



DRAXIMAGE® MAA

Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection

DIAGNOSTIC For Intravenous Use

DESCRIPTION

The kit consists of reaction vials which contain the sterile, non-pyrogenic, non-radioactive ingredients necessary to produce Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection for diagnostic use by intravenous injection.

Each 10 mL reaction vial contains 2.5 mg of albumin aggregated, 5.0 mg of albumin human, 0.06 mg (minimum) of stannous chloride dihydrate and 1.2 mg of sodium chloride; the contents are in a lyophilized form under an atmosphere of nitrogen. Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid is used for pH adjustment prior to lyophilization so that the pH of the reconstituted radiopharmaceutical is 5.2 to 6.0.

No bacteriostatic preservative is present.

The human serum albumin was non-reactive when tested for Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg), antibodies to Human Immunodeficiency Virus (HIV-1/HIV-2), antibody to Hepatitis C Virus (anti-HCV) and Antigen to Human Immunodeficiency Virus (HIV-1). The aggregated particles are formed by denaturation of human albumin in a heating and aggregation process. Each vial contains 3 to 8 million particles. By light microscopy, more than 90 % of the particles are between 10 and 70 micrometers, while the typical average size is 20 to 40 micrometers; none is greater than 150 micrometers.

Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection for intravenous use is in its final dosage form when sterile isotonic sodium pertechnetate solution is added to each vial. Not less than 90 % of the pertechnetate Tc-99m added to a reaction vial is bound to aggregates at preparation time and remains bound throughout the 8-hour lifetime of the preparation.

ACTION

Immediately following intravenous injection, more than 80 % of the aggregated albumin is trapped in the pulmonary alveolar capillary bed. The imaging procedure can thus be started as soon as the injection is complete. Assuming that a sufficient number of radioactive particles has been used, the distribution of radioactive aggregated particles in the normally perfused lung is uniform throughout the vascular bed, and will produce a uniform image. Areas of reduced perfusion will be revealed by a corresponding decreased accumulation of the radioactive particles, and are imaged as areas of reduced photon density.

Organ selectivity is a direct result of particle size. Below 1 to 10 micrometers, the material is taken up by the reticulo-endothelial system. Above 10 micrometers, the aggregates become lodged in the lung by a purely mechanical process. Distribution of particles in the lungs is a function of regional pulmonary blood flow.

The aggregated albumin is sufficiently fragile for capillary micro-occlusion to be temporary. Erosion and fragmentation reduce the particle size, allowing passage of the aggregates through the pulmonary alveolar capillary bed. The fragments are then accumulated by the reticuloendothelial system.

Lung to liver ratios greater than 20:1 are obtained in the first few minutes post-injection. Elimination of the technetium Tc-99m aggregated albumin from the lungs occurs with a half-life of about 2 to 3 hours; cumulative urinary excretion studies indicate an average of 20 % elimination of the injected technetium Tc-99m dose within 24 hours after administration.

INDICATIONS AND USAGE

Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection is a lung imaging agent which may be used as an adjunct in the evaluation of pulmonary perfusion in adults and paediatric patients.

Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection may be used in adults as an imaging agent to aid in the evaluation of peritoneovenous (LeVeen) shunt patency.

CONTRAINDICATIONS

Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection should not be administered to patients with severe pulmonary hypertension.

The use of Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection is contraindicated in persons with a history of hypersensitivity reactions to products containing human serum albumin.

WARNINGS

The literature contains reports of deaths occurring after the administration of albumin aggregated to patients with pre-existing severe pulmonary hypertension. Instances of hemodynamic or idiosyncratic reactions to preparations of technetium Tc-99m albumin aggregated have also been reported.

PRECAUTIONS

General

The contents of the kit before preparation are not radioactive. However, after the sodium pertechnetate Tc-99m is added, adequate shielding of the final preparation must be maintained.

In patients with right-to-left heart shunts, additional risk may exist due to the rapid entry of aggregated albumin into the systemic circulation. The safety of this agent in such patients has not been established.

Hypersensitivity reactions are possible whenever protein-containing materials such as pertechnetate-labelled aggregated albumin are used in man. Epinephrine, antihistamines, and corticosteroids should be available for immediate use.

The intravenous administration of any particulate materials such as aggregated albumin imposes a small temporary mechanical impediment to blood flow. While this effect is probably physiologically insignificant in most patients, the administration of aggregated albumin is possibly hazardous in acute *cor pulmonale* and other states of severely impaired pulmonary blood flow.

The components of the kit are sterile and non-pyrogenic. It is essential to follow directions carefully and to adhere to strict aseptic procedures during preparation.

Contents of the vials are intended only for use in the preparation of Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection and are **NOT** to be administered directly to the patient.

The technetium Tc-99m labelling reactions involved depend on maintaining the stannous ion in the reduced state. Hence, sodium pertechnetate Tc-99m containing oxidants should not be employed.

The preparation contains no bacteriostatic preservative. Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection should be stored at 2 °C to 8 °C and discarded 8 hours after reconstitution.

Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection is physically unstable and consequently the particles settle with time. Failure to agitate the vial adequately before use may result in non-uniform distribution of radioactive particles.

If blood is drawn into the syringe, any unnecessary delay prior to injection may result in clot formation *in situ*.

Do not use if clumping of the contents is observed.

Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection, as well as other radioactive drugs must be handled with care. Once sodium pertechnetate Tc-99m is added to the vial, appropriate safety measures must be used to minimize radiation exposure to clinical personnel. Care must also be taken to minimize the radiation exposure to patients in a manner consistent with proper patient management.

Radiopharmaceuticals should be used only by physicians who are qualified by training and experience in the safe use and handling of radionuclides and whose experience and training have been approved by the appropriate government agency authorized to license the use of radionuclides.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long term animal studies have been performed to evaluate carcinogenic potential or whether Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection affects fertility in males or females.

Pregnancy and Teratogenicity

Animal reproduction and teratogenicity studies have not been conducted with Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection. It is also not known whether Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. There have been no studies in pregnant women. Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Ideally, examinations using radiopharmaceuticals, especially those elective in nature, of a woman of childbearing capability, should be performed during the first few (approximately 10) days following the onset of menses.

Nursing Mothers

Technetium Tc-99m is excreted in human milk during lactation. Therefore, formula feedings should be substituted for breast feedings.

Paediatric Use

The lowest possible number of particles should be used in right-to-left shunting, in neonates, and in severe pulmonary disease.

ADVERSE REACTIONS

The literature contains reports of deaths occurring after the administration of aggregated albumin to patients with pre-existing severe pulmonary hypertension. Instances of hemodynamic or idiosyncratic reactions to preparations of technetium Tc-99m albumin aggregated have been reported (See **WARNINGS**).

PHYSICAL CHARACTERISTICS

Technetium Tc-99m decays by isomeric transition with a physical half-life of 6.02 hours.¹ The principal photon that is useful for detection and imaging studies is listed in Table 1.

Radiation	Mean % per Disintegration	Mean Energy (keV)
Gamma-2	89.07	140.5

External Radiation

The specific gamma ray constant for technetium Tc-99m is 5.44 $\mu\text{C}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{MBq}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ (0.78 R/mCi-hr) at 1 cm. The first half value layer is 0.017 cm of lead. To facilitate control of the radiation exposure from megabecquerel amounts of this radionuclide, the use of a 0.25 cm thickness of lead will attenuate the radiation emitted by a factor of about 1 000. A range of values for the relative attenuation of the radiation resulting from the interposition of various thicknesses of lead is shown in Table 2.

Shield Thickness (Pb) cm	Coefficient of Attenuation
0.017	0.5
0.08	10 ⁻¹
0.16	10 ⁻²
0.25	10 ⁻³
0.33	10 ⁻⁴

To correct for physical decay of this radionuclide, the fractions that remain at selected intervals after the time of calibration are shown in Table 3.

Hours	Fraction Remaining	Hours	Fraction Remaining
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

*Calibration Time

RADIATION DOSIMETRY

The estimated absorbed radiation doses² to various organs of an average adult patient (70 kg) from an intravenous injection of 148 MBq (4 mCi) of Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection are shown in Table 4.

Organ/Tissue	mGy per 148 MBq	rads/4 mCi
Total body	0.60	0.060
Lungs	8.8	0.88
Liver	0.72	0.072
Spleen	0.68	0.068
Kidneys	0.44	0.044
Bladder wall		
2.0 hr. void	1.2	0.12
4.8 hr. void	2.2	0.22
Testes		
2.0 hr. void	0.24	0.024
4.8 hr. void	0.26	0.026
Ovaries		
2.0 hr. void	0.30	0.030
4.8 hr. void	0.34	0.034

In paediatric patients, the radiation absorbed doses using the maximum recommended dose for lung imaging are based on 1.85 MBq/kg (50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) of body weight (except in the newborn where the maximum recommended dose 18.5 MBq [500 μCi] is used) and are shown in Table 5, which lists the maximum dose for paediatric patients from newborn to adults. Note the recommendations regarding the number of particles to be administered.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended intravenous dose range for the average (70 kg) adult patient is 37 to 148 MBq (1 to 4 mCi) of Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection after reconstitution with oxidant-free Sodium Pertechnetate Tc 99m Injection. The suggested range of particle numbers for a single injection is 200 000 to 700 000 with the recommended number being approximately 350 000. Depending on the activity added and volume of the final reconstituted product, the volume of the dose may vary from 0.2 to 1.9 mL.

In paediatric patients, the suggested intravenous dose to be employed for perfusion lung imaging is in the range of 0.925 MBq to 1.85 MBq per kilogram (25 to 50 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$) of body weight; a usual dose is 1.11 MBq per kilogram (30 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$), except in newborns, in whom the administered dose should be 7.4 MBq to 18.5 MBq (200 to 500 μCi). Not less than the minimum dose of 7.4 MBq (200 μCi) should be employed for this procedure. The number of particles will vary with age and weight of the paediatric patient as indicated in Table 5.

Table 5
Paediatric Radiation Dose from Tc-99m MAA
For Lung Imaging²

Age	Newborn		1 year		5 years		10 years		15 years	
Weight (kg)	3.5		12.1		20.3		33.5		55.0	
Maximum recommended dose in megabecquerels and millicuries	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi
	18.5	0.5	22.2	0.6	37	1.0	62.9	1.7	103.6	2.8
Range of particles administered	10 000 to 50 000		50 000 to 150 000		200 000 to 300 000		200 000 to 300 000		200 000 to 700 000	
Absorbed radiation dose in milligray and rads for the maximum dose	mGy	rads	mGy	rads	mGy	rads	mGy	rads	mGy	rads
ORGAN										
Total body	0.60	0.06	0.30	0.03	0.31	0.031	0.48	0.048	0.41	0.041
Lungs	19.00	1.9	6.60	0.66	5.80	0.58	8.70	0.87	7.70	0.77
Liver	1.40	0.14	0.60	0.06	0.62	0.062	1.80	0.18	1.20	0.12
Bladder wall	2.10	0.21 ⁽¹⁾	1.50	0.15 ⁽¹⁾	3.10	0.31 ⁽²⁾	3.90	0.39 ⁽²⁾	4.10	0.41
Ovaries	0.38	0.038	0.20	0.02	0.19	0.019	0.44	0.044	0.41	0.041
Testes	0.31	0.031	0.13	0.013	0.19	0.019	0.20	0.02	0.36	0.036

(1) 2.0 hour voiding interval

(2) 4.8 hour voiding interval

*Assumptions:

- Used biologic data from Kaul *et al.*, Berlin, 1973. (3)
- For the newborn, 1-year old, and 5-year old, the "S" values calculated from the preliminary phantoms of ORNL were used. The 10-year old, 15-year old and adult "S" values were taken from Henrichs *et al.*, Berlin, 1980. (4)

The number of particles available per millicurie dose of technetium Tc-99m will vary depending on the physical decay of the technetium that has occurred. The number of particles available in any dose and volume to be administered may be calculated by means of the following formulas:

$$V_a = \frac{D}{C \times F_r} \quad \text{and} \quad P = \frac{V_a}{V_{Tc}} \times N$$

Where:

- V_a = Volume to be administered in mL
 D = Desired dose to be administered in MBq (mCi)
 C = Concentration at calibration time of the sodium pertechnetate solution to be added to the reaction vial in MBq/mL (mCi/mL)
 F_r = Fraction of technetium Tc-99m remaining after the time of calibration (see Table 3)
 P = Number of particles in dose to be administered
 N = The number of particles per vial
 V_{Tc} = The volume of solution added to the reaction vial

Using proper shielding, parenteral drug products should be visually inspected for particulate matter and discoloration prior to administration.

The patient dose should be measured by a suitable radioactivity calibration system immediately prior to administration. Mix the contents of the vial by gentle inversion just prior to withdrawing a patient dose.

Gently mix the contents of the syringe just before injection. If blood is drawn into the syringe, any unnecessary delay prior to injection may lead to clot formation. Slow injection is recommended. For optimum results and because of rapid lung clearance, it is suggested that the patient be positioned under the imaging apparatus before administration. Lung imaging may begin immediately after intravenous injection of the radiopharmaceutical. Due to high kidney uptake, imaging later than one-half hour after administration will yield poor results.

DIRECTIONS FOR PREPARATION

The preparation of Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection may be accomplished by the following procedure. Use aseptic procedure throughout and take precautions to minimize radiation exposure by the use of suitable shielding. Waterproof gloves should be worn during the preparation procedure.

Before reconstituting a vial it should be inspected for cracks and/or a melted plug or any other indication that the integrity of the vacuum seal has been lost.

It is anticipated that any Tc-99m generator approved in Canada would be suitable as a source of sodium pertechnetate Tc-99m, however, complete data is not available to confirm this. Jubilant DraxImage Inc. should be contacted for any available information.

The Tc-99m pertechnetate eluate should be less than 2 hours old and should be obtained from a generator which has been eluted within the last 24 hours.

To prepare Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection:

- Remove the protective disc from the reaction vial and swab the closure with an alcohol swab.
- Place the vial in a suitable lead vial shield which has a minimum wall thickness of 3 mm (1/8 inch) and a fitted lead cap. Obtain 2 to 8 mL of sterile, non-pyrogenic sodium pertechnetate Tc-99m using a shielded syringe.
The recommended maximum amount of technetium Tc-99m (at the time of elution) to be added to a reaction vial is 5.18 gigabecquerels (140 mCi). Sodium pertechnetate Tc-99m solutions containing an oxidizing agent are not suitable for use.
- Using a shielded syringe, aseptically add the sodium pertechnetate Tc-99m solution to the reaction vial, while avoiding the build up of excessive pressure in the vial. Pressure build up may be avoided by injecting several millilitres of pertechnetate solution into the reaction vial, then withdrawing several millilitres of nitrogen gas (present to prevent oxidation of the complex) into the syringe. The procedure is repeated as necessary until the entire amount of pertechnetate is added to the vial and normal pressure is established within the vial.
- Place the lead cap on the vial shield and mix the contents of the shielded vial by repeated gentle inversion until all the material is suspended. Avoid the formation of foam. Using proper shielding, the vial should be visually inspected to ensure that the suspension is free of foreign matter before proceeding; if it is not, the radiopharmaceutical should not be used. To ensure maximum radiolabelling, allow the preparation to stand for 15 minutes after mixing at 2° C to 8 °C.
- Assay the product in a suitable calibrator, record the radioassay information on the label which has a radiation warning symbol. Also note the time and date of preparation. Apply the label to the vial shield.
- The radiochemical purity of the finished preparation should be determined prior to patient administration. The radiochemical purity should not be less than 90 %.
- Withdrawals for administration must be made aseptically using a sterile needle (18 to 21 gauge) and syringe. Since the vials contain nitrogen, the vials should not be vented. If repeated withdrawals are made, the replacement of the contents of the vial with air should be minimized.
- The finished preparation should be discarded after 8 hours. It should also be retained during its life in a lead vial shield with the lead cap in place.

Radiochemical Purity

Chromatographic Methods

The following procedure describes a series of simple steps for running chromatograms. Steps 1 to 6 describe the method for determining free pertechnetate in a mixture of chelated and reduced technetium. The TLC procedure requires the following:

- Solid phase: ITLC-SG
Solvent: Acetone (for determination of pertechnetate)

Step 1

Add 1 mL of the required solvent to an 18 mm x 150 mm test tube. Stopper and allow the atmosphere in the tube to equilibrate for 1 minute.

Step 2

Place a drop (approximately 0.02 mL) of the radioactive solution on a 1 cm x 10 cm chromatographic strip at a pencil mark 1 cm from one end of the strip, which is the origin. A simple way to do this is to use a standard 1 mL tuberculin syringe with a 25 gauge needle and dispense one small drop. Discard the needle and syringe after use. Instead of a tuberculin syringe a 20 microlitres disposable micropipette can also be used to dispense 0.02 mL.

Immediately dry the spot of the acetone sample using a gentle stream of nitrogen gas. Do not use compressed air since this tends to cause pertechnetate formation.

Step 3

Develop the chromatogram by placing it, with the origin down into the solvent, in the previously equilibrated test tube. Stopper the test tube. The test tube should be kept upright, ideally in a test tube rack. Development requires about 10 minutes for ITLC-SG strips.

Step 4

When the solvent front has climbed to the top of the strip, remove it with forceps and allow it to dry. The strips can be dried by placing them radioactive side up on a disposable non-porous pad at room temperature.

The bound and reduced fractions stay at the origin while free pertechnetate ^{99m}TcO₄⁻ migrates to the front Rf 0.85 to 1.0.

Step 5

Cut the dried strip 2 cm from the solvent front end. The short piece is marked *Part II* and the long piece is marked *Part I*. Count the pieces in a suitable counter and determine the percentage of free pertechnetate according to the following formula:

$$\text{Percent } ^{99m}\text{TcO}_4^- = \frac{\text{Counts in Part II}}{\text{Counts in Part I} + \text{Part II}} \times 100$$

Step 6

Store all waste radioactive strips for 48 hours before disposing of them as non-radioactive waste. Store used chromatographic solvents in a similar fashion.

HOW SUPPLIED

DRAXIMAGE® MAA

Kit for the Preparation of Technetium Tc 99m Albumin Aggregated Injection
Product No. 500150

Available in cartons containing 10 reaction vials, each reaction vial containing, in lyophilized form, sterile and non-pyrogenic:

Albumin aggregated	2.5 mg
Albumin human	5.0 mg
Sodium chloride	1.2 mg
Stannous chloride dihydrate	0.06 mg (minimum)

The vials are sealed under an atmosphere of nitrogen.

Labels with radiation warning symbol and a package insert are supplied in each carton.

STORAGE

The unconstituted reaction vials should be stored at 2 °C to 25 °C. After labelling with technetium Tc-99m, the radiopharmaceutical should be stored at 2 °C to 8 °C.

EXPIRY

The finished preparation should be discarded 8 hours after reconstitution. Do not use the kit beyond the expiry date stamped on the box.

REFERENCES

- Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables", DOE/TIC-11026, 108 (1981).
- Absorbed Dose per Unit Cumulated Activity for Selected Radionuclides and Organs, MIRD Pamphlet No. 11 (1975).
- Kaul, A., Oeff, K., Roedler, H.D. and Vogelsang, T., Die Strahlenbelastung von Patienten bei der Nuklearmedizinischen Anwendung Offener Radioaktiver Stoffe. Informationsdienst für Nuklearmedizin. Klinikum Steglitz der Freien Universität 1000 Berlin 45, Hindenburgdamm 30, Herausgeber: Prof. Dr. Med. Karl Oeff, Berlin, 1973.
- Henrichs, K., Kaul, A. and Krause, M., Altersabhängige Werte der Spezifischen Organodosi. Klinikum Steglitz, Physik und Strahlenschutz (Biophysik), Freie Universität Berlin, Berlin, 1980.

Date of revision: April 29, 2016

Art Rev.: 1.0

Jubilant DraxImage

DRAXIMAGE^{MD} MAA

Trousse pour la préparation d'agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m

DIAGNOSTIQUE Pour voie intraveineuse

DESCRIPTION

La trousse contient des fioles qui renferment les réactifs stériles, apyrogènes et non radioactifs nécessaires à la préparation de la suspension d'agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m. Celle-ci est réservée à l'usage diagnostique et doit être administrée par voie intraveineuse.

La fiole de réaction de 10 mL renferme 2,5 mg d'agrégats d'albumine, 5,0 mg d'albumine humaine, 0,06 mg (minimum) de chlorure stanneux dihydraté et 1,2 mg de chlorure de sodium sous forme lyophilisée et sous atmosphère d'azote. De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique est ajouté pour ajuster le pH avant la lyophilisation, de sorte que le pH du produit radiopharmaceutique reconstitué est compris entre 5,2 et 6,0.

La préparation ne contient pas d'agent bactériostatique.

L'albumine sérique humaine s'est révélée non réactive aux dosages de l'antigène de l'enveloppe du virus de l'hépatite B (AgHBs), des anticorps dirigés contre le virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH-1/VIH-2), de l'anticorps dirigé contre l'hépatite virale C (anti-HVC) et des antigènes du virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH-1). Les particules d'agrégats se forment par la dénaturation thermique de l'albumine humaine suivie d'un procédé d'agréation. Le nombre de particules présent dans chaque fiole est compris entre 3 et 8 millions. À l'aide du microscope photomique, on constate que plus de 90 % des particules ont une dimension variant entre 10 et 70 micromètres alors que la dimension moyenne typique est de 20 à 40 micromètres; aucune particule ne dépasse 150 micromètres.

Une fois la solution isotonique stérile de pertechnétate de sodium ajoutée à la fiole, les agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m, réservés à la voie intraveineuse, prennent leur forme posologique finale. Au moins 90 % du pertechnétate de sodium Tc-99m ajouté à la fiole de réaction se lie aux particules d'agrégats au moment de la préparation, et demeure lié jusqu'à sa péremption, soit 8 heures.

ACTION

Immédiatement après l'injection intraveineuse, plus de 80 % des agrégats d'albumine sont piégés dans le réseau alvéolo-capillaire pulmonaire. On peut réaliser la scintigraphie dès que l'injection est terminée. Si le nombre de particules radioactives administrées est suffisant, la distribution des particules d'agrégats radioactifs dans le poumon bien irrigué est uniforme à travers le lit vasculaire, ce qui donnera une scintigraphie uniforme. Par contre, dans les régions où l'irrigation est entravée, la scintigraphie révélera une diminution correspondante de l'accumulation des particules radioactives, soit des zones de densité réduite de photon.

La sélectivité du produit pour un organe donné est liée directement à la dimension des particules. Les agrégats de 1 à 10 micromètres sont captés par le système réticulo-endothélial alors que les agrégats de plus de 10 micromètres sont bloqués au niveau des poumons par un processus purement mécanique. La distribution des particules dans les poumons est fonction de la circulation pulmonaire régionale.

Comme les agrégats d'albumine sont assez fragiles, la micro-occlusion des capillaires n'est que temporaire. L'érosion et la fragmentation des particules réduisent la dimension de ces dernières, permettant le passage des agrégats dans le réseau alvéolo-capillaire pulmonaire. Les fragments de particules sont alors captés par le système réticulo-endothélial.

On obtient des rapports poumon-foie supérieurs à 20:1 dans les quelques minutes qui suivent l'injection. Les agrégats d'albumine marqués au technétium-99m sont éliminés des poumons après une période d'environ 2 à 3 heures. Des études sur l'excrétion urinaire cumulative démontrent une élimination moyenne de 20 % de la dose injectée de technétium-99m en moins de 24 heures après l'administration.

INDICATIONS ET USAGE

Les agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m sont utilisés comme agent scintigraphique pour l'évaluation de l'irrigation pulmonaire chez l'adulte et le patient en pédiatrie.

Les agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m peuvent être utilisés chez l'adulte comme agent scintigraphique pour l'évaluation de la perméabilité de la dérivation péritonéoveineuse (valve de LeVein).

CONTRE-INDICATIONS

Ne pas administrer les agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m aux patients atteints d'hypertension pulmonaire grave.

Les agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m sont contre-indiqués chez les personnes qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux produits renfermant de l'albumine sérique humaine.

MISE EN GARDE

On rapporte dans la littérature des décès à la suite de l'administration d'agrégats d'albumine aux patients atteints d'hypertension pulmonaire grave préexistante. On a également rapporté dans certains cas des réactions hémodynamiques ou d'hypersensibilité aux préparations d'agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Le contenu de la trousse avant reconstitution n'est pas radioactif. Cependant, une fois le pertechnétate de sodium Tc-99m ajouté, conserver la préparation finale dans un blindage approprié.

Chez les patients ayant un shunt cardiaque droit-gauche, la scintigraphie pulmonaire peut entraîner un risque additionnel en raison de la pénétration rapide des agrégats d'albumine dans la grande circulation. L'innocuité du produit n'a pas été établie chez ces patients.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter quand des substances renfermant des protéines, notamment les agrégats d'albumine marqués au pertechnétate, sont utilisées chez l'homme. De l'épinéphrine, des antihistaminiques et des corticostéroïdes devraient être disponibles pour administration immédiate.

L'administration intraveineuse de particules quelles qu'elles soient, notamment les agrégats d'albumine, peut provoquer une légère perturbation mécanique provisoire dans la circulation. Bien que cet effet soit probablement sans importance du point de vue physiologique chez la plupart des patients, l'administration d'agrégats d'albumine est dangereuse en présence de *cor pulmonale* aigu et d'autres cas d'altération grave de la circulation pulmonaire.

Le contenu de la fiole est stérile et apyrogène. Il est essentiel que l'utilisateur suive scrupuleusement le mode d'emploi et qu'il observe des mesures d'asepsie rigoureuses.

Le contenu des fioles est réservé à la préparation des agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m et **NE** doit **PAS** être administré tel quel au patient.

L'efficacité de marquage du technétium-99m dépend des conditions de conservation de l'ion stanneux à l'état réduit. Le pertechnétate de sodium Tc 99m utilisé ne devrait contenir aucun agent oxydant.

La préparation ne renferme pas d'agent bactériostatique. Conserver la préparation d'agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m à une température de 2 °C à 8 °C et la jeter 8 heures après sa reconstitution.

La préparation d'agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m étant physiquement instable, les particules se déposent avec le temps. Le fait de ne pas agiter convenablement la fiole avant l'utilisation peut entraîner une distribution non uniforme des particules radioactives.

Si l'on aspire du sang dans la seringue, tout retard inutile avant l'injection peut entraîner la formation de caillots *in situ*.

Ne pas utiliser la préparation si on observe une agglutination du contenu.

Comme dans le cas d'autres médicaments radioactifs, il faut manipuler les agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m avec soin. Après l'ajout du pertechnétate de sodium Tc-99m à la fiole, prendre les précautions qui s'imposent afin de réduire au minimum la radioexposition du personnel clinique. Il faut également user de prudence afin que le patient ne soit exposé qu'à la quantité de radioactivité nécessaire pour évaluer son état.

L'utilisation et la manipulation des produits radiopharmaceutiques doivent être réservées à des médecins qualifiés qui, en vertu de leur formation et de leur expérience, détiennent une licence d'État autorisé à sanctionner l'usage de radionucléides.

Effets cancérogènes, effets mutagènes et altération de la fertilité

On n'a effectué aucune étude à long terme chez l'animal pour déterminer le pouvoir cancérogène des agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m ou pour établir si ce produit peut affecter la fertilité tant chez le mâle que chez la femelle.

Grossesse et effets tératogènes

On n'a effectué aucune étude de reproduction chez l'animal ni d'études sur le pouvoir tératogène des agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m. On ne sait pas non plus si l'administration de ce produit à des femmes enceintes peut être préjudiciable au fœtus, ou s'il peut altérer la capacité de reproduction. Aucune étude n'a été menée chez des femmes enceintes. Les agrégats d'albumine injectable marqués au technéium-99m ne doivent être administrés à des femmes enceintes que si la nécessité d'un tel examen a été clairement établie.

Chez les femmes en âge de procréer, il est préférable de faire passer la scintigraphie, surtout si celle-ci peut être différée, dans les quelques jours (à peu près 10) qui suivent le début des règles.

Allaitement

Le technétium-99m est excrété dans le lait maternel durant l'allaitement. Par conséquent, il faut remplacer le lait maternel par du lait maternisé.

Administration en pédiatrie

Utiliser le plus petit nombre possible de particules chez les patients en pédiatrie ayant un shunt cardiaque droit-gauche, chez les nouveau-nés et chez ceux atteints d'une affection pulmonaire grave.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

On rapporte dans la littérature des décès à la suite de l'administration d'agrégats d'albumine aux patients atteints d'hypertension pulmonaire grave préexistante. On a également rapporté dans certains cas des réactions hémodynamiques ou d'hypersensibilité aux préparations d'agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m (voir **MISE EN GARDE**).

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Le technétium-99m se transforme par transition isomérique et possède une demi-vie de 6,02 heures.¹ Les caractéristiques du photon principal d'émission gamma servant à la détection et à la scintigraphie sont présentées au tableau 1.

Tableau 1 <p>Principales données sur l'émission de rayonnements</p>		
Rayonnement	Nombre moyen de photons utilisables par 100 désintégrations	Énergie moyenne (keV)
Gamma-2	89,07	140,5

Rayonnement externe

La constante spécifique de rayonnement gamma du technétium-99m est 5,44 µC•kg⁻¹•MBq⁻¹•h⁻¹ (0,78 R/mCi-h) à 1 cm. La première couche de demi- atténuation est de 0,017 cm de plomb. Le contrôle de l'exposition à des quantités de radioactivité de l'ordre du mégabecquerel est facilité par l'utilisation d'une épaisseur de plomb de 0,25 cm qui atténue d'un facteur approximatif de 1 000 le rayonnement émis par la source. Le tableau 2 présente une gamme de valeurs d'atténuation relative du rayonnement émis à travers des blindages interposés d'épaisseurs différentes.

Tableau 2 <p>Atténuation du rayonnement par un blindage en plomb</p>		
Épaisseur de l'écran de plomb en cm		Coefficient d'atténuation
	0,017	0,5
	0,08	10 ⁻¹
	0,16	10 ⁻²
	0,25	10 ⁻³
	0,33	10 ⁻⁴

Afin de faciliter la correction des valeurs de radioactivité en fonction de la décroissance radioactive, le tableau 3 présente les fractions résiduelles de radioactivité à différents intervalles après l'heure du calibrage.

Tableau 3 <p>Décroissance radioactive du technétium-99m Demi-vie : 6,02 heures</p>			
Heures	Fraction résiduelle	Heures	Fraction résiduelle
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

*Heure du calibrage

DOSIMÉTRIE DES RAYONNEMENTS

Le tableau 4 présente les doses d'irradiation² qui peuvent être absorbées par divers organes ou tissus chez un adulte de poids moyen (70 kg) après une injection intraveineuse de 148 MBq (4 mCi) d'agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m.

Tableau 4 <p>Estimation des doses absorbées</p>		
Organe ou tissu	mGy / 148 MBq	rads / 4 mCi
Organisme entier	0,60	0,060
Poumons	8,8	0,88
Foie	0,72	0,072
Rate	0,68	0,068
Reins	0,44	0,044
Paroi vésicale		
2,0 heures après la miction	1,2	0,12
4,8 heures après la miction	2,2	0,22
Testicules		
2,0 heures après la miction	0,24	0,024
4,8 heures après la miction	0,26	0,026
Ovaires		
2,0 heures après la miction	0,30	0,030
4,8 heures après la miction	0,34	0,034

Le tableau 5 présente les doses d'irradiation qui peuvent être absorbées par les patients en pédiatrie après l'administration de la dose maximale recommandée pour la scintigraphie pulmonaire qui est de 1,85 MBq/kg (50 µCi/kg) de poids corporel [sauf pour les nouveau-nés chez qui on utilise la dose maximale recommandée de 18,5 MBq (500 µCi)]. Prendre note des recommandations concernant le nombre de particules à administrer.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La dose intraveineuse recommandée pour un adulte de poids moyen (70 kg) est de 37 à 148 MBq (1 à 4 mCi) d'agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m après reconstitution du produit avec du pertechnétate de sodium Tc 99m injectable ne renfermant aucun oxydant. On recommande d'administrer entre 200 000 et 700 000 particules par injection, le nombre suggéré étant d'environ 350 000. Selon l'activité ajoutée et le volume du produit reconstitué, le volume de la dose peut s'échelonner entre 0,2 et 1,9 mL.

Chez le patient en pédiatrie, la dose intraveineuse recommandée pour la scintigraphie pulmonaire est de 0,925 à 1,85 MBq/kg (25 à 50 µCi/kg) de poids corporel; la dose habituelle est de 1,11 MBq/kg (30 µCi/kg), sauf pour les nouveau-nés chez qui la dose à administrer doit être de 7,4 à 18,5 MBq (200 à 500 µCi). Il ne faut pas administrer une dose inférieure à 7,4 MBq (200 µCi) dans ces cas. Le nombre de particules sera fonction de l'âge et du poids du patient en pédiatrie selon les doses présentées au tableau 5.

Tableau 5 <p>Dose d'irradiation de MAA marqués au Tc-99m délivrée au cours de scintigraphies pulmonaires chez le patient en pédiatrie*</p>										
Âge	Nouveau-né		1 an		5 ans		10 ans		15 ans	
Poids (kg)	3,5		12,1		20,3		33,5		55,0	
Dose maximale recommandée en mégabecquerels et en millicuries	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi	MBq	mCi
	18,5	0,5	22,2	0,6	37	1,0	62,9	1,7	103,6	2,8
Nombre de particules à administrer	10 000 à 50 000		50 000 à 150 000		200 000 à 300 000		200 000 à 300 000		200 000 à 700 000	
Dose de rayonnement absorbée en milligray et en rads pour la dose maximale	mGy	rads	mGy	rads	mGy	rads	mGy	rads	mGy	rads
ORGANE										
Organisme entier	0,60	0,06	0,30	0,03	0,31	0,031	0,48	0,048	0,41	0,041
Poumons	19,00	1,9	6,60	0,66	5,80	0,58	8,70	0,87	7,70	0,77
Foie	1,40	0,14	0,60	0,06	0,62	0,062	1,80	0,18	1,20	0,12
Paroi vésicale	2,10	0,21 ⁽¹⁾	1,50	0,15 ⁽¹⁾	3,10	0,31 ⁽²⁾	3,90	0,39 ⁽²⁾	4,10	0,41
Ovaires	0,38	0,038	0,20	0,02	0,19	0,019	0,44	0,044	0,41	0,041
Testicules	0,31	0,031	0,13	0,013	0,19	0,019	0,20	0,02	0,36	0,036

(1) 2,0 heures après la miction

(2) 4,8 heures après la miction

*Hypothèses :

1. Données biologiques utilisées par Kaul *et coll.*, Berlin, 1973. (3)

2. Pour le nouveau-né, l'enfant de 1 an et l'enfant de 5 ans, on a calculé les valeurs « S » d'après les fantômes de l'ORNL. Pour les adolescents de 10 et 15 ans ainsi que pour les adultes, on a calculé les valeurs « S » d'après Henrichs *et coll.*, Berlin, 1980. (4)

Le nombre de particules par millicurie de technétium-99m variera selon la décroissance du technétium. On peut calculer le nombre approximatif de particules dans une dose d'après la table de référence incluse dans la trousse. On peut aussi calculer le nombre de particules dans une dose donnée et le volume à administrer selon les formules suivantes :

V

a

=

D
C
x

F

r

 et

P
=

V

a

V

r
c

x
N

Où :

V

a

 = Volume à administrer en mL

D
 = Dose désirée à administrer en MBq (mCi)

C
 = Concentration, à l'heure du calibrage, de la solution de pertechnétate de sodium Tc-99m à ajouter à la fiole de réaction en MBq/mL (mCi/mL)

F

r

 = Fraction résiduelle de technétium-99m après l'heure du calibrage (voir tableau 3)

P
 = Nombre de particules contenues dans la dose à administrer

N
 = Nombre de particules par fiole

V

r
c

 = Volume de solution ajouté à la fiole de réaction

Avant d'administrer tout produit pour usage parentéral, il faut procéder à un examen visuel de ce dernier afin d'y déceler tout corps étranger ou toute décoloration. Le cas échéant, ne pas administrer la préparation.

On doit mesurer la dose destinée au patient au moyen d'un appareil de mesure approprié immédiatement avant de la lui administrer. Remuer délicatement la fiole en la retournant juste avant de prélever la dose destinée au patient.

Remuer la seringue juste avant l'injection. Si l'on aspire du sang dans la seringue, tout retard inutile avant l'injection peut entraîner la formation de caillots. On recommande d'injecter la suspension lentement. Pour obtenir des résultats optimaux et à cause de la clairance rapide de la préparation dans les poumons, on conseille de placer le patient sous la caméra à scintillations avant d'administrer la substance radioactive. On peut réaliser la scintigraphie pulmonaire immédiatement après l'injection intraveineuse du produit radiopharmaceutique. Si l'on réalise la scintigraphie plus d'une demi-heure après l'administration, on obtiendra des résultats médiocres en raison de la fixation élevée du produit dans les reins.

MODE D'EMPLOI

Préparer les agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m selon la méthode décrite ci-dessous. Se conformer à des mesures d'asepsie et réduire au minimum la radioexposition par l'utilisation d'un blindage approprié. Porter des gants hydrofuges tout au long de la préparation de la solution injectable.

Avant de procéder à la reconstitution de son contenu, l'utilisateur doit procéder à une inspection sommaire de la fiole afin de s'assurer qu'il n'y a aucune présence de fissures et que l'aspect solide de la pastille est intact, confirmant ainsi que le produit est toujours conservé sous pression réduite.

N'importe lequel des générateurs de Tc-99m approuvés au Canada devrait être adéquat comme source de pertechnétate de sodium Tc-99m, bien qu'il n'y ait pas de données complètes permettant de confirmer ceci. Jubilant DraxImage Inc. devrait être contactée pour toute information disponible à ce sujet.

L'état de pertechnétate de sodium Tc-99m utilisé ne devrait pas être vieux de plus de deux heures, et devrait être obtenu à partir d'un générateur ayant été élué dans les dernières 24 heures.

Pour préparer les agrégats d'albumine injectable marqués au technétium-99m :

1. Retirer l'embout protecteur de la fiole de réaction et nettoyer l'obturateur avec un tampon imbibé d'alcool.

2. Placer la fiole dans un blindage de plomb approprié dont la paroi possède une épaisseur d'au moins 3 mm (1/8 pouce) et qui est bien fermé par un bouchon de plomb. Prélever, au moyen d'une seringue blindée, de 2 à 8 mL de pertechnétate de sodium Tc-99m stérile et apyrogène. On recommande de ne pas ajouter plus de 5,18 gigabecquerels (140 mCi) de technétium-99m (valeur correspondant au moment de l'éluition) à la fiole de réaction. Ne pas utiliser du pertechnétate de sodium Tc-99m qui contient un oxydant.

3. À l'aide d'une seringue blindée, ajouter de façon aseptique le pertechnétate de sodium Tc-99m à la fiole de réaction en prenant les précautions nécessaires pour éviter une augmentation excessive de la pression à l'intérieur de la fiole. On peut éviter une telle augmentation de pression en injectant plusieurs millilitres de la solution de pertechnétate dans la fiole de réaction, puis en aspirant plusieurs millilitres d'azote (qui sert à prévenir l'oxydation du complexe) dans la seringue. Répéter ces opérations autant de fois qu'il le faut pour introduire dans la fiole la quantité totale de pertechnétate et créer une pression normale à l'intérieur de la fiole.

4. Placer le bouchon de plomb sur le blindage de la fiole et agiter la fiole blindée en la retournant plusieurs fois délicatement jusqu'à ce que la suspension soit homogène. Éviter de faire mousser. Avant de poursuivre, procéder à un examen visuel de la fiole, à l'aide d'un blindage approprié, pour s'assurer que la solution est exempte de corps étrangers; si ce n'est pas le cas, ne pas utiliser la préparation. Pour obtenir un marquage maximal, laisser reposer la préparation durant 15 minutes après le mélange à une température de 2 °C à 8 °C.

5. Mesurer la radioactivité de la préparation au moyen d'un compteur approprié. Inscrire les données relatives à la radioactivité sur l'étiquette qui porte le symbole de mise en garde contre la radioactivité, ainsi que l'heure et la date de la préparation. Fixer l'étiquette sur le blindage de la fiole.

6. Déterminer la pureté radiochimique de la préparation finale avant d'administrer celle-ci au patient. La pureté radiochimique ne devrait pas être moins de 90 %.

7. Effectuer de façon aseptique les prélèvements en vue de l'administration de la solution, en se servant d'une seringue et d'une aiguille (calibre 18 à 21) stériles. Étant donné que les fioles renferment de l'azote, il ne faut pas que de l'air s'y introduise. Par conséquent, si l'on doit effectuer plusieurs prélèvements, faire en sorte que le moins d'air ambiant possible pénètre dans la fiole.

8. Jeter la préparation finale 8 heures après sa reconstitution. Pendant sa période de validité, la conserver dans un blindage en plomb muni de son bouchon de plomb.

Pureté radiochimique

Méthodes chromatographiques

Le mode opératoire suivant décrit une série d'étapes simples pour chromatographie. Les étapes 1 à 6 décrivent une méthode pour la mesure du pertechnétate libre dans un mélange de technétium chélaté et réduit. La méthode chromatographique sur couche mince requiert :

Une phase solide : ITLC-SG

Solvant : Acétone (pour la détermination du pertechnétate)

Étape 1

Ajouter 1 mL du solvant requis dans une éprouvette de 18 mm par 150 mm. Boucher le tube et laisser l'atmosphère de l'éprouvette se saturer de solvant pendant une minute.

Étape 2

Déposer une goutte (environ 0,02 mL) de la solution radioactive sur une plaque chromatographique de 1 cm par 10 cm, sur le point de départ marqué au crayon (marquer le point de départ à 1 cm d'une des extrémités de la plaque). Pour ce faire, utiliser simplement une seringue à turberculine d'une capacité de 1 mL munie d'une aiguille de calibre 25. Jeter l'aiguille et la seringue après usage. Il est également possible d'utiliser une micropipette capillaire pour délivrer un volume de 0,02 mL.

Sécher immédiatement la tache de l'échantillon d'acétone en la soumettant à un