

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 3×10^6 och 8×10^6 . 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. LÄKEMEDELSFORM

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(^{99m}Tc)-lösning är den erhållna suspensionen med teknetium(^{99m}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 där samtidig behandling ges som leder till en betydande minskning av den regionala lungperfusionen, som preoperativ undersökning av lokal lungperfusion före (partiell) lungresektion, som preoperativ undersökning och övervakning av lungtransplantat samt för undersökningar som görs inför planering av strålbehandling.

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

För diagnos och kvantifiering av pulmonell höger-vänstershunt.

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 "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, en höger-vänstershunt eller med singellungtransplantation, ska antalet partiklar minskas till mellan **100 000 och 200 000**.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Pediatrik population

Användning hos barn och ungdomar 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 korregeringsfaktorer i den pediatrika populationen enligt EANM:s doseringskort från 2016:

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

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 proportionellt. 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(^{99m}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 scintigrafin 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 iakttas 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-/perfusionsscintigrafi 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 sätts 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 ska 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(^{99m}Tc)makrosalb till patienter med lunghypertoni, andningssvikt, möjlig eller bekräftad höger-vänstershunt och till lungtransplanterade patienter. Teknetium(^{99m}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(^{99m}Tc)makrosalb-suspensionen 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 för visualiseringen av perfusionsdefekter. 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(^{99m}Tc)makrosalb-suspensionen kan minska strålningsexponeringen av sköldkörteln genom att minska sköldkörtelns upptag av teknetium(^{99m}Tc)pereteknetat, 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 donationer 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 genom etablerade processer.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverknings-satsnummer 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(^{99m}Tc)makrosalb.

- Farmakologiska interaktioner orsakas av kemoterapeutiska läkemedel, heparin och bronkodilatorer.
- Toxikologiska interaktioner kan orsakas av heroin, nitrofurantoin, busulfan, cyklofosfamid, bleomycin, metotrexat och 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 får intravenös behandling med magnesiumsulfat; 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 hon 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 vida 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 bröstmjölk. 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 såväl som försämrad hjärtfunktion och cirkulatorisk funktion i form av förändrad andning 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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}Tc)makrosalb till patienten minskas om möjligt genom att öka elimineringen av radionukliden från kroppen med frekvent miktion eller med forcerad diures och frekvent tömning av urinblåsan. Det kan underlätta att uppskatta tillförd effektiv dos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

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

Organupptag

Principen för perfusionsscintigrafi är kapillärblockad. Partiklarna av albuminmakroaggregat går inte igenom lungans parenkym (vare sig den interstitiella vävnaden eller alveolerna) utan stannar kvar i en tillfällig ocklusiv position i kapillärernas lumen. Efter intravenös injektion förblir de flesta makrosalbaggagaten 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 ockluderas tillfälligt cirka var 1 000 000:e kapillär (diameter < 20 mikrometer) och var 1 000:e arteriol (diameter > 20 mikrometer). Omfattningen av den regionala blockaden med mikroembolier är därmed direkt proportionell mot regional lungperfusion vid den aktuella tidpunkten. Större partiklar kan leda till ocklusion av större kärl och därmed orsaka artificiella perfusionsstörningar. Hemodynamiska förändringar är direkt kopplade till makrosalbaggagatens partikelstorlek.

Eliminering

Elimineringen 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.

Ackumulering 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.

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 mikrometer 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 pulmonella blodtrycket, medan inga signifikanta tryckförändringar kan iakttas vid injicering av 40 mg makrosalb-partiklar som är mindre än 35 mikrometer.

Vid tillförsel av suspensioner med makrosalb partiklar som är upp till 150 mikrometer i diameter uppträder inga blodtrycksförändringar med doser under 10 mg/kg, medan vanliga blodtrycksförändringar i lungartärer uppträder vid tillförsel 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(^{99m}Tc)makrosalb (storlek: 30-50 mikrometer).

Vid toxicitetsstudier med upprepade tillförsel till hundar har inga förändringar i djurens generella 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

Humant albumin
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 vid högst 25 °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 ska 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 strålskydds- och farmaceutiskt kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett att användas vid beredning av teknetium(^{99m}Tc)makrosalb och får inte administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått den beredande 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(^{99m}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

61617

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-12-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-05-11

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

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

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

Tabell 2

Organ	Absorberad dos/administrerad aktivitet (mGy/MBq)				
	Vuxen	15 år	10 år	5 år	1 år
Binjurar	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Benytter	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
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

Den effektiva dosen som från en tillförd (högsta rekommenderad) aktivitet på 150 MBq för planar perfusionsscintigrafi för en vuxen som väger 70 kg är cirka 1,7 mSv och 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(^{99m}Tc)-aktivitet i relation med antalet makrosalbpartiklar och aktivitet per dos

Enligt avsnitt 4.2 ”Dosering och administreringssätt” är det nödvändigt att definiera volymen och radioaktiviteten för natriumperteknetat(^{99m}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 makrosalbpartiklar per dos som ska injiceras	Injektionsvolym (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	-	-	-	-	-	-

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

Märkningsvolym (ml)	Injektionsvolym (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	200 000	400 000	600 000	1 000 000	1 600 000	2 000 000
8	85 714	171 429	257 143	428 571	685 714	857 143
9	75 000	150 000	225 000	375 000	600 000	750 000
10	66 600	133 330	200 000	333 330	533 330	666 660

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(^{99m}Tc) mellan tiden för märkning och tiden för injektionen, Sönderfallsförloppet för teknetium(^{99m}Tc) presenteras i tabell 3.

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

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 endosspruta 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(^{99m}Tc) injektionsvätska vars radioaktivitet, som en funktion av volymen, varierar från 400 till högst 6,85 GBq, beroende på antalet partiklar i injektionsflaskan.

Natriumperteknetat(^{99m}Tc)-ska framställas med hjälp av en radionuklidgenerator med godkännande för försäljning.

Natriumperteknetat(^{99m}Tc) injektionsvätska ska uppfylla Europeiska farmakopéns specifikationer.

2. Använd inte luftningskanyl eftersom innehållet ligger under kvävgas. När volymen natriumperteknetat (^{99m}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(^{99m}Tc)makrosalb-suspensionen som erhålls en vitaktig homogen suspension som kan separeras om det får stå, med ett pH på mellan 5,0 och 7,0.

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.

Före användning ska suspensionens homogenitet efter beredning, pH (mellan 5 och 7), radioaktivitet (max. 2 283 MBq/ml) och gammaspektrum (140 KeV) kontrolleras.

Kvalitetskontroll

Märckkvalitet (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 mikrometer tjock och med runda porer 3 mikrometer 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}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.