

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 2,5 mg macro-geaggregeerde humane albumine (macrosalb).

Het aantal macroaggregaten per injectieflacon bedraagt tussen 3×10^6 en 8×10^6 . In het gelabelde product is de deeltjesgrootte als volgt verdeeld: Meer dan 90% van de deeltjes is tussen de 10 en 100 micrometer.

Geproduceerd uit humane serumalbumine van menselijke donoren.

De radionuclide is geen onderdeel van de kit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat

Witte tot gebroken witte gevriesdroogde plug, pellets of poeder, schoon en vrij van vreemde stoffen

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Na radiolabeling met natriumpertechneetaat (^{99m}Tc)-oplossing is de verkregen oplossing van technetium (^{99m}Tc)-albumine-macroaggregaten geïndiceerd voor volwassenen en pediatrische patiënten voor:

Longperfusiescintigrafie

Voor de diagnose of uitsluiting van longembolie bij patiënten met symptomen van longembolie en voor controle van de ontwikkeling van een longembolie.

Voor onderzoeken gelijktijdig met therapieën die tot een significante reductie in de regionale longperfusie leiden, als preoperatief onderzoek van lokale longperfusie voorafgaand aan (gedeeltelijke) longresectie, preoperatief onderzoek en controle van voortgang van longtransplantaten, en voor pretherapeutische onderzoeken als ondersteuning bij radiotherapieplanning.

In combinatie met ventilatiescintigrafie voor de initiële evaluatie en de follow-up van patiënten met ernstige obstructieve en/of restrictieve pulmonale ziekten.

Voor de diagnose en kwantificatie van pulmonale rechts-linksshunts.

Radionuclide-venografie

Als alternatief voor doppler-echografie, voor radionuclide-venografie van de onderste ledematen, in combinatie met longperfusiescintigrafie bij patiënten met zowel verdenking op diepveneuze trombose in onderste extremiteit als longembolie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient uitsluitend te worden toegediend door daartoe bevoegd personeel (zie de paragraaf "Algemene waarschuwingen" in rubriek 6.6).

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen intraveneus toegediende activiteit aan een volwassene met een gewicht van 70 kg ligt tussen 40 en 150 MBq, met een middenwaarde van 100 MBq voor planaire pulmonale perfusiescintigrafie en tot 200 MBq voor SPECT pulmonale perfusiescintigrafie.

Het gemiddelde aanbevolen aantal deeltjes voor volwassenen moet binnen de marge van **100.000 tot 300.000 liggen**. Het maximale aantal deeltjes van 700.000 per toediening mag niet worden overschreden. Het minimale aantal deeltjes per dosering moet 100.000 zijn om een optimale beeldkwaliteit te verkrijgen. Voor berekening van de hoeveelheid toe te dienen deeltjes, zie rubriek 12.

Voor volwassen en oudere patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening, met pulmonale hypertensie in combinatie met respiratoire insufficiëntie, patiënten met een rechts-linksshunt of met een enkelvoudig longtransplantaat, moet het aantal deeltjes worden teruggebracht tot tussen **100.000 en 200.000**.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De activiteit die wordt toegediend moet zorgvuldig worden overwogen omdat een verhoogde stralingsblootstelling bij deze patiënten mogelijk is.

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten moet zorgvuldig worden afgewogen, op basis van de klinische noodzaak en beoordeling van de baten-risicoverhouding voor deze groep patiënten.

De *Pediatric Task Group* van de *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) (2016) adviseert berekening van de toe te dienen activiteit aan pediatrische patiënten op basis van het lichaamsgewicht in overeenstemming met tabel 1.

De toegediende activiteit aan kinderen en jongeren kan worden berekend door vermenigvuldiging van een baselineactiviteit (voor rekendoeleinden) met de gewichtsfhankelijke factoren die worden aangegeven in de onderstaande tabel.

$A[\text{MBq}] \text{ toegediend} = \text{baselineactiviteit} \times \text{factor}$

De baselineactiviteit is 5,6 MBq. Bij zeer jonge kinderen (tot 1 jaar) is een minimale activiteit van 10 MBq noodzakelijk om opnames van voldoende kwaliteit te verkrijgen.

Tabel 1 Gewichtsfhankelijke correctiefactoren bij pediatrische patiënten volgens het EANM-2016 doseringsschema:

Gewicht [kg]	Factor	Gewicht [kg]	Factor	Gewicht [kg]	Factor
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

Het aantal deeltjes moet zo laag mogelijk worden gehouden om niet meer dan 0,1% van de totale longcapillairen te emboliseren. Geadviseerd wordt het aantal deeltjes dat toegediend moet worden aan kinderen en jongeren te berekenen volgens de aanbevelingen in de richtlijnen van de EANM voor longscintigrafie bij kinderen (2007):

Gewicht [kg]	Maximaal aantal deeltjes dat moet worden toegediend
<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

Bij bekende of vermoede ernstige afname van het pulmonale vaatbed (meer dan 50%) moet het aantal deeltjes dat wordt toegediend evenredig worden teruggebracht.

Voor de evaluatie van rechts-linksshunts moet het aantal toegediende deeltjes worden teruggebracht tot 10.000-20.000.

Wijze van toediening

Voor toediening van meerdere doses.

Voor intraveneus gebruik na radiolabeling met natriumpertechneaat (^{99m}Tc)-oplossing.

Dit geneesmiddel moet vóór toediening aan de patiënt worden gereconstitueerd.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

De inhoud van de spuit moet voor de injectie nog eens voorzichtig worden gezwenkt, om te zorgen dat de deeltjes gelijkmatig verdeeld worden en dat er geen grotere aggregaten ontstaan. Er moet een dunne canule worden gebruikt om aanwezige aggregaatcomplexen te dispergeren.

Om dezelfde reden mag er nooit bloed in de spuit worden opgezogen, omdat dat de vorming van kleine klontertjes induceert die op de scintigrafie te zien zijn als fout-positieve defecten vanwege de occlusie van de grotere arteriolen. Indien mogelijk mag het product niet worden geïnjecteerd via een geïmplanteerde centrale veneuze toegang, omdat dit kan leiden tot onvoldoende menging van de radioactiviteit in de longslagader. Nadat de patiënt heeft gehoest en een aantal keer diep heeft ademgehaald, wordt het product langzaam intraveneus geïnjecteerd gedurende 3 tot 5 ademhalingscycli of ten minste 30 seconden. Uiterste voorzichtigheid is geboden om het radioactieve product niet in de omliggende weefsels terecht te laten komen en om aspiratie van bloed te vermijden, omdat anders het gevaar bestaat voor de vorming van grotere aggregaatcomplexen. De patiënt moet tijdens de injectie op zijn of haar rug liggen of zo veel mogelijk deze positie aanhouden voor patiënten met orthopneu.

Indien een ventilatie-/perfusiescintigrafie wordt verricht, wordt geadviseerd de injectie in dezelfde positie als waarin de inademing van het radioactieve inerte gas of van aerosolen heeft plaatsgevonden, namelijk bij voorkeur in een zittende houding, waarbij die houding minstens 5 minuten van tevoren werd ingenomen. Op deze manier wordt, als gevolg van een betere ventilatie van de longen in de zittende houding, het gevaar van fout-positieve resultaten in een uitgesteld ventilatie-/perfusieonderzoek vermeden.

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldvorming

De longopnames kunnen direct na de injectie beginnen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het gelabelde product.

Ernstige pulmonale hypertensie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel voor overgevoeligheds- of anafylactische reacties

Er moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid van overgevoeligheid waaronder ernstige, levensbedreigende, fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Als zich overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet – indien nodig – worden gestart met een intraveneuze behandeling. Om onmiddellijk noodmaatregelen te kunnen treffen, moeten de juiste geneesmiddelen en instrumenten, zoals een endotracheaaltube en een beademingsapparaat binnen handbereik zijn.

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in elk geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

Bijzondere voorzichtigheid moet in acht worden genomen wanneer technetium (^{99m}Tc)-macrosalb wordt toegediend aan patiënten met pulmonale hypertensie, respiratoire insufficiëntie, mogelijke of bekende cardiale rechts-linksshunt of longtransplantatiepatiënten. In deze gevallen mag technetium (^{99m}Tc)-macrosalb niet worden toegediend, behalve na een zorgvuldige analyse van de baten-risicoverhouding.

Om de mogelijkheid van micro-embolie in de circulatie van hersenen en nieren tot een minimum te beperken, moet technetium (^{99m}Tc)-macrosalb als langzame intraveneuze injectie worden gegeven. Het aantal deeltjes moet zo laag mogelijk worden gehouden. Bij volwassenen kan het aantal deeltjes worden teruggebracht tot tussen de 100.000 en 200.000 deeltjes zonder verlies van beeldkwaliteit voor de detectie van perfusiedefecten. De radioactiviteit kan heterogene distributie vertonen wanneer het aantal deeltjes lager is dan 100.000 eenheden.

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er is een zorgvuldige afweging van de baten-risicoverhouding in deze patiënten vereist, omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

Er is een zorgvuldige overweging van de indicatie vereist, aangezien de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Vorbereiding van de patiënt

Vóór aanvang van het onderzoek moet de patiënt goed gehydrateerd zijn en moet hij/zij aangemoedigd worden om gedurende de eerste uren na het onderzoek zo veel mogelijk te urineren om de straling te verminderen.

Een blokkade van opname door de schildklier voorafgaand aan de toepassing van de technetium (^{99m}Tc)-macrosalb-suspensie voor injectie kan helpen de stralingsblootstelling van de schildklier te verminderen door reductie van de opname door de schildklier van technetium (^{99m}Tc)-pertechnetaat, dat in kleine hoeveelheden ontstaat door het metabolisme.

Na de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen moet worden vermeden in de eerste 12 uur na de injectie.

Specifieke waarschuwingen

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat bevat humane albumine.

De standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties als resultaat van het gebruik van geneesmiddelen die bereid zijn op basis van humaan bloed of plasma bestaan uit de selectie van donoren, de screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke infectiemarkers en het opnemen van effectieve stappen in het productieproces om virussen te inactiveren of verwijderen. Desondanks kan de kans op overbrenging van ziekteverwekkers niet geheel worden uitgesloten bij toediening van geneesmiddelen die bereid zijn op basis van humaan bloed of plasma.

Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

Er zijn geen virusinfecties gemeld via albumine die aan de hand van vastgelegde processen is geproduceerd volgens specificaties van de Europese Farmacopee.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden telkens wanneer Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat wordt toegediend aan een patiënt.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot gevaren voor de omgeving worden beschreven in rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Veranderingen in de biologische distributie van technetium (^{99m}Tc)-macrosalb kunnen worden geïnduceerd door andere geneesmiddelen.

- Farmacologische interacties worden veroorzaakt door chemotherapeutische geneesmiddelen, heparine en bronchodilatoren.
- Toxicologische interacties kunnen worden veroorzaakt door heroïne, nitrofurantoïne, busulfan, cyclofosamide, bleomycine, methotrexaat en methysergide.
- Farmaceutische interacties kunnen worden veroorzaakt door magnesiumsulfaat. Complexen van de meest volumineuze aggregaten kunnen zich vormen na behandeling met albumine-macroaggregaten gelabeld met technetium-99m van patiënten die intraveneus worden behandeld met magnesiumsulfaat; deze kunnen in de longcirculatie terechtkomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer het nodig is radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vrouw die zwanger kan worden, moet altijd nagegaan worden of zij al dan niet zwanger is. Bij iedere vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, zeer onregelmatig menstrueert enz.) moeten alternatieve methoden, zonder gebruik te maken van ioniserende straling (indien beschikbaar), worden aangeboden aan de patiënt.

Zwangerschap

Als technieken met radionucliden bij zwangere vrouwen worden toegepast, wordt de foetus eveneens blootgesteld aan straling. Tijdens een zwangerschap mogen daarom uitsluitend essentiële onderzoeken worden uitgevoerd, wanneer het waarschijnlijke voordeel het risico voor de moeder en de foetus duidelijk overstijgt.

Borstvoeding

Voordat een radioactief geneesmiddel wordt toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft, moet worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder is gestopt met de

borstvoeding en of het juiste radiofarmacon is gekozen, aangezien de radioactiviteit wordt uitgescheiden in de moedermelk. Als de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 12 uur worden onderbroken en moet de afgekolfde melk worden weggegooid.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Macrosalb Medi-Radiopharma 2,5 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Voor veiligheidsinformatie met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers, zie rubriek 4.4.

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis 2,2 mSv bedraagt bij toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 200 MBq is het optreden van deze bijwerkingen naar verwachting niet erg waarschijnlijk.

De frequenties van bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie niet bekend: overgevoeligheidsreacties zoals urticaria, koude rillingen, koorts, nausea, gelaatserytheem en zweten, en verstoringen van cardiale en circulatoire functies in de vorm van veranderingen in ademhaling, hartslag, bloeddruk en borstkaspijn, en collaps die in verband kan staan met vasculaire occlusie.

Zeer zelden: er zijn ernstige anafylactoïde reacties met shock met mogelijke dodelijke afloop gemeld. Het optreden van zulke reacties kan ook met een vertraging plaatsvinden.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Frequentie niet bekend: er zijn lokale allergische reacties op de injectieplaats waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Het aantal MAA-deeltjes (MAA, *macro aggregated albumin*, albumine-macroaggregaat) per volwassen patiënt mag niet groter zijn dan $1,5 \times 10^6$.

Toediening van een zeer groot aantal deeltjes kan leiden tot een hemodynamisch significante vasculaire blokkade. Bij duidelijke veranderingen in ademhaling, hartslag en bloeddruk dienen respiratoir en circulatoir stabiliserende maatregelen te worden genomen.

In geval van toediening van een stralingsoverdosis moet de geabsorbeerde dosis met technetium (^{99m}Tc)-macrosalb door de patiënt waar mogelijk worden verlaagd door de eliminatie van de radionuclide uit het

lichaam te verhogen door frequente mictie of geforceerde diurese en frequente blaaslediging. Het kan zinvol zijn de effectieve dosis die is toegediend te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: V 09 EB 01.

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostische radiofarmaca, technetium (^{99m}Tc), deeltjes voor injectie.

In de chemische concentraties die worden gebruikt voor diagnostisch onderzoek, lijkt technetium (^{99m}Tc)-macrosalb geen farmacodynamische werking te hebben.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze injectie van technetium (^{99m}Tc)-macrosalb treedt een tijdelijke occlusie van pulmonale capillairen en arteriolen op, proportioneel aan de regionale pulmonale bloedflow op dat moment.

Orgaanopname

Het principe van perfusiescintigrafie is capillaire blokkade. De albumine-macroaggregaatdeeltjes penetreren het longparenchym niet (interstitieel of alveolair) maar blijven in een tijdelijke occlusieve positie in het lumen van het haarvat. Na intraveneuze injectie worden de meeste macrosalbaggregaten vastgehouden in de long-arteriolen en -capillairen op het moment van de eerste passage door de longen. De diameter van de meeste macroaggregaten ligt tussen de 10 en 1000 micrometer. Afhankelijk van de distributie van deeltjesgrootten wordt ruwweg een op de 1.000.000 capillairen (diameter <20 micrometer) en een op de 1.000 arteriolen (diameter >20 micrometer) tijdelijk geoccludeerd. De mate van regionale blokkade met micro-embolieën is daarmee recht evenredig aan de regionale longperfusie op dat moment. Grotere deeltjes kunnen leiden tot occlusie van grotere vaten en daardoor kunstmatige perfusiestoornissen veroorzaken. Hemodynamische veranderingen staan rechtstreeks in verband met de deeltjesgrootte van de macrosalbaggregaten.

Eliminatie

De eliminatie van de macroaggregaatdeeltjes uit de longen vindt plaats door mechanische fragmentatie door de systolische-diaastolische drukpulsen binnen de capillairen en door enzymatische afbraak met daaropvolgende fagocytose door macrofagen van het reticulo-endotheliale systeem. In de context van eliminatie accumuleert de activiteit in lever en nieren.

Leveraccumulatie is uitermate variabel; die neemt toe naarmate de tijd verstrijkt en kan een waarde van ongeveer 25% bereiken.

Bij de eliminatie uit de longen bestaan er grote individuele verschillen. De deeltjes worden uit de longen verwijderd met een biologische halfwaardetijd van ongeveer 7-20 uur. 30-45% van de geïnjecteerde radioactiviteit wordt binnen 24 uur via de urine uitgescheiden.

Indien er een rechts-linksshunt aanwezig is, zal een deel van de macroaggregaten zich naar het algemene circulatiesysteem verplaatsen en daar in het capillaire bed worden gevangen. Als dit gebeurt, kan er bijvoorbeeld een cerebrale of renale micro-embolie ontstaan.

Halfwaardetijd

De biologische halfwaardetijd ligt tussen 2 en 8 uur, afhankelijk van de deeltjesgrootte. De fysische halfwaardetijd bedraagt 6,02 uur.

Nier- en leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen is niet beschreven.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er bestaat een correlatie tussen de grootte van de deeltjes en hun toxische effecten.

Het pathofysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de toxiciteit blijkt de stijging van de pulmonale bloeddruk te zijn.

Met deeltjes met een diameter van 10 tot 50 micrometer doen zich bij honden de eerste tekenen van toxiciteit voor (bijv. tachypnoe) na injectie van 20 tot 25 mg per kg lichaamsgewicht.

Er wordt een scherpe stijging van de pulmonale bloeddruk gezien wanneer 20 mg macrosalbdeeltjes met een afmeting kleiner dan 80 micrometer wordt ingespoten, terwijl er geen significante drukveranderingen worden geregistreerd met 40 mg macrosalbdeeltjes met een afmeting kleiner dan 35 micrometer.

Bij suspensie van macrosalbdeeltjes met een diameter tot 150 micrometer treden geen bloeddrukwijzigingen op bij toediening van minder dan 10 mg/kg, terwijl bij suspensies van deeltjes met een grotere diameter (tot 300 micrometer) typische bloeddrukveranderingen in de pulmonale slagader verschijnen wanneer de dosis hoger is dan 5 mg/kg.

Doses van 20-50 mg/kg veroorzaken plotseling overlijden door ademhalingsfalen. Na injectie van 14.000 technetium (^{99m}Tc)-macrosalbdeeltjes (grootte: 30-50 micrometer) bij honden werd een veiligheidsfactor van 100 gevonden.

In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij honden zijn geen merkbare veranderingen in het algehele gedrag van de dieren gevonden.

Er zijn geen aanwijzingen voor pathologische afwijkingen in de belangrijkste organen gevonden.

Er zijn geen aanwijzingen in de literatuur voor teratogene, mutagene of carcinogene effecten van het ongelabelde product.

Dit middel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humane serumalbumine

Tin(II)chloride-dihydraat (E512)

Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 12. Het geneesmiddel mag niet in contact komen met lucht.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Na radiolabeling

9,5 uur.

Bewaren beneden 25°C.

Na radiolabeling is chemische en fysische stabiliteit na opening aangetoond voor 9,5 uur bij bewaring beneden 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij risico op microbiële besmetting is uitgesloten door de methode van openen, reconstitutie en radiolabeling/verduunning. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijd en -omstandigheden na opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na radiolabeling, zie rubriek 6.3. De opslag van radiofarmaca dient plaats te vinden volgens de nationale voorschriften voor radioactief materiaal.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon met een bruinrode stop van chloorbutylrubber, afgesloten met een aluminium beschermingskapje.

Verpakkingsgrootten:

- 6 injectieflacons voor multidosering.
- 2 injectieflacons voor multidosering.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen alleen door daartoe bevoegde personen in een daartoe aangewezen klinische setting in ontvangst worden genomen en worden gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, vervoer en afvoeren ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radiofarmaca moeten zo worden bereid dat zowel aan de eisen van radiologische veiligheid als die van farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De aangewezen aseptische voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij de bereiding van technetium (^{99m}Tc)-macrosalb en mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend zonder eerst de voorbereidende procedure te volgen.

Voor instructies over reconstitutie en radiolabeling van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Dit product mag niet worden gebruikt als op enig moment tijdens de bereiding ervan de integriteit van de injectieflacon is aangetast.

Toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op verontreiniging van het geneesmiddel en de blootstelling van de medewerkers aan straling zoveel mogelijk wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

De inhoud van de kit vóór *ex-tempore*-bereiding is niet radioactief. Na toevoeging van natriumpertechneetaat (^{99m}Tc)-oplossing moet het eindpreparaat echter adequaat worden afgeschermd.

Toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op door uitwendige straling of besmetting door morsen, urine, braaksel enz. Daarom moeten voorzorgen worden getroffen ter bescherming tegen straling volgens de nationale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 127866

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd met een ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$)-generator en vervalt onder emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halfwaardetijd van 6,02 uur tot technetium (^{99}Tc) dat, gezien de lange halfwaardetijd van $2,13 \times 10^5$ jaar, als pseudostabiel kan worden beschouwd.

De gegevens in onderstaande tabel 2 zijn afkomstig van de ICRP 128-publicatie.

Tabel 2

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit				
	Volwassenen	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Botoppervlakken	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Hersenen	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Borst	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Galblaaswand	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Maag-darmkanaal					
Maagwand	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Dunne-darmwand	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Colonwand	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
(Wand bovenste deel dikke darm)	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014
(Wand onderste deel dikke darm)	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095
Hartwand	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Nieren	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Lever	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Longen	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Spieren	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Slokdarm	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Eierstokken	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Alvleesklier	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Rood beenmerg	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Huid	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Milt	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022

Testikels	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Thymus	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Schildklier	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Urineblaaswand	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Baarmoeder	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Overige organen	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

De effectieve dosis na toediening van een (maximale aanbevolen) activiteit van 150 MBq voor planaire perfusiescintigrafie voor een volwassene die 70 kg weegt is ongeveer 1,7 mSv en 2,2 mSv voor 200 MBq (maximale aanbevolen dosis voor SPECT).

Voor een toegediende activiteit van 150 MBq is de typische stralingsdosis op het doelorgaan (de longen) 10 mGy en zijn de typische stralingsdoses op de kritieke organen (bijnieren, blaaswand, lever, pancreas en milt) respectievelijk 1,0; 1,3; 2,4; 0,8 en 0,6 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Bepaling van volume en activiteit van natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) ten opzichte van het aantal macrosalbddeeltjes en activiteit per dosis

In overeenstemming met rubriek 4.2 is het noodzakelijk om het volume en de radioactiviteit van de natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-oplossing die moet worden toegevoegd aan de kit vast te stellen in relatie tot de aan volwassenen of pediatrie patiënten toe te dienen activiteit en aantal macroaggregaatdeeltjes.

De volgende procedure en formules dienen te worden gebruikt voor dit doel.

1. De eerste stap bestaat uit bepaling van het labelingvolume van het macroaggregaat, dat per dosis wordt toegediend. De rekenformule is als volgt:

$$\text{Labelingvolume} = \frac{\text{Aantal macroaggregaatdeeltjes per injectieflacon} \times \text{te injecteren volume}}{\text{Aantal te injecteren macroaggregaatdeeltjes per dosis}}$$

Tabel 1 Berekening van labelingvolume

Aantal te injecteren macrosalbddeeltjes per dosis	Te injecteren volume (ml)					
	<i>0,1</i>	<i>0,2</i>	<i>0,3</i>	<i>0,5</i>	<i>0,8</i>	<i>1,0</i>
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	-	-	-	-	-	-

met een gemiddelde van 6.000.000 deeltjes per injectieflacon

Tabel 2: Berekening van het aantal te injecteren macrosalbeeltjes

Labelingvolume (ml)	Te injecteren volume (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

- met een gemiddelde van 6.000.000 deeltjes per injectieflacon

2. De tweede stap bestaat uit de bepaling van de radioactiviteit die aan de injectieflacon moet worden toegevoegd. Hier wordt de volgende formule gebruikt.

$$\text{Totale activiteit van de injectieflacon} = \frac{\text{te injecteren activiteit} \times \text{gelabeld volume}}{\text{te injecteren volume}}$$

Maximale hoeveelheid ^{99m}Tc toe te voegen op basis van aantal deeltjes per injectieflacon

Deeltjes per injectieflacon	Maximale hoeveelheid ^{99m} Tc toe te voegen per injectieflacon
3 miljoen tot 4 miljoen	3,7 GBq (100 mCi)
5 miljoen	4,44 GBq (120 mCi)
6 miljoen tot 8 miljoen	6,85 GBq (185 mCi)

Het is noodzakelijk om bij het berekenen van de activiteit rekening te houden met de afname van technetium (^{99m}Tc) tussen het tijdstip van labeling en het tijdstip van injectie. De vervaltable van technetium (^{99m}Tc) staat in tabel 3.

Tabel 3

^{99m} Tc (HALFWAARDETIJD: 6,02 uur) VERVALTABEL											
u	min	%	u	min	%	u	min	%	u	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

Bereidingswijze

Optrekkingen dienen onder aseptische omstandigheden plaats te vinden.

De injectieflacons mogen nooit worden geopend. Na desinfectie van de stop moet de oplossing via de stop worden opgetrokken met een injectiespuit voor één dosis met geschikte afscherming en een steriele wegwerpnaald of met behulp van een geautoriseerd automatisch applicatiesysteem.

Indien de integriteit van deze injectieflacon aangetast is, mag het product niet gebruikt worden.

De gebruikelijke voorzorgsmaatregelen met betrekking tot de steriliteit en de bescherming tegen straling moeten in acht worden genomen.

1. Neem een injectieflacon uit de kit en zet die in een geschikte loden mantel.

Breng met een injectiespuit voor hypodermale injectie via de rubberstop 3 tot 10 ml van de steriele en pyrogeenvrije natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-injectievloeistof in, waarbij de radioactiviteit als functie van het volume varieert van 400 MBq tot maximaal 6,85 GBq, afhankelijk van het aantal deeltjes per injectieflacon.

De natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-injectievloeistof moet afkomstig zijn van een radionuclidegenerator met een vergunning voor het in de handel brengen.

De natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-injectievloeistof moet voldoen aan de specificaties in de Europese Farmacopee.

2. Gebruik geen naald met ontfluchting, want de inhoud bevindt zich onder stikstof: trek na het inbrengen van het volume natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-injectievloeistof, zonder de naald te verwijderen, een gelijke hoeveelheid stikstof op om overdruk in de injectieflacon te vermijden.

Schud ongeveer 2 minuten en wacht 15 minuten vóór gebruik.

Na het radiolabelen is de verkregen technetium (^{99m}Tc)-macroalbsuspensie een witachtige, homogene suspensie die tijdens het staan kan separeren, met een pH-waarde tussen 5,0 en 7,0.

Verdere verdunning, in het geval van hoge activiteiten, wordt gedaan door toevoeging van in de handel verkrijgbare steriele natriumchloride 9 mg/ml-oplossing voor injectie.

De injectieflacon moet voor elke optrekking worden omgeschud om de suspensie te homogeniseren.

De injectiespuit moet vlak voor de injectie worden gezwenkt om het injectaat te homogeniseren.

De homogeniteit van de suspensie na bereiding, de pH (tussen 5-7), de radioactiviteit (radioactieve concentratie max.: 2283 MBq/ml) en het gammaspectrum (140 keV) moeten vóór gebruik worden gecontroleerd.

Kwaliteitscontrole

De kwaliteit van labeling (radiochemische zuiverheid) kan worden gecontroleerd met de volgende procedure:

Methode

Niet-filtreerbare radioactiviteit.

Materialen en methoden

1. Polycarbonaat-membraanfilter met een diameter van 13 mm tot 25 mm, 10 μm dik en met cirkelvormige poriën met een diameter van 3 μm .
2. Natriumchlorideoplossing van 0,9%.
3. Diversen: spuiten, naalden, glazen injectieflacons van 15 ml, adequate teller.

Procedure

1. Plaats het membraan in een geschikte houder.
2. Breng 0,2 ml injectievloeistof op het membraan. Meet de radioactiviteit van het membraan: Activiteit 1.
3. Spoel het membraan met 20 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-oplossing en vang het filtraat op in een flacon om te elimineren.
4. Meet de overgebleven radioactiviteit op het membraan: Activiteit 2.
5. Berekeningen:

Bereken het percentage technetium (^{99m}Tc)-macroaggregaten van humane albumine als volgt:

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

De op het membraan achterblijvende radioactiviteit mag niet minder dan 90% van de totale radioactiviteit van de injectievloeistof bedragen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.