

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

MACROTEC

Equipo reactivo para la preparación de suspensión inyectable de macroagregados de albúmina humana y de tecnecio (^{99m}Tc)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Macroagregados de albúmina humana (MAA) 2,0 mg/vial

número de partículas	$4,5 \times 10^6 \pm 15 \% / \text{vial}$
tamaño de los agregados	10 – 100 μm .

Lista de excipientes en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión inyectable.
Equipo reactivo para la preparación de radiofármacos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Tras reconstitución y marcaje con disolución inyectable de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, este agente se utiliza para lo siguiente:

- Gammagrafía de perfusión pulmonar.
- Como indicación secundaria, los macroagregados de albúmina- ^{99m}Tc pueden ser utilizados en venogammagrafía.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Dosis en adultos

Las actividades recomendadas para ser administradas por vía intravenosa a un adulto de 70 kg varían entre 37 y 185 MBq (1-5mCi). El número de partículas por dosis administrada debe encontrarse entre 60×10^3 y 700×10^3 . La prueba pulmonar puede iniciarse inmediatamente después de la inyección.

4.2.2 Dosis en niños

La actividad que ha de administrarse a niños debe ser una fracción de la actividad del adulto, y debe calcularse según la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis pediátrica (MBq)} = \frac{\text{dosis en adulto (MBq)} \times \text{peso del niño (kg)}}{70 \text{ kg}}$$

A pesar de que el peso corporal es el factor más utilizado para ajustar la actividad administrada, en algunos casos la superficie corporal puede considerarse más adecuada.

$$\text{Dosis pediátrica (MBq)} = \frac{\text{dosis en adulto (MBq)} \times \text{superficie del niño (m}^2\text{)}}{1,73}$$

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los radiofármacos sólo deben ser utilizados por personal cualificado que esté debidamente autorizado para la utilización y manipulación de radionúclidos.

Este radiofármaco puede ser recibido, utilizado y administrado solamente por personas autorizadas en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, transporte y eliminación están sujetos a las regulaciones y licencias adecuadas de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos destinados a la administración a pacientes deben ser preparados por el usuario de manera que satisfagan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica.

En bebés y niños debe realizarse una evaluación particularmente cuidadosa del valor diagnóstico, necesidad y riesgos del procedimiento.

La jeringa debe ser suavemente agitada inmediatamente antes de la inyección con el fin de homogeneizar la suspensión a inyectar. Nunca debe extraerse sangre con la jeringa ya que induce la formación de pequeños coágulos.

Debe prestarse atención especial cuando se administran MAA-^{99m}Tc a pacientes con comunicación intracardiaca derecha-izquierda significativa . Con el fin de minimizar la posibilidad de microembolismo en la circulación cerebral y renal, los MAA-^{99m}Tc deben ser administrados mediante inyección intravenosa lenta, y el número de partículas debe reducirse en un 50%. Dichas precauciones se recomiendan también para pacientes con hipertensión pulmonar complicada con insuficiencia respiratoria.

En beneficio de los pacientes se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre Macrotec se deje constancia del nombre del medicamento y nº de lote administrado.

Cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a la posible transmisión de patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de los donantes mediante un reconocimiento médico y el despistaje de AgHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.
- El análisis de material genómico del VHC en las mezclas de plasma.
- Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelo. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC y VHA y VHB.

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como VHA.

Macrotec contiene albúmina fabricada según las especificaciones y procesos establecidos en la Farmacopea Europea y por tanto se considera un producto seguro respecto a transmisión de virus.

4.5 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los fármacos que se detallan a continuación inducen modificación en la distribución biológica de los MAA-^{99m}Tc.

- Interacciones farmacológicas causadas por agentes quimioterápicos, heparina y broncodilatadores.
- Interacciones toxicológicas causadas por heroína, nitrofurantoína, busulfán, ciclofosfamida, bleomicina, metotrexato y metisergida
- Interacciones farmacéuticas causadas por sulfato de magnesio.

4.6 **Embarazo y lactancia**

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a una mujer en edad reproductora, deben buscarse siempre indicios de un posible embarazo. Toda mujer que presente retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda, es fundamental que la exposición a la radiación sea la mínima necesaria para la obtención de la información clínica deseada. Debe considerarse la posibilidad de técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes.

Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas implican además dosis de radiación recibidas por el feto. Sólo deben llevarse a cabo investigaciones estrictamente necesarias, cuando el beneficio probable supere el riesgo que corren madre y feto.

Antes de administrar un radiofármaco a una madre que está amamantando a su hijo, debe considerarse la posibilidad de retrasar razonablemente la investigación hasta que la madre haya terminado el período de lactancia, y plantearse si se ha seleccionado el agente radiofarmacéutico más apropiado, teniendo en cuenta la secreción de radiactividad en la leche materna. Si la administración se considera necesaria, la lactancia debe suspenderse durante 12 horas y desecharse la leche extraída después de la inyección. Debe considerarse la posibilidad

de extraer la leche antes de la administración y almacenarla para su uso posterior. La lactancia puede reanudarse cuando los niveles de actividad en la leche no suponga una dosis de radiación para el niño superior a 1mSv.

4.7 **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

La influencia de MACROTEC sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 **Reacciones adversas**

La administración de inyecciones únicas o repetidas de MAA-^{99m}Tc puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad con dolor precordial, rigidez y colapso. Se han observado reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección.

Para cada paciente, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser tal que la dosis de radiación resultante sea la más baja que se pueda lograr razonablemente, considerando la necesidad de obtener el resultado diagnóstico buscado.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. En cuanto a las pruebas diagnósticas en medicina nuclear, las evidencias actuales indican que estas reacciones adversas ocurrirán con escasa frecuencia dadas las bajas dosis de radiación administradas. En la mayoría de los casos, la dosis de radiación proporcionada (DEE) es menor a 20 mSv. Pueden justificarse dosis más elevadas en determinadas circunstancias clínicas.

Para información sobre la seguridad viral, ver 4.4

4.9 **Sobredosis**

No es de esperar que se produzca sobredosis, en el sentido comúnmente utilizado del término (es decir, cantidad excesiva por peso), pero puede entenderse por sobredosis la administración de un gran número de partículas. El número de partículas administradas de MAA por paciente adulto no debe exceder de $1,5 \times 10^6$.

Los peligros esperados relacionados con la administración accidental de un exceso de radiactividad pueden reducirse estimulando la diuresis y un vaciado frecuente de la vejiga.

5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

5.1 **Propiedades farmacodinámicas**

Grupo terapéutico: V04C2, código ATC: V09EB01

La administración de MAA-^{99m}Tc a las dosis habituales, no muestra efectos farmacodinámicos detectables clínica y/o analíticamente.

5.2 **Propiedades farmacocinéticas**

Cuando se administran macroagregados de albúmina humana en una vena superficial del sistema circulatorio venoso, éstos son transportados a la velocidad de la circulación hasta el primer filtro capilar, es decir, el árbol capilar del sistema arterio-pulmonar.

Los macroagregados de albúmina no penetran en el parénquima pulmonar (intersticial o alveolar) sino que se mantienen en una posición oclusiva temporal en el lumen de los capilares. Cuando el flujo de distribución pulmonar es normal, el compuesto se distribuye en la totalidad de la superficie de dicho órgano siguiendo gradientes fisiológicos. Cuando el flujo está alterado, las áreas de flujo reducido reciben una cantidad de partículas proporcionalmente menor. Los macroagregados marcados con tecnecio permanecen en los pulmones durante un periodo de tiempo variable, dependiendo de la estructura, tamaño y número de partículas.

La disminución de actividad de las partículas en los pulmones depende de una ley exponencial. Los agregados de mayor tamaño tienen una vida media biológica superior, de manera que partículas entre 5 y 90 μm de diámetro tienen una vida media de 2 a 8 horas.

La disminución en la concentración pulmonar está causada por la ruptura mecánica de las partículas que están ocluyendo los capilares. Dicha ruptura es producida por la presión sistodiastólica de las pulsaciones en el interior de los propios capilares.

Los productos de la ruptura de macroagregados, una vez incorporados a la circulación en forma de microcoloides de albúmina, son rápidamente eliminados por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, esencialmente hígado y bazo.

Tras la metabolización del microcoloide, el tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) se incorpora al sistema circulatorio, de donde es eliminado y excretado a través de la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Existe relación directa entre el tamaño de los macroagregados de albúmina y sus efectos tóxicos.

Se ha observado que el mecanismo fisiopatológico de toxicidad es el aumento de la presión sanguínea pulmonar. Tras la administración en perros de dosis entre 20 y 25 mg por kg de peso corporal, con partículas entre 10 y 50 μm de diámetro, aparecen los primeros signos de toxicidad pulmonar (por ejemplo, taquipnea).

Cuando se inyectan 20 mg de macroagregados de albúmina, con un tamaño inferior a 80 μm , se produce un aumento marcado de la presión sanguínea pulmonar. Sin embargo tras administrar 40 mg de dichas partículas, con un tamaño inferior a 35 μm , no se producen modificaciones significativas de presión.

Tras la inyección de una suspensión de macroagregados de albúmina, con un diámetro <150 μm , no se han observado modificaciones en la presión sanguínea con dosis inferiores a 10 mg/kg, mientras que suspensiones con diámetros superiores (<300 μm) hacen aparecer dichas modificaciones, típicas en la arteria pulmonar cuando la dosis excede de 5 mg/kg.

Dosis entre 20 y 50 mg/kg causan muerte súbita por insuficiencia respiratoria. Tras la inyección en perros de 14.000 MAA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, con un tamaño entre 30 y 50 μm , el factor de seguridad resultante es de 100.

Estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en perros no muestran variaciones detectables en el comportamiento general de los animales.

No se han detectado evidencias de modificaciones patológicas en los órganos principales.

No existe evidencia en la literatura de efectos teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos del producto no marcado.

5.4 Dosimetría de la radiación

El tecnecio (^{99m}Tc) se desintegra, por emisión de radiación gamma de una energía de 140keV y un período de semidesintegración de 6 horas, a tecnecio (^{99}Tc), que puede considerarse casi estable.

Para este producto, la dosis equivalente efectiva resultante de la administración de una actividad de 185 MBq es típicamente de 2,2mSv (para un individuo de 70kg).

Conforme al ICRP 53 (1988), las dosis de radiación absorbidas por los pacientes son las siguientes:

Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)

Órgano	Adulto	15 años	10 años	5 años	1 año
Glándulas suprarrenales	$5,8 \cdot 10^{-03}$	$8,7 \cdot 10^{-03}$	$1,3 \cdot 10^{-02}$	$1,9 \cdot 10^{-02}$	$3,1 \cdot 10^{-02}$
Pared de la vejiga	$1,0 \cdot 10^{-02}$	$1,3 \cdot 10^{-02}$	$1,9 \cdot 10^{-02}$	$2,8 \cdot 10^{-02}$	$5,1 \cdot 10^{-02}$
Superficie ósea	$3,5 \cdot 10^{-03}$	$4,4 \cdot 10^{-03}$	$6,4 \cdot 10^{-03}$	$9,7 \cdot 10^{-03}$	$1,9 \cdot 10^{-02}$
Mamas	$5,6 \cdot 10^{-03}$	$5,5 \cdot 10^{-03}$	$1,0 \cdot 10^{-02}$	$1,4 \cdot 10^{-02}$	$2,2 \cdot 10^{-02}$
Tracto gastrointestinal					
Pared estomacal	$4,0 \cdot 10^{-03}$	$5,2 \cdot 10^{-03}$	$7,8 \cdot 10^{-03}$	$1,2 \cdot 10^{-02}$	$2,0 \cdot 10^{-02}$
Intestino delgado	$2,1 \cdot 10^{-03}$	$2,6 \cdot 10^{-03}$	$4,3 \cdot 10^{-03}$	$7,0 \cdot 10^{-03}$	$1,3 \cdot 10^{-02}$
Pared IGS	$2,2 \cdot 10^{-03}$	$2,9 \cdot 10^{-03}$	$5,0 \cdot 10^{-03}$	$8,4 \cdot 10^{-03}$	$1,5 \cdot 10^{-02}$
Pared IGI	$1,6 \cdot 10^{-03}$	$2,1 \cdot 10^{-03}$	$3,5 \cdot 10^{-03}$	$5,4 \cdot 10^{-03}$	$1,0 \cdot 10^{-02}$
Riñones	$3,7 \cdot 10^{-03}$	$4,8 \cdot 10^{-03}$	$7,2 \cdot 10^{-03}$	$1,1 \cdot 10^{-02}$	$1,8 \cdot 10^{-02}$
Hígado	$1,6 \cdot 10^{-02}$	$2,1 \cdot 10^{-02}$	$3,0 \cdot 10^{-02}$	$4,3 \cdot 10^{-02}$	$7,5 \cdot 10^{-02}$
Pulmones	$6,7 \cdot 10^{-02}$	$9,9 \cdot 10^{-02}$	$1,4 \cdot 10^{-01}$	$2,1 \cdot 10^{-01}$	$4,0 \cdot 10^{-01}$
Ovarios	$1,8 \cdot 10^{-03}$	$2,3 \cdot 10^{-03}$	$3,7 \cdot 10^{-03}$	$5,9 \cdot 10^{-03}$	$1,1 \cdot 10^{-02}$
Páncreas	$5,8 \cdot 10^{-03}$	$7,5 \cdot 10^{-03}$	$1,1 \cdot 10^{-02}$	$1,7 \cdot 10^{-02}$	$2,9 \cdot 10^{-02}$
Médula ósea	$4,4 \cdot 10^{-03}$	$6,2 \cdot 10^{-03}$	$8,3 \cdot 10^{-03}$	$1,1 \cdot 10^{-02}$	$1,7 \cdot 10^{-02}$
Bazo	$4,4 \cdot 10^{-03}$	$5,6 \cdot 10^{-03}$	$8,3 \cdot 10^{-03}$	$1,3 \cdot 10^{-02}$	$2,2 \cdot 10^{-02}$
Testículos	$1,1 \cdot 10^{-03}$	$1,4 \cdot 10^{-03}$	$2,3 \cdot 10^{-03}$	$3,7 \cdot 10^{-03}$	$7,1 \cdot 10^{-03}$
Tiroides	$2,0 \cdot 10^{-03}$	$3,3 \cdot 10^{-03}$	$5,5 \cdot 10^{-03}$	$9,0 \cdot 10^{-03}$	$1,6 \cdot 10^{-02}$
Útero	$2,4 \cdot 10^{-03}$	$2,9 \cdot 10^{-03}$	$4,6 \cdot 10^{-03}$	$7,1 \cdot 10^{-03}$	$1,3 \cdot 10^{-02}$
Otros tejidos	$2,9 \cdot 10^{-03}$	$3,6 \cdot 10^{-03}$	$5,2 \cdot 10^{-03}$	$7,8 \cdot 10^{-03}$	$1,4 \cdot 10^{-02}$
Dosis equivalente efectiva	$1,2 \cdot 10^{-02}$	$1,8 \cdot 10^{-02}$	$2,5 \cdot 10^{-02}$	$3,8 \cdot 10^{-02}$	$6,9 \cdot 10^{-02}$

(mSv/MBq)					
-----------	--	--	--	--	--

Para una actividad administrada de 185 MBq, la dosis de radiación típica en el órgano diana, los pulmones, es de 12,3 mGy y la dosis de radiación típica en los órganos críticos, glándulas suprarrenales, pared de la vejiga, hígado, páncreas y bazo, es de 1,07, 1,85, 2,96, 1,07 y 0,81 mGy, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de estaño (II) dihidratado
 Cloruro de sodio
 Nitrógeno gas
 Albúmina sérica humana
 Acetato de sodio

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida hasta la fecha.

6.3 Período de validez

El período de validez para este producto es de 18 meses desde la fecha de fabricación. El producto marcado debe ser utilizado durante las 6 horas siguientes a su preparación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

El producto liofilizado debe conservarse entre 2 y 8°C (en nevera).
 No conservar el producto reconstituido y marcado a temperatura superior a 25°C. No refrigerar ni congelar.
 El producto reconstituido y marcado debe conservarse según la legislación nacional para materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Los viales son de vidrio (Ph. Eur. Tipo I) de 10 ml cada uno, cerrados con tapones de goma de clorobutilo y sobresellos de aluminio.

Cada equipo contiene 5 viales multidosis en una bandeja de poliestireno y un prospecto, ambos se introducen en una caja de cartón.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación/eliminación

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas debido a la radiación externa o a la contaminación procedente de las gotas de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben tomarse las precauciones de protección radiológica necesarias de acuerdo con la legislación nacional.

Se deben tomar las precauciones oportunas respecto a la actividad eliminada por los pacientes para evitar cualquier contaminación.

Los desechos deben eliminarse conforme a las normas nacionales e internacionales sobre materiales radiactivos.

6.6.1 Método de preparación

Utilizar una técnica aséptica a lo largo de todo el proceso.

- Colocar uno de los viales que contienen los MAA en un contenedor plomado adecuado.

- Introducir asépticamente en el vial, de 4 a 10 ml de disolución inyectable de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio con un rango de radiactividad de 1480 a 3700 MBq (40-100mCi).

- No utilizar aguja de aspiración.

- Eliminar el exceso de presión en el vial retirando con la jeringa un volumen de gas igual al inyectado.

- Invertir el vial cuidadosamente unas cuantas veces para suspender completamente el liofilizado de macroagregados de albúmina. A continuación, dejar reposar durante 5 minutos a temperatura ambiente.

- Agitar antes de retirar cada dosis.

- En ningún caso debe dejarse la preparación en contacto con el aire.

6.6.2 Control de calidad

Pueden utilizarse los dos métodos detallados a continuación:

A. Radiactividad no filtrable a los 5 minutos tras el marcaje:

Filtro de membrana	3 μm de diámetro de poro
Volumen filtrado	200 μl
Solución de lavado	20 ml de solución salina

B. Análisis de la pureza radioquímica a los 5 minutos tras el marcaje

Análisis del tecnecio (^{99m}Tc) libre mediante cromatografía sobre ITLC-SG:

Soporte	ITLC-SG
Solvente	Metanol:agua (85:15 v/v)
Tiempo	5-10 minutos
Tecnecio (^{99m}Tc) libre	$\leq 5\%$
Rf	$0,9 \pm 10\%$



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U.
C/ Gobelos, 35-37, La Florida (Madrid)
- 28023 - España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.426

9. FECHA DE LA PRIMERA APROBACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Junio de 2003