



MACROAGREGADOS DE ALBUMINA

kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc) macroagregados de albumina (^{99m}Tc-MAA)
Medicamento clasificado como producto para diagnóstico de uso "in vivo"

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR

CODIGO ATC: V09EB01

Descripción: El kit consiste en cinco viales de reacción que contienen, en forma estéril y libre de endotoxinas bacterianas todos los ingredientes necesarios para producir una suspensión de tecnecio-99m (^{99m}Tc) macroagregados de albúmina humana (^{99m}Tc-MAA).

Fórmula cuali y cuantitativa: Cada vial contiene como principio activo: 2.0mg de albúmina humana bajo la forma de macroagregado; 0.5mg de cloruro estannoso dihidratado como agente reductor; 10.0mg de acetato de sodio; 1.5mg de Tween 80 y 20.0mg de manitol; este contenido se encuentra liofilizado y conservado bajo una atmósfera de gas nitrógeno. No contiene agentes bacteriostáticos.

Las partículas de albúmina se forman por la desnaturalización de la albúmina humana mediante un proceso de calentamiento y agregación. Cada vial contiene 4.5 x 10⁶±15% de partículas con un tamaño promedio típico entre 10 a 90 µm; no existen partículas mayores de 150 µm.

Listado de componentes:

Denominación	Cantidad por vial	Función
Macroagregado de Albúmina	2.0 mg	principio activo
Cloruro estannoso dihidratado	0.5 mg	Agente reductor
Acetato de sodio	10.0 mg	estabilizante
Tween 80	1.5 mg	estabilizante
manitol	20.0 mg	carga inerte

Las dosis de ^{99m}Tc-MAA estarán listas para su administración intravenosa (i.v.) después de disolver el polvo liofilizado con solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc). El resultante es una suspensión de ^{99m}Tc-MAA que posee una estabilidad de 6 horas post marcación.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril, libre de endotoxinas bacterianas y no radiactivo.

Características físicas del radionucleido: el tecnecio-99m (^{99m}Tc) decae por transición isomérica con un periodo de semidesintegración de 6.02 horas (1) y su principal fotón que, es utilizado en la detección y formación de imágenes, se indica en la tabla 1.

Tabla 1: principal radiación emitida

Radiación	porcentaje/desintegración	Energía (keV)
gamma	89,07	140,5

Radiación externa: la constante de la radiación gamma emitida por el tecnecio-99m (^{99m}Tc) es de 0.78 R/mCi-h a una distancia de 1.0 cm necesitándose un espesor de plomo de 0.017 cm para lograr un coeficiente de atenuación del 0.5; para facilitar el control de la exposición se indica en la tabla 2 los espesores de plomo y los coeficientes de atenuación resultantes en cada caso.

Tabla 2: atenuación de la radiación por blindaje con plomo

plomo (cm)	coeficiente de atenuación
0.017	0,5
0.08	10 ⁻¹
0.16	10 ⁻²
0.25	10 ⁻³
0.33	10 ⁻⁴

La corrección de la actividad remanente por decaimiento físico a intervalos de tiempo posteriores a su obtención o tiempo de calibración se indican en la tabla 3.

Tabla 3: decaimiento físico de tecnecio-99m (^{99m}Tc)

horas	fracción remanente	horas	fracción remanente
0	1.000	5	0.562
1	0.891	6	0.501
2	0.794	8	0.398
3	0.708	10	0.316
4	0.631	12	0.251

Características farmacológicas: Luego de la administración, vía intravenosa (i.v.), de la suspensión de ^{99m}Tc-MAA, se observa una acumulación del mismo en el compartimiento sanguíneo en donde, sin que exista carrier plasmático, se concentra, con una alta eficiencia, en los capilares pulmonares, merced al tamaño de sus partículas, brindando una clara imagen del estado de este árbol circulatorio.

Características farmacodinámicas: Después de la administración, vía intravenosa (i.v.), de una dosis de la suspensión de ^{99m}Tc-MAA no se observan efectos farmacodinámicos detectables clínica o analíticamente.

Características farmacocinéticas: Después de la administración, vía intravenosa (i.v.), de una dosis de suspensión de ^{99m}Tc-MAA, éstos son transportados de acuerdo a la velocidad del flujo sanguíneo hasta el primer filtro, en el árbol capilar del sistema arterio-pulmonar. Las partículas de ^{99m}Tc-MAA 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 regional pulmonar es normal, el radiofármaco se distribuye en función de éste; cuando existen alteraciones, una menor cantidad de ^{99m}Tc-MAA llegará a las áreas de menor perfusión. Las partículas de ^{99m}Tc-MAA permanecen en árbol capilar del sistema arterio-pulmonar durante un período de tiempo variable que depende de la estructura, tamaño y número de partículas. La causa de la disminución temporal en la concentración de las partículas de ^{99m}Tc-MAA en los capilares pulmonares está en función de la ruptura mecánica de las partículas debido a la presión sistodiastólica de las pulsaciones en el interior de los mismos. Los productos de la degradación de los ^{99m}Tc-MAA son reintegrados al compartimiento plasmático bajo la forma de microcoloides de albúmina que son rápidamente fagocitados por los macrófagos del sistema reticuloendotelial del hígado y del bazo en donde se metabolizan existiendo excreción renal.

Indicaciones diagnósticas: Las dosis de ^{99m}Tc-MAA son únicamente utilizadas para uso diagnóstico para lo cual el polvo liofilizado debe ser reconstituido con solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc). En estas condiciones permiten la realización de estudios gammagráficos de perfusión pulmonar y, como indicación secundaria, pueden ser utilizados en venogammagrafía.

Preparación para su uso

- 1.- Todos los procesos que llevan a la preparación de las dosis de ^{99m}Tc-MAA deben ser realizadas en un área limpia, por ejemplo bajo un flujo laminar, utilizando elementos estériles y descartables tal como lo recomiendan las normas de radioprotección y GMP.
- 2.- Abrir el estuche que contiene los viales de MACROAGREGADOS DE ALBUMINA y retirar uno de ellos.
- 3.- Bajo el área limpia, y utilizando guantes de goma estériles, retirar la protección plástica del vial.
- 4.- Con un algodón embebido en alcohol sanitizar el área del tapón de goma bromobutilo que queda expuesta.
- 5.- Colocar el vial de MACROAGREGADOS DE ALBUMINA dentro de un contenedor de plomo de, por lo menos, 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.
- 6.- Obtener de un generador de Molibdeno-99/Tecnecio-99m (⁹⁹Mo/^{99m}Tc) 3 a 5ml de solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) cuidando en todo momento cumplir con las normas de radioprotección.
- 7.- Utilizando un calibrador de dosis determinar la actividad de la solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc). Expresar el resultado como MBq/ml o mCi/ml.
- 8.- Con una jeringa estéril y cuidando las normas de radioprotección tomar un volumen de solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) entre 111 y 1184 MBq (entre 3 y 32mCi) en un volumen comprendido entre 1 y 3ml.
- 9.- Utilizando un calibrador de dosis determinar la actividad de la jeringa.
- 10.- Cuidando las normas de radioprotección llevar la jeringa al área donde ya está el contenedor de plomo con el vial de MACROAGREGADOS DE ALBUMINA.
- 11.- Adicionar dentro del vial de MACROAGREGADOS DE ALBUMINA la solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de pertecneciato de sodio (^{99m}Tc) cuidando igualar la presión interna y externa del vial.
- 12.- Agitar suavemente el vial facilitando la disolución del polvo liofilizado.

(1) Koehler, David C. "Radioactive Decay Data Tables" DOE/TIC-11026, 108 (1981)

- 13.- Dejar reaccionar durante 10 minutos.
 - 14.- Cuidando las normas de radioprotección comprobar la completa disolución del polvo liofilizado.
 - 15.- Tomar una jeringa estéril de 5ml y colocar una aguja estéril de 20G a 25G.
 - 16.- Observar que el aspecto del reconstituido sea una suspensión de partículas de color blanco de distinto tamaño que cuando se dejan reposar precipitan quedando un depósito en la base del vial.
 - 17.- Introducir la aguja 20G a 25G, con su jeringa, a través del tapón de goma bromobutilo del vial de ^{99m}Tc-MAA.
 - 18.- Hacer pasar a través de la aguja y la jeringa reiteradamente la suspensión de ^{99m}Tc-MAA. Esta operación permitirá destruir las partículas de mayor tamaño al tiempo que se homogeniza el tamaño de las partículas que componen la suspensión radiactiva. Recordar que el 90% de las partículas se encuentra comprendido en un rango de tamaño comprendido entre 10 y 90 µm y esta operación tiene como finalidad romper las de mayor tamaño.
 - 19.- Utilizando la jeringa tomar una alícuota de la suspensión de ^{99m}Tc-MAA; ésta se utilizará para la determinación de la pureza radioquímica.
- Nota: Si debido al reposo prolongado el producto decanta, no tomar el sobrenadante ya que las partículas se hallan en el depósito blanquecino. Agitar hasta homogenizar y repetir el procedimiento descrito.**

Pureza Radioquímica

- 1.- Se determina mediante radiocromatografía ascendente utilizando:
 - Fase estacionaria: ITLC(SG)
 - Fase móvil: metilil cetona
- 2.- Preparar una tira de ITLC(SG) de 1.5 x 7.0 cm.
- 3.- Colocar la sobre una superficie absorbente.
- 4.- A 1,5cm del borde inferior de la tira determinar el área de siembra.
- 5.- Preparar una cuba cromatográfica y colocar dentro de ella una columna de 0.5 cm de metilil cetona.
- 6.- Depositar en el área de siembra una gota del ^{99m}Tc-MAA y dejar secar al aire.
- 7.- Colocar la tira dentro de la cuba cromatográfica.
- 8.- Dejar que el frente de solvente alcance una altura de 6.0cm.
- 9.- Retirar la tira y cortarla en dos porciones idénticas colocando, a cada una de ellas, dentro de un recipiente de medición.
- 10.- La porción inferior se denomina SIEMBRA.
- 11.- La porción superior se denomina FRENTE.
- 12.- Con un calibrador de dosis determinar la actividad en cada una de las porciones.
- 13.- Registrar la actividad en el área de SIEMBRA (Rf: 0.0). Ésta indica la actividad del ^{99m}Tc-MAA.
- 14.- Registrar la actividad en el área de FRENTE (Rf 1.0). Ésta indica la actividad del pertecneiciato de sodio (^{99m}Tc) libre o no unido a los MACROAGREGADOS DE ALBUMINA.
- 15.- Calcular la pureza radioquímica aplicando la siguiente fórmula.

$$\% \text{ Pureza Radioquímica} = \frac{\text{Act. área SIEMBRA} \times 100}{\text{Act. SIEMBRA} + \text{Act. FRENTE}}$$

- 16.- La suspensión de ^{99m}Tc-MAA estará aprobada para su administración cuando el porcentaje de pureza radioquímica sea mayor o igual al 90%.

Posología y método de administración: El rango de dosis recomendada para un paciente adulto, promedio de 70 kg de peso corporal, para la obtención de imágenes pulmonares es de 37 a 148 MBq (1-4 mCi) de ^{99m}Tc-MAA con un número de partículas entre 60x10³ a 700x10³.

Siendo fundamental para el correcto diagnóstico conocer el número de partículas en cualquier dosis y éste se determina sabiendo que en un vial existen 6.0x10⁶ partículas.

Si:

VTc= volumen de solución en el vial de reacción.

D= dosis a ser administrada medida en MBq o mCi.

C= concentración de actividad en la solución de pertecneiciato de sodio (^{99m}Tc) expresado como MBq/ml o mCi/ml.

Va= volumen a administrar expresado en ml.

P= número de partículas a ser administradas en una dosis.

Fr= fracción remanente de pertecneiciato de sodio (^{99m}Tc) después del tiempo de calibración (ver tabla de fracción remanente).

Aplicando: $Va = D/C \times Fr$ $P = Va/Vtc \times 6.0 \times 10^6$

En pediatría se sugiere, para la obtención de imágenes pulmonares, una dosis de administración intravenosa (i.v.) en el rango de 0.925 a 1.85 MBq/kg (25 a 50 µCi/kg).

Obtención de imágenes: La prueba pulmonar puede iniciarse inmediatamente después de la inyección.

Dosimetría: La dosis absorbida estimada para un adulto de 70 kg de peso corporal después de la administración, vía intravenosa (i.v.), de 148 MBq (4 mCi) es la siguiente:

Órgano	mGy/ 148MBq	Rads/4 mCi
Cuerpo Entero	0.60	0.060
Pulmones	8.8	0.88
Hígado	0.72	0.072
Bazo	0.68	0.068
Riñones	0.44	0.044
Veija		
2.0 hs	1.2	0.12
4.8 hs	2.2	0.22

Órgano	mGy/ 148MBq	Rads/4 mCi
Testículos		
2.0 hs	0.24	0.024
4.8 hs	0.26	0.026
Ovarios		
2.0 hs	0.30	0.030
4.8 hs	0.34	0.034

Method of Calculation: "S" Absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclide and organs, MIRD Pamphlet N°11 (1975)

Sobredosis: Si bien esta posibilidad es muy baja de ocurrir, se debe forzar inmediatamente la diuresis. Ante esta eventualidad deberá remitirse el paciente al profesional médico responsable.

Contraindicaciones: el ^{99m}Tc-MAA no debe ser administrado a pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones Generales: los procedimientos que hacen a la formación del ^{99m}Tc-MAA deben realizarse cuidando las normas de asepsia y radioprotección. La solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de pertecneiciato de sodio (^{99m}Tc) debe ser libre de sustancias oxidantes. Ante la sospecha de posibilidad de microembolismo cerebral y/o renal la administración del ^{99m}Tc-MAA, como siempre, debe realizarse vía intravenosa (i.v.) muy lentamente y, además, reducir el número de partículas a un 50%. Esto también es recomendado en pacientes con hipertensión pulmonar complicada con insuficiencia respiratoria.

Interacciones: los siguientes fármacos inducen modificaciones en la distribución biológica del ^{99m}Tc-MAA.

- Interacciones farmacológicas causadas por agentes quimioterapéuticos, heparina y broncodilatadores.
- Interacciones toxicológicas causadas por heroína, nitrofurantoina, busulfan, ciclofosfamida, bleomicina, metotrexato y metisergida.
- Interacciones farmacéuticas causadas por el sulfato de magnesio.

Advertencias: el polvo liofilizado de MACROAGREGADOS DE ALBUMINA sólo puede ser utilizados para la obtención de la suspensión de ^{99m}Tc-MAA y NUNCA ser administrados directamente al paciente.

Los radiofármacos deben ser recibidos, almacenados, manipulados, controlados y utilizados por profesionales autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (A.R.N) cuidando el cumplimiento de las normas de radioprotección y de Buenas Prácticas para Radiofarmacia.

Reacciones adversas: las inyecciones únicas o repetidas de ^{99m}Tc-MAA pueden asociarse con reacciones de hipersensibilidad, con dolor en el pecho, rigidez y colapso. Se han observado reacciones alérgicas locales en el sitio de administración.

Embarazo y lactancia: la suspensión de ^{99m}Tc-MAA no debe ser administrada a mujeres embarazadas o que se encuentren en período de lactancia. En mujeres que se sospeche estar embarazadas o se encuentren en tratamientos tendientes a lograrlo se debe suspender todo tipo de tratamiento con ésta u otro tipo de sustancias emisoras de radiación. El ^{99m}Tc-MAA es excretado en la leche materna durante la lactación; en consecuencia debe utilizarse un sustituto de ésta durante los 15 días posteriores a la administración.

Período de vida útil: 365 días posteriores la fecha de elaboración del lote.

Período de la vida útil de la forma reconstituida: 6 horas post formación de la suspensión de ^{99m}Tc-MAA.

Conservación del juego de reactivos: entre 2 y 8 °C.

Conservación de la forma reconstituida: a temperatura ambiente dentro de un contenedor de plomo de, por lo menos, 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.

Presentación: estuche de cartulina que contiene cinco viales de vidrio borosilicatos de 10 ml de volumen que contienen en su interior un polvo liofilizado mantenido bajo atmósfera de gas nitrógeno. El sistema se encuentra cerrado mediante un tapón de bromobutilo asegurado mediante en precinto plástico/metálico. Además se incluye toda la información necesaria para el uso y control de calidad de este agente diagnóstico.

Medicamento clasificado como Producto para Diagnóstico de uso in vivo autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57924

Elaborador: Tecnonuclear s.a

Arias 4141/47/49/76/80-Ciudad de Buenos Aires (1430)
República Argentina
Tel.: 54-11-4545-6005
Fax: 54-11-4545-1478

Director Técnico: Farmacéutica Vilma Roxana Ceraso
Matrícula 10.050

Fecha de la última revisión: Septiembre 2021

MP7020V02