

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Macroagregados de albúmina humana Curium 2 mg equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 2 mg de macroagregados de albúmina humana (macrosalb).

El número de macroagregados por vial varía entre 2×10^6 y 4×10^6 . En el producto marcado, la distribución del tamaño de las partículas es la siguiente: más del 95 % de las partículas está comprendido entre 10 y 100 micrómetros.

Producido a partir de albúmina humana del suero de donantes humanos.

El radionúclido no forma parte del equipo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica.
Granulado de color blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Después del marcaje radiactivo con una solución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, la suspensión de tecnecio (^{99m}Tc)-macroagregados de albúmina obtenida está indicada en adultos y en población pediátrica para:

- Gammagrafía de perfusión pulmonar

Para el diagnóstico o la exclusión de una embolia pulmonar en pacientes que presenten síntomas de embolia pulmonar y para la supervisión de la evolución de la embolia pulmonar.

Para exploraciones simultáneas a tratamientos que tengan como resultado una reducción importante de la perfusión pulmonar regional, como estudio preoperatorio de la perfusión pulmonar local previa a una resección (parcial) de pulmón, exploración preoperatoria y monitorización del progreso de trasplantes de pulmón, así como para exploraciones pre-terapéuticas complementarias para la planificación de la radioterapia.

En combinación con una gammagrafía de ventilación para la evaluación inicial y el seguimiento de pacientes que padezcan enfermedades pulmonares obstructivas y/o restrictivas graves.

Para el diagnóstico y la cuantificación de derivaciones pulmonares (shunt) derecha-izquierda.

- Flebogammagrafía

Como alternativa a la ecografía Doppler para la Flebogammagrafía de las extremidades inferiores, en combinación con la gammagrafía de perfusión pulmonar, en pacientes de los que se tenga la sospecha de que padecen una flebotrombosis profunda en las extremidades inferiores y embolia pulmonar.

4.2. Posología y forma de administración

Este medicamento debe ser administrado exclusivamente por personal autorizado (ver el apartado *Precauciones generales* de la sección 6.6).

Posología

Adultos

La actividad recomendada administrada por vía intravenosa a un adulto de 70 kg de peso varía entre 40 y 150 MBq, con un valor intermedio de 100 MBq en el caso de la gammagrafía de perfusión pulmonar planar y hasta 200 MBq en la gammagrafía de perfusión pulmonar con estudio por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

El número medio de partículas recomendado en adultos debe estar comprendido entre **100.000 y 300.000**. No se debe sobrepasar el número máximo de partículas de 700.000 por administración. El número mínimo de partículas por dosis administrada debe ser de 100.000 para poder obtener una calidad de imagen óptima.

Para el cálculo de la cantidad de partículas a administrar, ver sección 12.

En adultos y pacientes de edad avanzada con enfermedades cardiovasculares graves, acompañadas de hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria, pacientes con una derivación (shunt) derecha-izquierda o un trasplante de pulmón unilateral, el número de partículas se debe reducir entre **100.000 y 200.000**.

Insuficiencia renal/hepática

La actividad que debe administrarse se deberá considerar cuidadosamente, ya que en esta población de pacientes puede darse un aumento de la exposición a la radiación.

Población pediátrica

El uso en niños y adolescentes debe establecerse cuidadosamente según las necesidades clínicas y después de valorar la relación riesgo/beneficio en este grupo de pacientes.

El grupo de trabajo pediátrico de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM, *European Association of Nuclear Medicine*; 2016) recomienda que el cálculo de la actividad a administrar en población pediátrica se base en el peso corporal, de acuerdo con la Tabla 1.

Las actividades que se administren a niños y adolescentes se pueden calcular multiplicando una actividad basal (con fines de cálculo) por los múltiplos dependientes del peso que figuran en la tabla siguiente.

$A \text{ [MBq] administrada} = \text{actividad basal} \times \text{múltiplo}$

La actividad basal es de 5,6 MBq. En niños muy pequeños (de hasta 1 año), es necesaria una actividad mínima de 10 MBq para obtener imágenes de calidad suficiente.

Tabla 1. Factores de corrección dependientes del peso en la población pediátrica según la ficha posológica de la EANM (2016):

Peso (kg)	Múltiplo	Peso (kg)	Múltiplo	Peso (kg)	Múltiplo
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

Se debe mantener el número de partículas lo más bajo posible para no embolizar más del 0,1 % de los capilares pulmonares totales. Se recomienda que el número de partículas que se vayan a administrar a niños y adolescentes se calcule según las recomendaciones de las guías de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM) para la gammagrafía pulmonar en niños (2007):

< 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

En el caso de que se tenga conocimiento o la sospecha de una disminución aguda del lecho vascular pulmonar (más del 50 %), el número de partículas que se vaya a administrar se tiene que reducir de forma proporcional.

En el caso de la evaluación de derivaciones (shunt) derecha-izquierda, el número de partículas administradas se debe reducir a 10.000-20.000.

Forma de administración

Vial multidosis.

Este medicamento debe ser reconstituido antes de su administración al paciente.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

El contenido de la jeringa se debe agitar cuidadosamente de nuevo antes de la inyección para obtener una distribución uniforme de las partículas y evitar la formación de agregados de gran tamaño. Se debe emplear una sonda delgada para dispersar cualquier complejo de agregados que pueda haber.

Por el mismo motivo, nunca se debe extraer sangre hacia la jeringa, ya que esto induciría la formación de pequeños coágulos que, en la gammagrafía, se observarían como falsos positivos por la oclusión de las arteriolas mayores. Cuando sea posible, el producto no se debe inyectar a través de un dispositivo de acceso venoso implantado, ya que esto puede tener como resultado una mezcla inadecuada de la radioactividad en la arteria pulmonar.

Después de que el paciente haya tosido y haya respirado profundamente varias veces, el medicamento se inyecta lentamente por vía intravenosa durante 3-5 ciclos respiratorios o durante al menos 30 segundos. Se debe extremar la precaución al máximo para poder comprobar que el radiofármaco no se trasvase a los

tejidos adyacentes y no se aspire sangre, ya que, de lo contrario, existe el peligro de que se formen complejos de agregados más grandes. En el caso de pacientes con ortopnea, durante la inyección, se debe tumbar bocarriba o en una posición lo más parecida posible.

Si se lleva a cabo una gammagrafía de ventilación/perfusión, se recomienda efectuar la inyección en la misma posición en la que se toma la inhalación del gas inerte radioactivo o los aerosoles; es decir, es preferible que el paciente esté sentado durante al menos 5 minutos antes. De este modo, al estar sentado y tener una mejor ventilación en los pulmones, se evita el peligro de resultados falsos positivos en un estudio de ventilación y perfusión escalonado.

Para consultar la información referente a la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Adquisición de imágenes

La adquisición de imágenes del pulmón puede comenzar inmediatamente después de la inyección.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquiera de los componentes del radiofármaco final.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se produzca reacciones de hipersensibilidad, lo que incluye reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, potencialmente mortales y mortales. Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, se debe suspender la administración del medicamento inmediatamente e iniciar un tratamiento intravenoso, si fuera necesario. Para poder actuar rápidamente en caso de emergencia, los medicamentos y los equipos necesarios, como tubo endotraqueal y respirador deben estar disponibles inmediatamente.

Justificación individual del balance beneficio/riesgo

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación de cada paciente debe estar justificada por el posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Se debe extremar la precaución cuando se administre tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb a pacientes con hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria, derivación cardiaca (shunt) derecha-izquierda posible o conocida o a pacientes receptores de un trasplante de pulmón. En estos casos, no se debe administrar tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb, salvo que se haya efectuado un análisis cuidadoso del balance beneficio/riesgo.

Para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzca una microembolia en las circulaciones cerebral y renal, el producto tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb se debe administrar mediante una inyección intravenosa lenta. El número de partículas se debe mantener lo más bajo posible. En los adultos, el número de partículas se puede reducir a 100.000 - 200.000 partículas sin perder la calidad de las imágenes en la detección de defectos de perfusión y sin afectar a la calidad de las imágenes en la visualización de los defectos de la perfusión. Cuando el número de partículas es inferior a 100.000 unidades, se puede producir una distribución heterogénea de la radioactividad.

Insuficiencia renal/insuficiencia hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/ riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación. (ver sección 4.2.).

Población pediátrica

Para las instrucciones sobre el uso en población pediátrica, ver sección 4.2.

Se requiere una consideración cuidadosa de la indicación ya que la dosis efectiva por MBq es mayor que en adultos (ver sección 11).

Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes de comenzar el procedimiento y se le debe recomendar que orine frecuentemente durante las primeras horas tras su finalización para reducir la exposición a la radiación.

El bloqueo tiroideo antes de la administración de la suspensión inyectable de tecnecio (^{99m}Tc) macrosalb puede ayudar a reducir la exposición a la radiación del tiroides mediante la reducción de la captación tiroidea de pertecnetato de tecnecio (^{99m}Tc) producida en cantidades menores por el organismo.

Después del procedimiento

Durante las primeras 12 horas posteriores a la inyección, se deberá evitar el contacto directo con lactantes y mujeres embarazadas.

Advertencias específicas

Macroagregados de albúmina humana Curium contiene albúmina humana.

Las medidas habituales de prevención del riesgo de transmisión de organismos infecciosos por los medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, la detección de marcadores específicos de infección en cada donación y en las mezclas de plasma y la inclusión en el proceso de fabricación de etapas eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de microorganismos infecciosos.

Lo mismo ocurre con los virus desconocidos o nuevos y otros patógenos.

No existen notificaciones de transmisiones de virus con albúmina fabricada de conformidad con las especificaciones de la Farmacopea Europea mediante los procedimientos establecidos.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

Para las precauciones relativas a los riesgos ambientales, ver sección 6.6.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diferentes medicamentos pueden afectar a la biodistribución de tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb.

- Las interacciones farmacológicas están producidas por fármacos quimioterapéuticos, heparina y broncodilatadores.
- Las interacciones toxicológicas las pueden producir la heroína, la nitrofurantoína, el busulfano, la

ciclofosfamida, la bleomicina, el metotrexato y la metisergida.

- Las interacciones farmacéuticas las puede producir el sulfato de magnesio. Después del tratamiento con macroagregados de albúmina marcados con tecnecio (^{99m}Tc), se pueden formar complejos de los agregados más grandes en pacientes que estén recibiendo tratamiento intravenoso con sulfato de magnesio que pueden pasar a la circulación pulmonar.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar la existencia de un posible embarazo. Se debe considerar que toda mujer que presente un retraso en la menstruación está embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el periodo es muy irregular, etc.) debe considerarse la posibilidad de utilizar técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen).

Embarazo

Los procedimientos con radionúclidos que se realicen en mujeres embarazadas también suponen una dosis de radiación para el feto. Durante el embarazo únicamente se deberán a llevar a cabo los procedimientos que sean estrictamente necesarios, y sólo cuando el posible beneficio supere el riesgo para la madre y el feto.

Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una mujer que esté en período de lactancia, se debe considerar la posibilidad de retrasar la administración del radionúclido hasta que finalice la lactancia materna y decidir cuál es el radiofármaco más adecuado, teniendo en cuenta la secreción de la radiactividad en la leche materna. Si se considera que la administración durante la lactancia es necesaria, se debe suspender la lactancia durante 12 horas y desechar la leche extraída durante ese período.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Macroagregados de albúmina humana Curium sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Para la información sobre la seguridad relativa a los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción del cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Puesto que la dosis efectiva es de 2,2 mSv, cuando se administra la actividad máxima recomendada de 200 MBq, se prevé que la probabilidad de aparición de estas reacciones adversas sea baja.

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, escalofríos, fiebre, náuseas, eritema facial y sudoración, así como insuficiencia cardíaca y circulatoria, manifestadas como cambios en la respiración, el pulso, la presión arterial, dolor de pecho y colapso, que pueden estar relacionados con una oclusión vascular.

Muy raras: se han notificado casos de reacciones anafilactoides graves, incluido *shock*, con un posible desenlace mortal. También es posible que la aparición de estas reacciones no sea inmediata.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: se han observado reacciones alérgicas localizadas en el lugar de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

El número de partículas de macroagregados de albúmina (MAA) por paciente adulto no debe ser superior a $1,5 \times 10^6$.

La administración de un número de partículas muy elevado puede causar un bloqueo vascular importante desde el punto de vista hemodinámico. Si se producen variaciones notables en la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, se deben adoptar medidas estabilizadoras respiratorias y circulatorias.

En el caso de administrar una sobredosis de radiación con tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb, la dosis de radiación absorbida por el paciente se debe reducir siempre que sea posible con el aumento de la eliminación corporal del radionúclido mediante una micción frecuente o mediante micción forzada y un vaciamiento vesical frecuente. Puede ser de utilidad calcular la dosis efectiva aplicada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos radiofármacos para diagnóstico, Partículas de tecnecio (^{99m}Tc) para inyección, código ATC: V09EB01.

En las concentraciones químicas utilizadas en las exploraciones diagnósticas, el tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb no parece tener ninguna actividad farmacodinámica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras la inyección intravenosa de tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb, se produce una oclusión temporal de los capilares pulmonares y las arteriolas, que es proporcional al flujo sanguíneo pulmonar regional en ese momento.

Captación en los órganos

El principio de la gammagrafía de perfusión es el bloqueo capilar. Las partículas de macroagregados de albúmina no penetran en el parénquima pulmonar (ni intersticial ni alveolar), sino que permanecen en una

posición oclusiva temporal en la luz del capilar. Después de la inyección intravenosa, la mayor parte de los agregados de macrosalb son retenidos en las arteriolas y los capilares de los pulmones en el momento del primer paso a través de los pulmones. El diámetro de la mayor parte de los macroagregados está comprendido entre 10 y 100 micrómetros. En función de la distribución del tamaño de las partículas, aproximadamente se ocluyen temporalmente cada 1.000.000 de capilares (diámetro < 20 micrómetros) y cada 1000 arteriolas (diámetro > 20 micrómetros). Por tanto, la magnitud del bloqueo regional con microembolia es directamente proporcional a la perfusión pulmonar regional en ese momento. Las partículas de mayor tamaño pueden provocar una oclusión de los vasos más grandes y, por lo tanto, provocar alteraciones artificiales de la perfusión. Las variaciones hemodinámicas están directamente relacionadas con el tamaño de las partículas de los agregados de macrosalb.

Eliminación

La eliminación de las partículas de macroagregados de los pulmones se produce mediante la fragmentación mecánica a través de los pulsos de la tensión sistólica-diastólica dentro de los capilares y mediante la descomposición enzimática y la fagocitosis posterior por los macrófagos del sistema reticuloendotelial. En el contexto de la eliminación, la actividad se acumula en el hígado y los riñones.

La acumulación hepática es muy variable y aumenta con el tiempo, llegando a ser de hasta el 25 %.

En cuanto a la eliminación de los pulmones, existen muchas diferencias de un paciente a otro. Las partículas se eliminan de los pulmones con una vida media biológica de alrededor de 7-20 horas. El 30-45 % de la radioactividad inyectada se excreta a través de la orina en el plazo de 24 horas.

En presencia de una derivación (shunt) derecha-izquierda, un porcentaje de los macroagregados se desplaza al sistema circulatorio general y quedan atrapados en el lecho capilar. En este caso, por ejemplo, sería posible la formación de una microembolia cerebral o renal.

Vida media

La vida media biológica oscila entre 2 y 8 horas, en función del tamaño de las partículas. El período de semidesintegración es de 6,02 horas.

Insuficiencia renal/hepática

No se ha caracterizado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Existe una relación entre el tamaño de las partículas y sus efectos tóxicos.

Se ha demostrado que el mecanismo fisiopatológico responsable de la toxicidad es el aumento de la presión arterial pulmonar.

Con partículas de 10-50 micrómetros de diámetro, los primeros signos de toxicidad pulmonar en perros (p. ej., taquipnea) aparecen después de una inyección de 20-25 mg por kg de peso corporal.

Se aprecia un fuerte aumento de la presión arterial pulmonar cuando se inyectan 20 mg de partículas de macrosalb de menos de 80 micrómetros de tamaño, mientras que no se registran variaciones significativas en la presión con 40 mg de partículas de macrosalb de menos de 35 micrómetros.

Con una suspensión de partículas de macrosalb de hasta 150 micrómetros de diámetro, no aparecen variaciones en la tensión arterial por debajo de 10 mg/kg, mientras que con las suspensiones de mayor diámetro (hasta los 300 micrómetros) aparecen cambios típicos de la tensión arterial en la arteria pulmonar cuando la dosis supera los 5 mg/kg.

Dosis de 20-50 mg/kg producen muerte súbita por fallo respiratorio. Se ha hallado un factor de seguridad de 100 después de la inyección en perros de 14.000 partículas de tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb (tamaño: 30-50 micrómetros).

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas llevados a cabo en perros no muestran variaciones detectables en el comportamiento general de los animales.

No se han detectado datos indicativos de alteraciones patológicas en los órganos principales.

En las publicaciones no hay indicios de efecto teratogénico, mutagénico ni carcinogénico del producto sin marcar.

Este fármaco no está destinado a la administración periódica ni continua.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Albúmina humana sérica
Cloruro de estaño dihidrato (E-512)
Cloruro de sodio
Atmósfera de nitrógeno (E-941).

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 12.

Este medicamento no debe entrar en contacto con el aire.

6.3. Periodo de validez

1 año.

La fecha de caducidad se indica en el embalaje exterior y en cada vial.

Después del marcaje radiactivo: no conservar a temperatura superior a 25°C y usar antes de 8 horas.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 8 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de marcaje radiactivo/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el equipo de reactivos en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras el marcaje radiactivo del medicamento, ver sección 6.3.

El almacenamiento de radiofármacos debe realizarse de conformidad con las normativas nacionales sobre materiales radioactivos.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio soplado, incoloro, de tipo I de la Farmacopea Europea, de 15 ml de volumen, cerrados con tapones de goma y cápsulas de aluminio.

Tamaño de envase: 5 viales multidosis

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado que esté debidamente autorizado para el uso y la manipulación de radionúclidos y en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o las licencias apropiadas de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de modo que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como los de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

El contenido del vial debe usarse exclusivamente para la preparación de tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb, y no está destinado para administración directa al paciente sin la preparación previa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y marcaje radiactivo del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este producto, se ve comprometida la integridad del vial, el radiofármaco no se debe utilizar.

La administración debe llevarse a cabo de manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación del medicamento y de irradiación de los operadores. Es obligatorio el uso de un blindaje adecuado.

El contenido del equipo de reactivos antes de la preparación extemporánea no es radiactivo. No obstante, la preparación final después de añadir la solución de pertechnetato (^{99m}Tc) de sodio, debe mantenerse en un blindaje apropiado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para las personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc., por lo que deberán adoptarse las medidas adecuadas de protección radiológica conforme con la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2024.

DOSIMETRÍA

El tecnecio (^{99m}Tc) se obtiene de un generador ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) y decae con la emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y un período de semidesintegración de 6,02 horas a tecnecio (^{99}Tc) que, dado su prolongado período de semidesintegración de $2,13 \times 10^5$ años, puede considerarse como casi estable.

Los datos de la Tabla 2 se han obtenido a partir de la publicación n.º 128 de la ICRP (*International Commission on Radiological Protection Radiation*).

Tabla 2.

Órgano	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)				
	Adultos	15 años	10 años	5 años	1 año
Glándulas adrenales	0,0068	0,0088	0,013	0,019	0,031
Superficies óseas	0,0051	0,0064	0,0091	0,014	0,026
Cerebro	0,00092	0,0012	0,0020	0,0032	0,0055
Mamas	0,0050	0,0056	0,0099	0,014	0,021
Pared de la vesícula biliar	0,0056	0,0070	0,010	0,016	0,024
Tracto gastrointestinal					
Pared del estómago	0,0037	0,0052	0,0080	0,012	0,020
Pared del intestino delgado	0,0020	0,0026	0,0043	0,0068	0,012
Pared del colon	0,0019	0,0026	0,0043	0,0069	0,012
(Pared del intestino grueso ascendente)	0,0022	0,0029	0,0050	0,0083	0,014)
(Pared del intestino grueso descendente)	0,0016	0,0021	0,0033	0,0050	0,0095)
Pared del corazón	0,0096	0,013	0,018	0,025	0,038
Riñones	0,0037	0,0048	0,0072	0,011	0,018
Hígado	0,016	0,021	0,030	0,042	0,074
Pulmones	0,066	0,097	0,13	0,20	0,39
Músculos	0,0028	0,0037	0,0052	0,0077	0,014
Esófago	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Ovarios	0,0018	0,0023	0,0035	0,0054	0,010
Páncreas	0,0056	0,0075	0,011	0,017	0,029
Médula roja	0,0032	0,0038	0,0053	0,0072	0,012
Piel	0,0015	0,0017	0,0027	0,0043	0,0078
Bazo	0,0041	0,0055	0,0083	0,013	0,022
Testículos	0,0011	0,0014	0,0022	0,0033	0,0062
Timo	0,0061	0,0077	0,011	0,015	0,022
Tiroides	0,0025	0,0033	0,0057	0,0090	0,016
Pared vesical	0,0087	0,011	0,014	0,016	0,030
Útero	0,0022	0,0028	0,0042	0,0060	0,011
Resto de órganos	0,0028	0,0036	0,0050	0,0074	0,013
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,011	0,016	0,023	0,034	0,063

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad (máxima recomendada) de 150 MBq a un adulto de 70 kg de peso para una gammagrafía de perfusión planar es de unos 1,7 mSv y de 2,2 mSv en el caso de 200 MBq (dosis máxima recomendada en la SPECT).

Para una actividad administrada de 150 MBq, la dosis de radiación típica al órgano diana (los pulmones) es de 10 mGy y la dosis/las dosis de radiación típica al órgano crítico/los órganos críticos (glándulas adrenales, pared vesical, hígado, páncreas y bazo) son 1,0, 1,3, 2,4, 0,8 y 0,6 mGy, respectivamente.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Estimación del volumen y la actividad del pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio en relación con el número de partículas de macrosalb y la actividad por dosis

De acuerdo con la sección 4.2 *Posología y forma de administración*, es necesario definir el volumen y la radioactividad de la solución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio que se va a añadir al equipo de reactivos, en cuanto a la actividad y el número de partículas de macroagregados que van a ser administrados a adultos o pacientes pediátricos.

El número de partículas y el volumen a administrar se pueden calcular de la siguiente manera:

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

Donde:

V_{α} = volumen a administrar (ml)

D = actividad que debe administrarse (MBq)

A = actividad total en el vial de marcaje radiactivo (MBq)

Fr = fracción de tecnecio (^{99m}Tc) restante basado en la descomposición (ver Tabla 5)

P = número de partículas que deben administrarse

V_T = volumen total añadido al vial de marcaje radiactivo (ml)

N = número de partículas por vial (multiplicado por el factor de dilución en caso de dilución)

El número de macroagregados de albúmina (MAA) por vial de MACROAGREGADOS DE ALBÚMINA HUMANA CURIUM, expresado en millones de MAA, se indica en la etiqueta del vial después de "**MAA/vial**"

En las tablas siguientes se presentan ejemplos de actividad, volumen y número de macroagregados que deben administrarse, basados en el volumen total por vial y en la actividad de la solución de pertecnetato (^{99m}Tc) que se utilizará para el marcaje radiactivo. La tabla 3 muestra ejemplos con dilución 1/5 y la tabla 4 sin dilución.

En estas tablas, el número de macroagregados que deben administrarse se presenta entre paréntesis y corresponde al número obtenido respectivamente con 2 y 4 millones de macroagregados por vial.

Tabla 3 - Dilución 1/5

Actividad total en el vial Volumen total en el vial										
	400 MBq	500 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
5 ml	20 MBq/ 0,25 ml [20 000- 40 000]	20 MBq/ 0,20 ml [16 000- 32 000]								
			40 MBq/ 0,25 ml [20 000- 40 000]							
			60 MBq/ 0,25 ml [20 000- 40 000]							
					80 MBq/ 0,25 ml [20 000- 40 000]	80 MBq/ 0,2 ml [16 000- 32 000]				
7 ml	20 MBq/ 0,35 ml [20 000- 40 000]	20 MBq/ 0,28 ml [16 000- 32 000]								
			40 MBq/ 0,35 ml [20 000- 40 000]	40 MBq/ 0,23 ml [13 143- 26 286]						
			60 MBq/ 0,35 ml [20 000- 40 000]		60 MBq/ 0,26 ml [14 857- 29 714]	60 MBq/ 0,21 ml [12 000- 24 000]				
					80 MBq/ 0,35 ml [20 000- 40 000]	80 MBq/ 0,28 ml [16 000- 32 000]	80 MBq/ 0,23 ml [13 143- 26 286]			

Tabla 3 (continuación) – Dilución 1/5

Actividad total en el Volumen total en el vial	400 MBq	500 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
10 ml	10 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]	10 MBq/ 0,2 ml [8 000- 16 000]								
	20 MBq/ 0,5 ml [20 000- 40 000]	20 MBq/ 0,4 ml [16 000- 32 000]	20 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]							
			40 MBq/ 0,5ml [20 000- 40 000]	40 MBq/ 0,33 ml [13 200- 26 400]	40 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]	40 MBq/ 0,2 ml [8 000- 16 000]				
				60 MBq/ 0,5 ml [20 000- 40 000]	60 MBq/ 0,375 ml [15 000- 30 000]	60 MBq/ 0,3 ml [12 000- 24 000]	60 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]	60 MBq/ 0,214 ml [8 560- 17 120]		
					80 MBq/ 0,5 ml [20 000- 40 000]	80 MBq/ 0,4 ml [16 000- 32 000]	80 MBq/ 0,33 ml [13 200- 26 400]	80 MBq/ 0,29 ml [11 600- 23 200]	80 MBq/ 0,25 ml [10 000- 20 000]	80 MBq/ 0,22 ml [8 800- 17 600]

Tabla 4 - Sin dilución

Actividad total en el vial	400 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
Volumen total en el vial									
3 ml	40 MBq/ 0,3 ml [200 000- 400 000]								
		80 MBq/ 0,3 ml [200 000- 400 000]	80 MBq/ 0,2 ml [133 330- 266 670]						
		110 MBq/ 0,45 ml [275 000- 550 000]	110 MBq/ 0,286 ml [183 330- 366 670]	110 MBq/ 0,22 ml [137 500- 275 000]					
			150 MBq/ 0,39 ml [250 000- 500 000]	150 MBq/ 0,3 ml [187 500- 375 000]	150 MBq/ 0,24 ml [150 000- 300 000]	150 MBq/ 0,225 ml [125 000- 250 000]			
			185 MBq/ 0,48 ml [308 330- 616 670]	185 MBq/ 0,37 ml [231 250- 462 500]	185 MBq/ 0,3 ml [185 000- 370 000]	185 MBq/ 0,27 ml [154 170- 308 330]			
			200 MBq/ 0,5 ml [333 330- 666 670]	200 MBq/ 0,38 ml [250 000- 500 000]	200 MBq/ 0,3 ml [200 000- 400 000]	200 MBq/ 0,25 ml [166 670- 333 330]	200 MBq/ 0,21 ml [142 860- 285 710]		
5 ml	40 MBq/ 0,5 ml [200 000- 400 000]	40 MBq/ 0,25 ml [100 000- 200 000]							
		80 MBq/ 0,5 ml [200 000- 400 000]	80 MBq/ 0,33 ml [133 330- 266 670]	80 MBq/ 0,25 ml [100 000- 200 000]	80 MBq/ 0,2 ml [80 000- 160 000]				
		110 MBq/ 0,68 ml [275 000- 550 000]	110 MBq/ 0,45 ml [183 330- 366 670]	110 MBq/ 0,34 ml [137 500- 275 000]	110 MBq/ 0,275 ml [110 000- 220 000]	110 MBq/ 0,23 ml [91 670- 183 330]			
			150 MBq/ 0,62 ml [250 000- 500 000]	150 MBq/ 0,47 ml [187 500- 375 000]	150 MBq/ 0,375 ml [150 000- 300 000]	150 MBq/ 0,31 ml [125 000- 250 000]	150 MBq/ 0,26 ml [107 140- 214 290]	150 MBq/ 0,23 ml [93 750- 187 500]	150 MBq/ 0,2 ml [81 080- 162 160]
			185 MBq/ 0,77 ml [308 330- 616 670]	185 MBq/ 0,57 ml [231 250- 462 500]	185 MBq/ 0,46 ml [185 000- 370 000]	185 MBq/ 0,38 ml [154 170- 308 330]	185 MBq/ 0,33 ml [132 140- 264 290]	185 MBq/ 0,29 ml [115 .630- 231 250]	185 MBq/ 0,25 ml [100 000- 200 000]
			200 MBq/ 0,83 ml [333 330- 666 670]	200 MBq/ 0,62 ml [250 000- 500 000]	200 MBq/ 0,5 ml [200 000- 400 000]	200 MBq/ 0,42 ml [166 670- 333 330]	200 MBq/ 0,36 ml [142 860- 285 710]	200 MBq/ 0,31 ml [125 000- 250 000]	200 MBq/ 0,27 ml [108 110- 216 220]

Tabla 4 (continuación) - Sin dilución

Actividad total en el vial Volumen total en el vial	400 MBq	800 MBq	1 200 MBq	1 600 MBq	2 000 MBq	2 400 MBq	2 800 MBq	3 200 MBq	3 700 MBq
7 ml	40 MBq/ 0,7 ml [200 000-400 000]	40 MBq/ 0,35 ml [100 000-200 000]	40 MBq/ 0,23 ml [66 670-133 330]						
		80 MBq/ 0,7 ml [200 000-400 000]	80 MBq/ 0,47 ml [133 330-266 670]	80 MBq/ 0,35 ml [100 000-200 000]	80 MBq/ 0,28 ml [80 000-160 000]				
		110 MBq/ 0,96 ml [275 000-550 000]	110 MBq/ 0,64 ml [183 330-366 670]	110 MBq/ 0,48 ml [137 500-275 000]	110 MBq/ 0,385 ml [110 000-220 000]	110 MBq/ 0,32 ml [91 670-183 330]	110 MBq/ 0,275 ml [78 570-157 140]	110 MBq/ 0,24 ml [68 750-137 500]	
			150 MBq/ 0,87 ml [250 000-500 000]	150 MBq/ 0,65 ml [187 500-375 000]	150 MBq/ 0,525 ml [150 000-300 000]	150 MBq/ 0,44 ml [125 000-250 000]	150 MBq/ 0,375 ml [107 140-214 290]	150 MBq/ 0,33 ml [93 750-187 500]	150 MBq/ 0,28 ml [81 080-162 160]
			185 MBq/ 1,08 ml [308 330-616 670]	185 MBq/ 0,81 ml [231 250-462 500]	185 MBq/ 0,65 ml [185 000-370 000]	185 MBq/ 0,54 ml [154 170-308 330]	185 MBq/ 0,46 ml [132 140-264 290]	185 MBq/ 0,40 ml [115 630-231 250]	185 MBq/ 0,35 ml [100 000-200 000]
			200 MBq/ 1,16 ml [333 330-666 670]	200 MBq/ 0,87 ml [250 000-500 000]	200 MBq/ 0,7 ml [200 000-400 000]	200 MBq/ 0,58 ml [166 670-333 330]	200 MBq/ 0,5 ml [142 860-285 710]	200 MBq/ 0,43 ml [125 000-250 000]	200 MBq/ 0,38 ml [108 110-216 220]
10 ml	10 MBq/ 0,25 ml [50 000-100 000]								
	40 MBq/ 1 ml [200 000-400 000]	40 MBq/ 0,5 ml [100 000-200 000]	40 MBq/ 0,33 ml [66 670-133 330]						
		80 MBq/ 1 ml [200 000-400 000]	80 MBq/ 0,66 ml [133 330-266 670]	80 MBq/ 0,5 ml [100 000-200 000]	80 MBq/ 0,4 ml [80 000-160 000]	80 MBq/ 0,33 ml [66 670-133 330]			
		110 MBq/ 1,37 ml [275 000-550 000]	110 MBq/ 0,92 ml [183 330-366 670]	110 MBq/ 0,68 ml [137 500-275 000]	110 MBq/ 0,55 ml [110 000-220 000]	110 MBq/ 0,46 ml [91 670-183 330]	110 MBq/ 0,39 ml [78 570-157 140]	110 MBq/ 0,34 ml [68 750-137 500]	
			150 MBq/ 1,25 ml [250 000-500 000]	150 MBq/ 0,93 ml [187 500-375 500]	150 MBq/ 0,75 ml [150 000-300 000]	150 MBq/ 0,62 ml [125 000-250 000]	150 MBq/ 0,53 ml [107 140-214 290]	150 MBq/ 0,46 ml [93 750-187 500]	150 MBq/ 0,4 ml [81 080-162 160]
			185 MBq/ 1,54 ml [308 330-616 670]	185 MBq/ 1,15 ml [231 250-462 500]	185 MBq/ 0,93 ml [185 000-370 000]	185 MBq/ 0,77 ml [154 170-308 330]	185 MBq/ 0,66 ml [132 140-264 290]	185 MBq/ 0,58 ml [115 630-231 250]	185 MBq/ 0,5 ml [100 000-200 000]
			200 MBq/ 1,66 ml [333 330-666 670]	200 MBq/ 1,25 ml [250 000-500 000]	200 MBq/ 1 ml [200 000-400 000]	200 MBq/ 0,83 ml [166 670-333 330]	200 MBq/ 0,71 ml [142 860-285 710]	200 MBq/ 0,62 ml [125 000-250 000]	200 MBq/ 0,54 ml [108 110-216 220]

Debe calcularse la actividad teniendo en cuenta la disminución de tecnecio (^{99m}Tc) entre el momento del etiquetado y el de la inyección. En la Tabla 5 se presenta el decaimiento del tecnecio (^{99m}Tc).

Tabla 5 - ^{99m}Tc Tabla de decaimiento (vida media: 6,02 horas)

H Min	F _r *	H Min	F _r *	H Min	F _r *	H Min	F _r *
-------	------------------	-------	------------------	-------	------------------	-------	------------------

0 05	0,9905	2 05	0,7867	4 05	0,6249	6 05	0,4964
0 10	0,9810	2 10	0,7792	4 10	0,6189	6 10	0,4916
0 15	0,9716	2 15	0,7718	4 15	0,6130	6 15	0,4869
0 20	0,9623	2 20	0,7644	4 20	0,6072	6 20	0,4823
0 25	0,9532	2 25	0,7571	4 25	0,6014	6 25	0,4777
0 30	0,9441	2 30	0,7499	4 30	0,5956	6 30	0,4731
0 35	0,9350	2 35	0,7427	4 35	0,5899	6 35	0,4686
0 40	0,9261	2 40	0,7356	4 40	0,5843	6 40	0,4641
0 45	0,9173	2 45	0,7286	4 45	0,5787	6 45	0,4597
0 50	0,9085	2 50	0,7216	4 50	0,5732	6 50	0,4553
0 55	0,8998	2 55	0,7147	4 55	0,5677	6 55	0,4510
1 00	0,8912	3 00	0,7079	5 00	0,5623	7 00	0,4466
1 05	0,8827	3 05	0,7012	5 05	0,5569	7 05	0,4424
1 10	0,8743	3 10	0,6945	5 10	0,5516	7 10	0,4382
1 15	0,8660	3 15	0,6878	5 15	0,5464	7 15	0,4340
1 20	0,8577	3 20	0,6813	5 20	0,5411	7 20	0,4298
1 25	0,8495	3 25	0,6748	5 25	0,5360	7 25	0,4257
1 30	0,8414	3 30	0,6683	5 30	0,5309	7 30	0,4217
1 35	0,8333	3 35	0,6619	5 35	0,5258	7 35	0,4176
1 40	0,8254	3 40	0,6556	5 40	0,5208	7 40	0,4136
1 45	0,8175	3 45	0,6494	5 45	0,5158	7 45	0,4097
1 50	0,8097	3 50	0,6432	5 50	0,5109	7 50	0,4058
1 55	0,8020	3 55	0,6370	5 55	0,5060	7 55	0,4019
2 00	0,7943	4 00	0,6309	6 00	0,5012	8 00	0,3981

***F_r = Fracción restante de tecnecio (^{99m}Tc)**

Método de preparación

Las extracciones se deben realizar en condiciones asépticas.

Los viales no se deben abrir nunca. Después de desinfectar el tapón, la solución se debe extraer a través de este, empleando una jeringa de un solo uso equipada con un blindaje adecuado y una aguja estéril desechable, o bien emplear un sistema de aplicación automatizado autorizado.

Si se ve comprometida la integridad del vial, el producto no se debe utilizar.

Deben respetarse las precauciones habituales sobre esterilidad y radioprotección.

1. Tome un vial del equipo y póngalo en un blindaje de plomo adecuado.

Con una jeringa hipodérmica, introducir a través del tapón de goma 3-10 ml de solución inyectable de pertecnecato (^{99m}Tc) de sodio estéril y exento de pirógenos, con lo que la radioactividad varía en función del volumen desde 400 MBq hasta un máximo de 3700 MBq.

La solución inyectable de pertecnetato de sodio (^{99m}Tc) debe cumplir con las especificaciones de la Farmacopea Europea.

2. No utilice una aguja de venteo ya que el contenido está en atmósfera de nitrógeno: tras la introducción del volumen de solución inyectable de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio, sin retirar la aguja, extraiga un volumen equivalente de nitrógeno para evitar el exceso de presión en el vial.

Agitar suavemente el vial, procurando que no haga espuma, durante unos 2 minutos, y dejar reposar durante 15 minutos antes de utilizarlo.

Se puede utilizar solución estéril de cloruro sódico diluida al 0,9 % durante el procedimiento de marcaje radiactivo para conseguir el número de partículas y la actividad deseados.

Después del marcaje radiactivo del tecnecio (^{99m}Tc)-macrosalb, la suspensión obtenida es una suspensión homogénea blanquecina cuyas fases se pueden separar en reposo, con un pH comprendido entre 5,0 y 7,0.

Se debe agitar el vial antes de cada extracción para homogeneizar la suspensión.

Para evitar cualquier depósito, el producto no debe almacenarse en la jeringa, sino inyectarse inmediatamente después de extraerlo del vial, procurando agitar la jeringa antes de la inyección para homogeneizar la solución que vaya a ser inyectada.

La homogeneidad de la suspensión después de la preparación, el pH, la radioactividad y el espectro gamma se deben comprobar antes de su uso.

Control de calidad

La calidad del marcaje radiactivo (pureza radioquímica) se podría comprobar de acuerdo con el procedimiento siguiente:

Método

Radioactividad no filtrable.

Materiales y métodos

1. Filtro de membrana de polycarbonato de 13-25 mm de diámetro, 10 micrómetros de grosor y con poros circulares de 3 micrómetros de diámetro.
2. Solución de cloruro de sodio al 0,9 %.
3. Varios: jeringas, agujas, viales de vidrio de 15 ml, aparato de recuento adecuado.

Procedimiento

1. Colocar la membrana en un soporte adecuado.
2. Colocar 0,2 ml de la preparación en la membrana. Medir la radioactividad de la membrana: actividad 1.
3. Enjuagar la membrana con 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml) y recoger el filtrado en un vial para su eliminación.
4. Medir la radioactividad restante de la membrana: actividad 2.
5. Cálculos:

Calcular el porcentaje de tecnecio (^{99m}Tc)-macroagregados de albúmina humana de la siguiente manera:

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

La radioactividad que quede en la membrana no debe ser inferior al 90 % de la radioactividad total de la preparación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.