tillsätta steril natriumklorid 9 mg/ml injektionsvätska, lösning.

Injektionsflaskan ska skakas före varje uttag så att suspensionen är homogen.

Sprutan ska snurras lätt precis före injektionen för att homogenisera innehållet.

Skaka flaskan så att suspensionen är homogen före varje uttag.

Snurra sprutan precis före injektion så att suspensionen homogeniseras.

Kontrollera suspensionens homogenitet efter beredning, pH (mellan 5 och 7), radioaktivitet (max. radioaktiv koncentration max. 2 283 MBq/ml) och gammaspektrum (140 KeV) innan den används.

### Kvalitetskontroll

Märk kvalitet (radiokemisk renhet) kan kontrolleras enligt följande metod.

#### *Metod*

Icke filtrerbar radioaktivitet.

#### *Material och metoder*

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 % natriumkloridlösning.
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 natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) och samla in filtratet i injektionsflaskan för kassering.
4. Mät kvarvarande radioaktivitet på membranet: aktivitet 2.
5. Beräkningar:

Beräkna procentsatsen makroaggregerat ( $^{99m}\text{Tc}$ )-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 gällande anvisningar.