

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAASOL 1,75 mg kit per preparazione radiofarmaceutica

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene:

Principio attivo:

Albumina umana macroaggregati	1,75 mg
Numero di particelle	$2.0 \times 10^6 \pm 15\%$ /flaconcino
Distribuzione degli aggregati	10 - 100 μm

Il prodotto è preparato utilizzando albumina sierica umana ottenuta da donatori di sangue umano testati in accordo alle norme della comunità europea e risultati non reattivi per:

- antigene di superficie per l'Hepatite B (HBsAg)
- anticorpi anti virus dell'immunodeficienza umana (anti HIV 1/2)
- anticorpi anti virus dell'Epatite C (anti HCV)

Eccipienti:

Sodio: 0.53 mg/flaconcino

Alle dosi e al numero di particelle di macroaggregato raccomandate per la somministrazione (paragrafo 4.2), questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio, tanto da poter essere considerato essenzialmente privo di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

MAASOL è ricostituito con Sodio Pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) per preparazioni iniettabili.

Il radionuclide non è incluso in questo kit.

3. FORMA FARMACEUTICA

Kit per preparazione radiofarmaceutica.

Polvere per sospensione iniettabile.

Polvere bianca liofilizzata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Dopo marcatura con Sodio Pertecnetato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) soluzione iniettabile, il prodotto può essere usato per:

- scintigrafia polmonare di perfusione
- come indicazione secondaria i macroaggregati di albumina marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ possono essere utilizzati per fleboscintigrafia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Le attività raccomandate da somministrare per via endovenosa ad un adulto variano tra 37 e 185 MBq. Il numero di particelle per dose somministrata deve essere compreso tra 200.000 e 700.000.

Pazienti con grave patologia cardiovascolare, con ipertensione polmonare associata ad insufficienza respiratoria o significativo shunt cardiaco destro - sinistro o pazienti sottoposti a trapianto di polmone

Il numero di particelle deve essere ridotto fino a 100.000 - 200.000.

Occorre tenere presente che la tecnica di acquisizione, per esempio l'uso di gamma camera ad alta sensibilità, può influenzare la posologia.

Anziani

Non sono previsti aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

L'utilizzo nei bambini e negli adolescenti deve essere attentamente considerato, sulla base delle necessità cliniche e della valutazione del rapporto rischio/beneficio in questo gruppo di pazienti.

La dose da somministrare a bambini e adolescenti corrisponde ad una frazione di quella dell'adulto in accordo alle raccomandazioni del Paediatric Task Group dell'European Association of Nuclear Medicine (EANM-Dosage Card 2008).

Questa attività può essere calcolata utilizzando la formula riportata di seguito e un fattore corrispondente al peso corporeo del bambino o del ragazzo (vedere Tabella 1):

Attività consigliata [MBq] = 5,6 MBq x fattore (Tabella 1)

3 kg = 1	22 kg = 5.29	42 kg = 9.14
4 kg = 1.14	24 kg = 5.71	44 kg = 9.57
6 kg = 1.71	26 kg = 6.14	46 kg = 10.00
8 kg = 2.14	28 kg = 6.43	48 kg = 10.29
10 kg = 2.71	30 kg = 6.86	50 kg = 10.71
12 kg = 3.14	32 kg = 7.29	52-54 kg = 11.29
14 kg = 3.57	34 kg = 7.72	56-58 kg = 12.00
16 kg = 4.00	36 kg = 8.00	60-62 kg = 12.71
18 kg = 4.43	38 kg = 8.43	64-66 kg = 13.43
20 kg = 4.86	40 kg = 8.86	68 kg = 14.00

Tabella 1

Per assicurare un'adeguata qualità dell'immagine nei bambini piccoli, l'attività somministrata non deve essere inferiore a 10 MBq. Attività più basse dovrebbero essere somministrate soltanto in caso di sistemi ad alta efficienza di conteggio.

Nei neonati e nei bambini il numero di particelle da somministrare deve essere ridotto, in relazione al peso, come mostrato nella tabella qui di seguito riportata (Guidelines for lung scintigraphy in children - Eur J Nucl Med Mol Imaging (2007)):

Peso	Numero di particelle
<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

Inoltre, in caso di riduzione severa nota o sospetta del letto vascolare a livello polmonare (più del 50%), il numero di particelle da somministrare deve essere ridotto in modo proporzionale.

In caso di valutazione degli shunt destro-sinistro, il numero dei macroaggregati da somministrare deve essere ridotto a 10.000-20.000.

Metodo di somministrazione

Questo medicinale deve essere ricostituito prima della somministrazione al paziente.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Il medicinale ricostituito è somministrato per via endovenosa, vedere anche paragrafo 4.4.

Per uso multidose.

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

Acquisizione di immagini

Le immagini polmonari si possono acquisire subito dopo l'iniezione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad uno qualsiasi dei componenti del prodotto marcato.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravidanza e allattamento, vedere paragrafo 4.6.

Potenziali reazioni anafilattiche o di ipersensibilità

Deve essere sempre considerata la possibilità che si verifichino reazioni di ipersensibilità gravi, comprese quelle di tipo anafilattico/anafilattoide che possono mettere in pericolo la vita o essere fatali.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche la somministrazione del medicinale deve essere interrotta immediatamente ed iniziato il trattamento per via endovenosa, se necessario.

Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, i medicinali e le attrezzature necessari, come il tubo endotracheale ed il ventilatore, devono essere immediatamente disponibili.

Giustificazione del rapporto rischio/beneficio individuale

Per ciascun paziente, l'esposizione alla radiazione ionizzante deve essere giustificata in base al possibile beneficio.

L'attività somministrata deve essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente ottenibile, tenendo in considerazione il risultato diagnostico desiderato.

Nei pazienti con grave patologia cardiovascolare che comporta ipertensione polmonare complicata da insufficienza respiratoria o significativo shunt cardiaco destro-sinistro o pazienti sottoposti a trapianto di polmone, la somministrazione del prodotto marcato richiede una particolare attenzione. Al fine di minimizzare la presenza di microemboli a livello cerebrale o renale, i macroaggregati di albumina marcati con tecnezio (^{99m}Tc) devono essere somministrati mediante iniezione endovenosa lenta. Il numero delle particelle deve essere tenuto il più basso possibile. Negli adulti, il numero delle particelle può essere ridotto fino a 100.000-200.000 senza pregiudicare la qualità delle immagini per identificare difetti di perfusione. Si può verificare una distribuzione eterogenea della radioattività qualora il numero delle particelle negli adulti scenda sotto le 100.000 unità. Qualora sussistano indicazioni per le patologie menzionate, la somministrazione di MAASOL dovrà essere eseguita solamente dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Nei pazienti con funzionalità renale/epatica ridotta è necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio dal momento che in questi pazienti è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica: per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere il paragrafo 4.2.

È necessario esaminare attentamente l'indicazione dato che nei bambini la dose effettiva per MBq è superiore a quella per gli adulti (vedere il paragrafo 11).

Preparazione del paziente

Il paziente deve essere ben idratato prima dell'inizio dell'esame e incoraggiato a urinare il più spesso possibile durante le prime ore successive l'esame, in maniera tale da ridurre l'esposizione alle radiazioni.

La siringa deve essere agitata accuratamente prima dell'iniezione.
Il sangue non deve mai essere aspirato nella siringa poiché questo induce la formazione di piccoli coaguli.

Dopo la procedura

Evitare il contatto ravvicinato con lattanti e donne in stato di gravidanza.

Avvertenze specifiche

MAASOL contiene albumina umana.

Le normali misure per la prevenzione di infezioni risultanti dall'utilizzo dei medicinali preparati a partire da sangue o plasma umani comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marcatori dell'infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Nonostante questo, quando si somministrano medicinali preparati a partire da sangue o plasma umani, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere esclusa del tutto. Questa situazione è valida anche per virus e altri agenti patogeni sconosciuti o emergenti.

Non sono disponibili segnalazioni sulle trasmissioni di virus con albumina prodotta secondo le specifiche della Farmacopea Europea mediante procedimenti stabiliti.

Si raccomanda di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto ogni volta che si somministra MAASOL a un paziente, al fine di mantenere un collegamento fra il paziente e il lotto del prodotto.

Alle dosi e al numero di particelle di macroaggregato raccomandate per la somministrazione, questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio, tanto da poter essere considerato essenzialmente privo di sodio.

Precauzioni nei confronti del rischio ambientale sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Modifiche nella distribuzione biologica di macroaggregati marcati con ^{99m}Tc sono indotte da diversi farmaci.

- Interazioni farmacologiche possono essere causate da agenti chemioterapici, eparina e broncodilatatori.
- Interazioni tossicologiche possono essere causate da eroina, nitrofurantoina, busulfano, ciclofosfamida, bleomicina, metotrexato, metisergide.
- Interazioni farmaceutiche sono causate da magnesio solfato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza

Le procedure che utilizzano radionuclidi, impiegate in donne in stato di gravidanza comportano l'esposizione alle radiazioni anche per il feto. Le indagini con radionuclidi durante la gravidanza devono essere condotte solo in casi assolutamente necessari, e quando il beneficio atteso supera il rischio in cui possono incorrere la madre e il feto.

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci ad una donna che allatta al seno si deve prendere in considerazione la possibilità di posticipare l'indagine fino al termine dell'allattamento e deve essere verificato che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo in considerazione la secrezione di attività nel latte materno. Quando la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento al seno deve essere sospeso per 12 ore ed il latte prodotto deve essere eliminato.

L'allattamento può essere ripreso quando il livello di attività nel latte comporti una dose di radiazione per il bambino non superiore ad 1 mSv.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MAASOL non ha effetto o ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Iniezioni singole o ripetute di macroaggregati di ^{99m}Tc albumina possono essere associate a reazioni di ipersensibilità, incluso reazioni anafilattiche e anafilattoidi che mettono in pericolo la vita. Devono essere disponibili durante l'indagine adeguati medicinali ed attrezzature necessarie per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

La frequenza degli effetti indesiderati è definita come segue:

molto comune 1/10; comune da 1/100 a < 1/10; non comune da 1/1.000 a < 1/100, raro da 1/10.000 a < 1/1.000; molto raro < 1/10.000; frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota: reazioni di ipersensibilità incluso reazioni anafilattiche e anafilattoidi che mettono in pericolo la vita. Reazioni allergiche locali al sito di iniezione.

Patologie vascolari

Frequenza non nota: collasso circolatorio

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Frequenza non nota: dolore toracico, brividi, dispnea, rigidità e occasionalmente convulsioni.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione di cancro ed alla potenziale insorgenza di difetti ereditari. Poiché la dose efficace è 2.2 mSv quando è somministrata la massima attività raccomandata di 185 MBq, ci si aspetta che tali effetti indesiderati si verifichino con bassa probabilità.

Dosi più elevate possono essere giustificate in particolari situazioni cliniche.

Per la sicurezza rispetto alla trasmissione di agenti infettivi vedere paragrafo 4.4.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio, così come comunemente inteso (es. eccessiva quantità in peso) non è atteso, ma può essere considerato come sovradosaggio la somministrazione di un numero molto alto di particelle. Il numero di particelle di macroaggregati somministrati per paziente adulto non deve superare $1,5 \times 10^6$.

Nel caso venga somministrata una dose eccessiva di radiazioni con macroaggregati di albumina marcati con ^{99m}Tc, è necessario minimizzare per quanto possibile la dose di radiazioni assorbita dal paziente, incrementando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo tramite diuresi forzata e svuotamento della vescica frequenti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Tecnezio (^{99m}Tc) Macroaggregati, particelle per iniezione.
Codice ATC: V09EB01

Alle concentrazioni e alle attività utilizzate nelle procedure diagnostiche, i macroaggregati marcati con tecnezio (^{99m}Tc) somministrati per via endovenosa, non esercitano alcun effetto farmacodinamico, individuabile clinicamente e/o analiticamente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

A seguito di iniezione in una vena superficiale del sistema circolatorio venoso, i macroaggregati sono trasportati alla velocità del circolo sanguigno al primo filtro capillare, quale l'albero capillare del sistema arterioso polmonare.

Captazione d'organo

Le particelle di macroaggregati di albumina non penetrano nel parenchima polmonare (interstiziale o alveolare) ma rimangono temporaneamente in posizione occlusiva nel lume capillare. In seguito all'iniezione endovenosa, oltre il 95% degli aggregati di Macroalbu viene trattenuto nelle arteriole e nei capillari polmonari al primo passaggio nei polmoni. In accordo con le dimensioni dei macroaggregati dichiarate si calcola che per ogni 1.000.000 di capillari (diametro < 20 µm) si chiudono temporaneamente 1.000 arteriole (diametro > 20 µm). Quando la distribuzione del flusso polmonare è normale, il composto si distribuisce a livello dell'intera area polmonare seguendo il gradiente fisiologico.

Quando il flusso del distretto è alterato le aree di flusso ridotto sono raggiunte da una quantità di particelle proporzionalmente ridotta. I macroaggregati marcati con tecnezio rimangono nei polmoni per un periodo di tempo variabile che dipende dalla struttura, dalle dimensioni e dal numero delle particelle.

Eliminazione

La scomparsa dell'attività dalle particelle presenti nei polmoni segue un andamento di tipo esponenziale. Gli aggregati più grossi hanno una emivita biologica più lunga, mentre le particelle tra i 5 e i 90 µm di diametro hanno una emivita compresa tra 2 e 8 ore.

La diminuzione della concentrazione nei polmoni è causata dalla rottura meccanica delle particelle che occludono il capillare. Questa è causata dagli impulsi pressori sistole-diastolici all'interno del capillare stesso.

I prodotti derivati dalla rottura dei macroaggregati, una volta rimessi in circolo sotto forma di microcolloidi di albumina sono velocemente rimossi dai macrofagi nel sistema reticoloendoteliale, essenzialmente nel fegato e nella milza.

La successiva metabolizzazione del microcolloide comporta che una quota di attività del radionuclide (^{99m}Tc) permanga nel sistema circolatorio da cui è rimossa ed escreta attraverso le urine.

In presenza di shunt destro-sinistro, una parte dei macroaggregati passa direttamente nella grande circolazione e da qui arriva ai capillari. In questo caso è possibile, che si verifichi una microembolizzazione cerebrale o renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Esiste una correlazione tra la dimensione dei macroaggregati ed i loro effetti tossici.

Si è osservato che il meccanismo fisiopatologico responsabile della tossicità è l'incremento della pressione sanguigna polmonare. Per particelle tra i 10 ed i 50 µm di diametro il primo sintomo polmonare della tossicità nei cani (ad esempio tachipnea) appare dopo l'iniezione da 20 a 25 mg per kg di peso corporeo.

L'incremento marcato della pressione sanguigna polmonare si verifica in seguito all'iniezione di 20 mg di macroaggregati di dimensioni inferiori a 80 µm, mentre nessun cambiamento significativo della pressione è riportato con 40 mg di particelle di macroaggregati di dimensioni inferiori a 35 µm.

Con una sospensione di macroaggregati, aventi un diametro inferiore a 150 µm, non si verifica alcun cambiamento della pressione per dosi inferiori a 10 mg/kg, mentre con una sospensione di maggiore diametro (inferiore a 300 µm) si verifica un cambiamento della normale pressione sanguigna quando la dose supera i 5 mg/kg.

Le dosi di 20-50 mg/kg causano morte improvvisa per insufficienza respiratoria. Dopo iniezione in cani di 14.000 ^{99m}Tc-Macroaggregati con dimensioni comprese tra 30 e 50 µm, il fattore di sicurezza risulta essere di 100.

Studi di tossicità a dosi ripetute effettuati in cani non mostrano variazioni nel comportamento generale degli animali.

Non si sono osservate alterazioni patologiche a livello dei principali organi.

Non ci sono evidenze in letteratura di effetti teratogeni, mutageni, o carcinogenici relativi al prodotto non marcato.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Stagno (II) cloruro diidrato
Polossamero 238
Sodio acetato triidrato
Azoto

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 12.

6.3 Periodo di validità

Kit in confezionamento integro: 2 anni.

Prodotto marcato: utilizzare entro 6 ore dalla marcatura. Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Non refrigerare o congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Per le condizioni di conservazione del prodotto ricostituito, vedere il paragrafo 6.3.

La conservazione dei radiofarmaci deve avvenire in accordo alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcino in vetro da 10 ml (Ph. Eur. Tipo I), chiuso con tappo in gomma bromobutilica e sigillato con capsula metallica in alluminio di chiusura a strappo.

Ogni kit è composto da 5 flaconcini multidose alloggiati su una base di polistirolo contenuta in una scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture cliniche appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali

I radiofarmaci devono essere preparati con modalità che soddisfino sia i requisiti di radioprotezione che quelli di qualità farmaceutica. Devono essere adottate appropriate precauzioni di asepsi.

Il contenuto del flaconcino è destinato solo alla preparazione di macroaggregati iniettabili ottenuti con ^{99m}Tc e Albumina Umana (MACROSALB) e non deve essere somministrato direttamente al paziente senza che prima sia stato sottoposto alla procedura di preparazione.

Per le istruzioni sulla marcatura del prodotto prima della somministrazione vedere paragrafo 12.

Se in qualsiasi fase della preparazione di questo prodotto viene compromessa l'integrità del flaconcino, il prodotto non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da rendere minimo il rischio di contaminazione del prodotto medicinale e di irradiazione degli operatori. E' obbligatoria un'adeguata schermatura.

Il contenuto del kit prima della preparazione estemporanea non è radioattivo. Tuttavia, dopo l'aggiunta della soluzione iniettabile di Sodio Pertecnetato (^{99m}Tc) Farmacopea Europea, la preparazione finale deve essere mantenuta adeguatamente schermata.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone per irradiazione esterna o contaminazione proveniente dalla fuoriuscita di urine, vomito, etc. Devono pertanto essere prese le dovute precauzioni conformemente alla normativa locale vigente in materia di radioprotezione.

Qualsiasi prodotto residuo inutilizzato, i materiali di scarto e qualsiasi materiale contaminato devono essere smaltiti in conformità con la normativa locale vigente per i materiali radioattivi.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GE Healthcare S.r.l.
Via Galeno, 36
20126 Milano
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 039082019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

04/04/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

Il Tecnezio ^{99m}Tc è ottenuto dal generatore ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) e decade con l'emissione di radiazioni gamma con un'energia di circa 140 keV e un'emivita di 6 ore in Tecnezio ^{99}Tc , il quale può essere considerato quasi-stabile.

In accordo con la pubblicazione ICRP n. 80 (1998) le dosi di radiazione assorbite dal paziente sono di seguito descritte:

Tabella 2

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulto	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	6.8E-03	8.8E-03	1.3E-02	1.9E-02	3.1E-02
Vescica	8.7E-03	1.1E-02	1.4E-02	1.6E-02	3.0E-02
Superfici ossee	5.1E-03	6.4E-03	9.1E-03	1.4E-02	2.6E-02
Cervello	9.2E-04	1.2E-03	2.0E-03	3.2E-03	5.5E-03
Mammella	5.0E-03	5.6E-03	9.9E-03	1.4E-02	2.1E-02
Cistifellea	5.6E-03	7.0E-03	1.0E-02	1.6E-02	2.4E-02
Tratto gastro intestinale:					
Pareti gastriche	3.7E-03	5.2E-03	8.0E-03	1.2E-02	2.0E-02
Intestino tenue	2.0E-03	2.6E-03	4.3E-03	6.8E-03	1.2E-02

Colon	1.9E-03	2.6E-03	4.3E-03	6.9E-03	1.2E-02
Parete del colon ascendente	2.2E-03	2.9E-03	5.0E-03	8.3E-03	1.4E-02
Parete del colon discendente	1.6E-03	2.1E-03	3.3E-03	5.0E-03	9.5E-03
Cuore	9.6E-03	1.3E-02	1.8E-02	2.5E-02	3.8E-02
Reni	3.7E-03	4.8E-03	7.2E-03	1.1E-02	1.8E-02
Fegato	1.6E-02	2.1E-02	3.0E-02	4.2E-02	7.4E-02
Polmoni	6.6E-02	9.7E-02	1.3E-01	2.0E-01	3.9E-01
Muscoli	2.8E-03	3.7E-03	5.2E-03	7.7E-03	1.4E-02
Esofago	6.1E-03	7.7E-03	1.1E-02	1.5E-02	2.2E-02
Ovaie	1.8E-03	2.3E-03	3.5E-03	5.4E-03	1.0E-02
Pancreas	5.6E-03	7.5E-03	1.1E-02	1.7E-02	2.9E-02
Midollo rosso	3.2E-03	3.8E-03	5.3E-03	7.2E-03	1.2E-02
Cute	1.5E-03	1.7E-03	2.7E-03	4.3E-03	7.8E-03
Milza	4.1E-03	5.5E-03	8.3E-03	1.3E-02	2.2E-02
Testicoli	1.1E-03	1.4E-03	2.2E-03	3.3E-03	6.2E-03
Timo	6.1E-03	7.7E-03	1.1E-02	1.5E-02	2.2E-02
Tiroide	2.5E-03	3.3E-03	5.7E-03	9.0E-03	1.6E-02
Utero	2.2E-03	2.8E-03	4.2E-03	6.0E-03	1.1E-02
Altri tessuti	2.8E-03	3.6E-03	5.0E-03	7.4E-03	1.3E-02
Dose effettiva (mSv/MBq)	1.1E-02	1.6E-02	2.3E-02	3.4E-02	6.3E-02

Per questo prodotto l'equivalente di dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività di 185 MBq è tipicamente di 2,2 mSv (per una persona di 70 kg).

Per un'attività somministrata di 185 MBq la dose assorbita all'organo bersaglio quale i polmoni, è 12,2 mGy e le dosi di radiazione tipiche agli organi considerati critici quali surreni, parete della vescica, fegato, pancreas, milza, sono rispettivamente 1,26 - 1,61 - 2,96 - 1,04 e 0,76 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Il prodotto non deve essere utilizzato se durante la sua preparazione risultasse compromessa l'integrità del flaconcino.

Metodo di preparazione

- Porre il flaconcino contenente i macroaggregati in un contenitore schermato adatto.
- Mantenendo le condizioni asettiche, introdurre nel flaconcino da 4 a 8 ml della soluzione iniettabile di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) Ph. Eur. avente un'attività compresa tra 1480 e 2960 MBq (40 - 80 mCi).
- Non usare ago di sfiato.

- Normalizzare la pressione interna nel flaconcino rimuovendo un volume equivalente di gas dalla siringa.
- Capovolgere delicatamente più volte il flaconcino per sospendere i macroaggregati di albumina liofilizzati. Lasciare incubare per circa 5 minuti a temperatura ambiente.
- Agitare prima di prelevare una dose.
- Evitare nel modo più assoluto che la preparazione venga a contatto con l'aria.

Il prodotto ricostituito ha l'apparenza di una sospensione lattiginosa, che può risultare separata in posizione verticale.

Determinazione del volume e dell'attività di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) per la marcatura in funzione del numero di particelle di macroaggregato e all'attività per dose da somministrare.

Per soddisfare quanto previsto nel paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione", è necessario definire il volume e la radioattività della soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) da aggiungere al kit in funzione dell'attività e del numero di particelle di macroaggregati da somministrare al paziente adulto e al paziente pediatrico.

A tal fine occorre tenere conto della procedura e delle formule di seguito riportate.

1. Il primo stadio consiste nella determinazione del volume di marcatura del macroaggregato in funzione del volume e del numero di particelle di macroaggregato da iniettare con una dose. Il calcolo da eseguire è il seguente:

$$\text{Volume di marcatura} = \frac{\text{Numero di particelle di macroaggregato per flaconcino}(2 \times 10^6) \times \text{Volume da iniettare}}{\text{Numero di particelle di macroaggregato da iniettare per dose}}$$

2. Il secondo stadio consiste nella determinazione dell'attività totale da aggiungere al flaconcino in funzione dell'attività da somministrare al paziente e del volume dell'eluato. Il calcolo da eseguire è il seguente:

$$\text{Radioattività per la marcatura} = \frac{\text{Attività da iniettare} \times \text{Volume di marcatura}}{\text{Volume da iniettare}}$$

A titolo esemplificativo vengono di seguito riportate due tabelle, una per i pazienti adulti e una per i pazienti pediatrici.

I valori di radioattività riportati nelle tabelle, tengono conto anche del decadimento radioattivo del Tecnezio-99m.

I calcoli sono riferiti a una media di 2×10^6 particelle di macroaggregato per flaconcino.

Paziente adulto

Volume marcatura (ml)	Attività totale di marcatura (MBq) a T₀	Volume da iniettare (ml)	N. particelle macroaggregato/dose	Attività/dose in funzione del decadimento del (^{99m}Tc)
4	1480	0.2	100.000	74 MBq (T ₀)
				37 MBq (T ₀ + 6h)
		0.5	250.000	111 MBq (T ₀ + 4.30h)
				148 MBq (T ₀ + 2h)
				185 MBq (T ₀)
		0.6	300.000	185 MBq (T ₀ + 1.40h)
148 MBq (T ₀ + 3.30h)				
0.8	400.000	111 MBq (T ₀ + 6h)		
		148 MBq (T ₀ + 6h)		
1.0	500.000	185 MBq (T ₀ + 4h)		
		185 MBq (T ₀ + 6h)		

		2.0	Non applicabile	Non applicabile
	2220	0.2	100.000	111 MBq (T ₀)
				74 MBq (T ₀ + 3.30h)
		0.5	250.000	148 MBq (T ₀ + 5.30h)
				185 MBq (T ₀ + 3.30h)
		0.6	300.000	185 MBq (T ₀ + 5.10h)
		0.8	400.000	Non applicabile
		1.0	500.000	Non applicabile
	2.0	Non applicabile	Non applicabile	
	2960	0.2	100.000	148 MBq (T ₀)
				111 MBq (T ₀ + 2.30h)
				74 MBq (T ₀ + 6h)
		0.5	250.000	185 MBq (T ₀ + 6h)
		0.6	300.000	Non applicabile
		0.8	400.000	Non applicabile
		1.0	500.000	Non applicabile
	2.0	Non applicabile	Non applicabile	
6	1480	0.2	66.667	37 MBq (T ₀ + 2.30h)
		0.5	166.667	111 MBq (T ₀ + 1h)
				74 MBq (T ₀ + 4.30h)
		0.6	200.000	148 MBq (T ₀)
				111 MBq (T ₀ + 1.30h)
				74 MBq (T ₀ + 6h)
	0.8	266.667	111 MBq (T ₀ + 5h)	
			148 MBq (T ₀ + 2.30h)	
			185 MBq (T ₀ + 0.30h)	
	1.0	333.333	148 MBq (T ₀ + 4.30h)	
			185 MBq (T ₀ + 1.30h)	
	2.0	666.667	Non applicabile	
	2220	0.2	66.667	74 MBq (T ₀)
				37 MBq (T ₀ + 6h)
		0.5	166.667	185 MBq (T ₀)
				148 MBq (T ₀ + 2h)
				111 MBq (T ₀ + 6h)
		0.6	200.000	185 MBq (T ₀ + 1.40h)
				148 MBq (T ₀ + 3.30h)
				111 MBq (T ₀ + 6h)
0.8	266.667	185 MBq (T ₀ + 4h)		
		148 MBq (T ₀ + 6h)		
1.0	333.333	185 MBq (T ₀ + 6h)		
2.0	666.667	Non applicabile		
2960	0.2	66.667	74 MBq (T ₀ + 2.30h)	
	0.5	166.667	185 MBq (T ₀ + 2.30h)	
			148 MBq (T ₀ + 4.30h)	
0.6	200.000	185 MBq (T ₀ + 4h)		

				148 MBq (T ₀ + 6h)
		0.8	266.667	Non applicabile
		1.0	333.333	Non applicabile
		2.0	666.667	Non applicabile
8	1480	0.2	50.000	37 MBq (T ₀)
		0.5	125.000	74 MBq (T ₀ + 2h)
		0.6	150.000	111 MBq (T ₀)
				74 MBq (T ₀ + 3.30h)
		0.8	200.000	148 MBq (T ₀)
				111 MBq (T ₀ + 2.30h)
				74 MBq (T ₀ + 6h)
		1.0	250.000	185 MBq (T ₀)
	148 MBq (T ₀ + 2h)			
	111 MBq (T ₀ + 4.30h)			
	2.0	500.000	185 MBq (T ₀ + 6h)	
	2220	0.2	50.000	37 MBq (T ₀ + 3.30h)
		0.5	125.000	111 MBq (T ₀ + 1.50h)
				74 MBq (T ₀ + 5.30h)
		0.6	150.000	148 MBq (T ₀ + 1h)
				111 MBq (T ₀ + 3.30h)
		0.8	200.000	185 MBq (T ₀ + 1.30h)
				148 MBq (T ₀ + 3.30h)
				111 MBq (T ₀ + 6h)
	1.0	250.000	185 MBq (T ₀ + 3.30h)	
			148 MBq (T ₀ + 5.30h)	
	2.0	500.000	Non applicabile	
	2960	0.2	50.000	74 MBq (T ₀)
				37 MBq (T ₀ + 6h)
		0.5	125.000	185 MBq (T ₀)
				148 MBq (T ₀ + 1.50h)
				111 MBq (T ₀ + 4.20h)
		0.6	150.000	185 MBq (T ₀ + 1.30h)
148 MBq (T ₀ + 3.30h)				
0.8		200.000	111 MBq (T ₀ + 6h)	
	185 MBq (T ₀ + 4h)			
1.0	250.000	148 MBq (T ₀ + 6h)		
		185 MBq (T ₀ + 6h)		
2.0	500.000	Non applicabile		

I volumi e il numero di particelle di macroaggregato da iniettare sono stati determinati considerando volumi di marcatura di 4 e 8 mL di soluzione di Sodio Pertecnetato (^{99m}Tc) e una attività totale del kit ricostituito a T₀ di 1480, 2220 e 2960 MBq.

Paziente pediatrico

Peso (kg)	Attività/dose (MBq)	Volume da iniettare (ml) a T ₀	Volume da iniettare (ml) a T = 3 ore dalla	Volume da iniettare (ml) a T = 4 ore dalla	N. particelle macroaggregato/dose
-----------	---------------------	---	--	--	-----------------------------------

			marcatura	marcatura	
3, 4, 6	10	0,054	0,076	0,086	13.500
10	15,18	0,082	0,116	0,130	20.500
20	27,22	0,147	0,208	0,233	36.750
28	36	0,195	0,275	0,308	48.750
40	49,62	0,268	0,379	0,425	67.000
56-58	67,2	0,362	0,513	0,576	90.500
68	78,4	0,424	0,599	0,672	106.000

I volumi e il numero di particelle di macroaggregato da iniettare sono stati determinati considerando un volume di marcatura di 8 ml di soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) e un'attività totale del kit ricostituito a T_0 di 1480 MBq.

Controllo di qualità

A - Radioattività non filtrabile a 5 minuti dalla marcatura:

membrana filtrante	diametro dei pori: 3 μm
volume filtrato	200 μL
soluzione di lavaggio	20 ml soluzione fisiologica

La radioattività rimanente nella membrana deve essere $\geq 90\%$ della radioattività totale.

B - Purezza radiochimica valutata a 5 minuti dalla marcatura mediante Cromatografia su strato sottile (TLC)

^{99m}Tc libero mediante cromatografia su ITLC-SG/TLC-SA:

supporto.....	ITLC-SG o TLC-SA
eluente.....	metanolo : acqua 85:15 v/v
tempo : 5-10 min (se è utilizzata una ITLC-SG) o 25-35 minuti (se è utilizzata una TLC-SA)	
^{99m}Tc libero ($[\text{}^{99m}\text{Tc}]\text{O}_4^-$).....	$\leq 5.0\%$
R_f (^{99m}Tc libero).....	$0.9 \pm 10\%$

Esecuzione della cromatografia TLC:

- (i) Preparare una lastrina non attivata ITLC-SG / TLC-SA di 2 cm ($\pm 2\text{mm}$) di larghezza x 12 cm di lunghezza. Etichettare con chiarezza la lastrina. Apportare un piccolo segno a matita a circa 2.5 cm dalla base della lastrina per evidenziarne l'origine.
- (ii) Versare in una camera cromatografica una soluzione 85:15% v/v metanolo/acqua fino a formare uno strato di circa 1 cm di soluzione sul fondo.
- (iii) Utilizzando un'ideale siringa, applicare una piccola goccia (5 - 10 μL) della preparazione sulla lastrina all'origine. Fare attenzione a non porre il campione a contatto con il segno a matita.
- (iv) Porre immediatamente la lastrina nella camera cromatografica e collocare un appropriato coperchio sulla camera. Accertarsi che il campione posto sulla lastrina non venga a contatto con la fase mobile.
- (v) Lasciare eluire la lastrina fino a quando il fronte del solvente ha raggiunto una distanza di circa 7 cm. La durata di tale eluzione è circa 5-10 minuti (se è utilizzata una ITLC-SG) o di 25 - 30 minuti (se è utilizzata una TLC-SA). Rimuovere la lastrina dalla camera, evidenziare il fronte del solvente e lasciare essiccare.
- (vi) Ottenere una scansione della lastrina, utilizzando un idoneo scanner.

Interpretazione dei cromatogrammi

^{99m}Tc -macrosalb resta all'origine (R_f : 0.0-0.1)
 $[\text{}^{99m}\text{Tc}]\text{O}_4^-$ migra con il fronte del solvente.