

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tekcis 2-50 GBq generator radionuklida

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Injekcija natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) proizvodi se pomoću ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generatora. Tehnecij (^{99m}Tc) se raspada uz emisiju gama-zračenja sa srednjom vrijednošću energije od 140 keV i vremenom poluraspada od 6,01 sati na tehnecij (^{99}Tc) koji se, s obzirom na njegovo dugo vrijeme poluraspada od $2,13 \times 10^5$ godina, može smatrati gotovo stabilnim.

Generator radionuklida koji sadrži ishodišni izotop ^{99}Mo , adsorbiran na kromatografskoj koloni, dostavlja natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) u formi sterilne otopine za injekciju.

^{99}Mo na koloni je u ravnoteži s formiranim potomkom izotopom ^{99m}Tc . Generatori su opskrbljeni sljedećim količinama aktivnosti ^{99}Mo u referentnom vremenu aktivnosti, koji isporučuju sljedeće količine tehnecija (^{99m}Tc):

^{99m}Tc aktivnost (Maksimalna eluabilna aktivnost na datum kalibriranja, 12 sati po SEV)	2	4	6	8	10	12	16	20	25	50	GBq
^{99}Mo aktivnost (na datum kalibracije, u 12 sati po SEV)	2,5	5	7	9,5	12	14,5	19	24	30	60	GBq

Količine tehnecija (^{99m}Tc) koje su dostupne jednim ispiranjem ovise o stvarnim prinosima same vrste generatora koji je deklarirao proizvođač i odobrilo nacionalno nadležno tijelo.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Svaki mililitar otopine natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) sadrži 3,6 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Generator radionuklida

Eluirana otopina je bistra i bezbojna otopina natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc), s pH između 4,5 i 7,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Eluat iz radionuklidnog generatora (injekcija natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc)) indiciran je za:

- Označavanje različitih kompleta za radiofarmake razvijene i odobrene za radiooznačavanje takvom otopinom.

- Scintigrafija štitnjače: izravno snimanje i mjerenje preuzimanja od strane štitnjače radi dobivanja informacija o veličini, položaju, nodularnosti i funkciji žlijezde u slučaju bolesti štitnjače.
- Scintigrafija žlijezda slinovnica: dijagnoza kroničnog sijaladenitisa (npr. Sjögrenov sindrom) kao i za procjenu funkcije žlijezda slinovnica i prohodnosti kanala kod poremećaja žlijezda slinovnica i praćenje odgovora na terapijske intervencije (osobito na terapiju radiojodom).
- Lokacija ektopične želučane sluznice (Meckelov divertikul).
- Scintigrafija suznog kanala: za procjenu funkcionalnih poremećaja lakrimacije i praćenje odgovora na terapijske intervencije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Ako se natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) primjenjuje intravenski, aktivnosti mogu uvelike varirati ovisno o potrebnim kliničkim informacijama i korištenoj opremi. Primjena injekcija koje su veće aktivnosti od lokalnih DRL (dijagnostičke referentne razine) mora biti opravdana.

Preporučene su sljedeće aktivnosti:

Odrasli (70 kg) i starija populacija:

- Scintigrafija štitnjače 20-80 MBq
- Scintigrafija žlijezda slinovnica 30 do 150 MBq za statične slike do 370 MBq za dinamične slike.
- Scintigrafija Meckeleovog divertikula: 300-400 MBq
- Scintigrafija suznih kanala: 2-4 MBq po oku.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je pažljivo razmotriti koliku aktivnost primijeniti jer je u tih bolesnika moguća povećana izloženost zračenju.

Pedijatrijska populacija

Primjena u djece i adolescenata mora se pažljivo razmotriti, na temelju kliničkih potreba i procjene omjera rizika i koristi u ovoj skupini bolesnika.

Aktivnost koja se primjenjuje kod djece i adolescenata mora se prilagoditi i može se izračunati prema preporukama pedijatrijske kartice doziranja Europske udruge za nuklearnu medicinu (EANM; engl. *European Association of Nuclear Medicine*); aktivnost koja se daje djeci i adolescentima može se izračunati množenjem osnovne aktivnosti (za potrebe izračuna) s faktorom korekcije koji ovisi o težini danim u donjoj tablici (vidi tablicu 1).

$$A[\text{MBq}]_{\text{primijenjeno}} = \text{Osnovna aktivnost} \times \text{Višestruka}$$

Scintigrafija štitnjače:

Primijenjena aktivnost [MBq] = 5,6 MBq x faktor korekcije (Tablica 1). Za dobivanje slika dovoljne kvalitete potrebna je minimalna aktivnost od 10 MBq.

Identifikacija/lokacija ektopične želučane sluznice:

Primijenjena aktivnost [MBq] = 10,5 MBq x faktor korekcije (Tablica 1). Za dobivanje slika dovoljne kvalitete potrebna je minimalna aktivnost od 20 MBq.

Tablica 1: Faktori korekcije ovisni o težini u pedijatrijskoj populaciji (za scintigrafiju štitnjače i identifikaciju/lokaciju ektopične želučane sluznice) prema smjernicama EANM-a iz svibnja 2008. godine.

Masa	Faktor	Masa	Faktor	Masa	Faktor
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

Scintigrafija žlijezda slinovnica

Pedijatrijska radna skupina Europskog udruženja za nuklearnu medicinu (1990.) preporučuje da se aktivnost koju treba primijeniti na djetetu mora izračunati iz tjelesne težine u skladu s donjom tablicom (pogledajte Tablicu 2) s minimalnom dozom od 10 MBq kako bi se dobile slike dovoljne kvalitete.

Tablica 2: Korekcijski faktor ovisan o težini u pedijatrijskoj populaciji (za scintigrafiju žlijezda slinovnica) prema preporukama EANM-a 1990:

Masa	Faktor	Masa	Faktor	Masa	Faktor
3 kg =	0,1	22 kg =	0,50	42 kg =	0,78
4 kg =	0,14	24 kg =	0,53	44 kg =	0,80
6 kg =	0,19	26 kg =	0,56	46 kg =	0,82
8 kg =	0,23	28 kg =	0,58	48 kg =	0,85
10 kg =	0,27	30 kg =	0,62	50 kg =	0,88
12 kg =	0,32	32 kg =	0,65	52-54 kg =	0,90
14 kg =	0,36	34 kg =	0,68	56-58 kg =	0,92
16 kg =	0,40	36 kg =	0,71	60-62 kg =	0,96
18 kg =	0,44	38 kg =	0,73	64-66 kg =	0,98
20 kg =	0,46	40 kg =	0,76	68 kg =	0,99

Scintigrafija suznih kanala:

Preporučene aktivnosti vrijede i za odrasle i za djecu.

Način primjene

Za intravensku primjenu ili za oko.

Za višedoznu primjenu.

Za upute o ekstemporanoj pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Za pripremu bolesnika vidjeti dio 4.4.

Kod scintigrafije štitnjače, scintigrafiji žlijezda slinovnica i identifikiranju/lociranju ektopične želučane sluznice, otopina natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) primjenjuje se intravenskom injekcijom.

Kod scintigrafije suznog kanala, kapi se ukapaju u svako oko (okularna primjena).

Dobivanje slike

Scintigrafija štitnjače: 20 minuta nakon intravenske injekcije.

Scintigrafija žlijezda slinovnica: odmah nakon intravenske injekcije i u redovitim intervalima tijekom 15 minuta.

Identifikacija/lokacija ektopične želučane sluznice (Meckelov divertikul): odmah nakon intravenske injekcije i u pravilnim intervalima tijekom 30 minuta.

Scintigrafija suznog kanala: dinamičko snimanje unutar 2 minute nakon ukapavanja, nakon čega slijede statične slike dobivene u pravilnim intervalima unutar 20 minuta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mogućnost preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije

Ako se pojave reakcije preosjetljivosti ili anafilaktične reakcije, primjena lijeka mora se odmah prekinuti i po potrebi započeti intravensko liječenje. Kako bi se omogućilo trenutačno djelovanje u hitnim slučajevima, potrebni lijekovi i oprema poput endotrahealnog tubusa i uređaja za umjetno disanje moraju biti odmah dostupni.

Opravdanost primjene na osnovi individualne procjene koristi/rizika

Za svakog bolesnika, izloženost zračenju mora biti opravdana vjerojatnom dobrobiti. Primijenjena aktivnost bi u svakom slučaju trebala biti što je moguće niža da bi se dobile potrebne dijagnostičke informacije.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebna je pažljiva procjena omjera koristi i rizika u ovih bolesnika jer postoji mogućnost povećanog izlaganja zračenju.

Pedijatrijska populacija

Za informacije o primjeni u pedijatrijskoj populaciji, vidjeti dio 4.2.

Potrebno je pažljivo razmotriti indikaciju jer je učinkovita doza po MBq viša nego u odraslih (vidjeti dio 11).

Blokada funkcije štitnjače je od posebne važnosti u populaciji pedijatrijskih bolesnika osim za scintigrafiju štitnjače.

Priprema bolesnika

Za određene indikacije može biti potrebna premedikacija bolesnika lijekovima koji blokiraju funkciju štitnjače.

Bolesnika se mora dobro hidrirati prije početka pretrage i poticati ga na što češće mokrenje tijekom prvih sati nakon pretrage kako bi se smanjilo zračenje.

Kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati ili kako bi se ozračivanje svelo na najmanju moguću mjeru smanjenjem nakupljanja pertehnetata u štitnjači i žlijezdama slinovnicama, prije scintigrafije suznog kanala ili scintigrafije Meckelovog divertikula mora se dati sredstvo za blokiranje funkcije štitnjače. Suprotno tome, prije scintigrafije štitnjače, paratireoidnih ili žlijezda slinovnica NE smije se koristiti sredstvo za blokiranje funkcije štitnjače.

Prije primjene otopine natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) kod scintigrafije Meckelovog divertikula, bolesniku mora biti prazan želudac 3 do 4 sata kako bi se smanjila peristaltika crijeva.

Nakon *in vivo* obilježavanja eritrocita korištenjem kositrenih iona za redukciju natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc), kompleks ^{99m}Tc je primarno ugrađen u eritrocite, stoga scintigrafiju Meckelovog divertikula treba učiniti prije ili nekoliko dana nakon *in vivo* obilježavanja eritrocita.

Nakon provedenoga postupka

Bliski kontakt s dojenčadi i trudnicama se moraju ograničiti tijekom 12 sati.

Posebna upozorenja

Otopina za injekciju natrij pertehnetata (^{99m}Tc) sadrži 3,6 mg/mL natrija.

Ovisno o vremenu primjene injekcije, sadržaj natrija koji se daje bolesniku može u nekim slučajevima biti i veći od 1 mmol (23 mg). To se mora uzeti u obzir kod bolesnika na prehrani s niskim udjelom natrija.

Kada se otopina natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) koristi za označavanje pribora, tijekom određivanja ukupnog sadržaja natrija mora se uzeti u obzir natrij dobiven iz eluata i kompleta. Molimo pogledajte uputu o lijeku kompleta.

Kod scintigrafije žlijezda slinovnica treba očekivati manju specifičnost metode u usporedbi s magnetskom rezonancijom sijalografije.

Za mjere opreza u pogledu opasnosti po okoliš vidjeti dio 6.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Atropin, izoprenalin i analgetici mogu uzrokovati odgodu pražnjenja želuca i time uzrokovati preraspodjelu (^{99m}Tc) pertehnetata u snimanju abdomena.

Primjena laksativa se mora obustaviti jer nadražuju gastrointestinalni trakt. Ispitivanja s kontrastom (npr. barij) i pregled gornjeg gastrointestinalnog trakta se moraju izbjegavati unutar 48 h prije primjene pertehnetata (^{99m}Tc) za scintigrafiju Meckelovog divertikula.

Poznato je da mnogi farmakološki lijekovi modificiraju upijanje od strane štitnjače.

- antitireoidni lijekovi (npr. karbimazol ili drugi derivati imidazola, kao što je propiltiouracil), salicilati, kortikosteroidi, natrijev nitroprusid, natrijev sulfobromftalein, perklorat se moraju obustaviti 1 tjedan prije scintigrafije štitnjače;
- fenilbutazon i sredstva za iskašljavanje ne smiju se koristiti tijekom 2 tjedna;
- prirodni ili sintetski pripravci za štitnjaču (npr. natrijev tiroksin, natrijev liotironin, ekstrakt štitnjače) moraju se obustaviti tijekom 2-3 tjedna;
- amiodaron, benzodiazepini, litij se moraju obustaviti tijekom 4 tjedna;
- jodna kontrastna sredstva ne smiju se primjenjivati unutar 1-2 mjeseca.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Kada se planira primjena radiofarmaka u žena reproduktivne dobi, važno je utvrditi je li žena trudna ili ne. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica se mora pretpostaviti da je trudna dok se ne dokaže suprotno. U slučaju dvojbe o potencijalnoj trudnoći (ako je ženi izostala mjesečnica, ako je mjesečnica jako neredovita itd.), bolesnici se mora ponuditi alternativne tehnike koje ne uključuju primjenu ionizirajućeg zračenja (ako ih ima).

Trudnoća

Primjena pertehnetata (^{99m}Tc) ženi za koju se zna da je trudna se mora opravdati medicinskom potrebom i pozitivnom individualnom procjenom koristi i rizika za majku i fetus. Moraju se uzeti u obzir alternativni dijagnostički modaliteti bez zračenja.

Pokazalo se da ^{99m}Tc (kao slobodni pertehnetat) prolazi placentarnu barijeru.

Dojenje

Prije primjene radiofarmaka kod majke koja doji mora se razmotriti mogućnost odgode primjene radionuklida dok majka ne prestane dojit, te koji je najprikladniji izbor radiofarmaka, imajući u vidu izlučivanje aktivnosti u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje se mora prekinuti na 12 sati nakon primjene, a izdvojeno mlijeko baciti.

Tijekom tog razdoblja mora se ograničiti bliski kontakt s dojenčadi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Otopina natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Informacije o nuspojavama dostupne su iz spontanijh prijava. Prijavljeni tipovi reakcija su anafilaktoidne reakcije, vegetativne reakcije, kao i različite vrste reakcija na mjestu injiciranja. Natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) iz generatora radionuklida Tekcis koristi se za radioaktivno označavanje raznih spojeva. Ovi lijekovi općenito imaju veći potencijal za nuspojave od ^{99m}Tc , pa su stoga prijavljene nuspojave više povezane s označenim spojevima nego s ^{99m}Tc . Moguće vrste nuspojava nakon intravenske primjene farmaceutskog pripravka obilježenog ^{99m}Tc ovisit će o specifičnom spoju koji se koristi. Takve informacije mogu se pronaći u sažetku opisa svojstava lijeka kompleta koji se koristi za pripremu radiofarmaceutika.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi:
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznata učestalost*: Anafilaktoidne reakcije (npr. dispneja, koma, urtikarija, eritem, osip, pruritus, edem na različitim mjestima npr. edem lica)

Poremećaji živčanog sustava

Nepoznata učestalost*: Vazovagalne reakcije (npr. sinkopa, tahikardija, bradikardija, omaglica, glavobolja, zamagljen vid, naleti crvenila)

Poremećaji probavnog sustava

Nepoznata učestalost*: Povraćanje, mučnina, proljev

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznata učestalost*: Reakcije na mjestu injiciranja zbog ekstrapzacije (npr. celulitis, bol, eritem, oteklina)

* Nuspojave dobivene spontanijem prijavljivanjem

Izloženost ionizirajućem zračenju povezana je s nastankom raka i mogućnošću razvoja nasljednih mana. Budući da je učinkovita doza 5,2 mSv kada se primjenjuje maksimalna preporučena aktivnost od 400 MBq, očekuje se da će se ove nuspojave pojaviti s malom vjerojatnošću.

Opis odabranih nuspojava

Anafilaktične reakcije (npr. dispneja, koma, urtikarija, eritem, osip, pruritus, edem na različitim mjestima [npr. edem lica])

Anafilaktične reakcije prijavljene su nakon intravenske injekcije natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) i uključuju različite kožne ili respiratorne simptome poput iritacije kože, edema ili dispneje.

Vegetativne reakcije (poremećaji živčanog sustava i probavnog sustava)

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi teških vegetativnih reakcija, međutim, većina prijavljenih vegetativnih reakcija uključuje gastrointestinalne reakcije poput mučnine ili povraćanja. Ostala izvješća uključuju vazovagalne reakcije poput glavobolje ili omaglice. Smatra se da su vegetativne reakcije više povezane s okruženjem pregleda nego s tehnecijem (^{99m}Tc), osobito u anksioznih bolesnika.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Druga izvješća opisuju lokalne reakcije na mjestu injiciranja. Takve su reakcije povezane s ekstrapzacijom radioaktivnog materijala tijekom injekcije, a prijavljene reakcije rangiraju se od lokalnog oticanja do celulitisa. Ovisno o primijenjenoj radioaktivnosti i obilježenom spoju, produžena ekstrapzacija može zahtijevati kirurško liječenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju primjene prevelike doze zračenja s natrijevim pertehnetatom (^{99m}Tc), apsorbiranu dozu se mora smanjiti gdje je to moguće povećanjem eliminacije radionuklida iz tijela defekacijom, forsiranom diurezom i čestim pražnjenjem mjehura.

Unos u štitnjači, žlijezdama slinovnicama i želučanoj sluznici može se značajno smanjiti kada se natrijev ili kalijev perklorat daje odmah nakon što je slučajno primijenjena visoka doza natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Dijagnostički radiofarmaceutici, različiti radiofarmaceutici za dijagnostiku štitnjače, ATK oznaka: V09FX01.

Farmakološka aktivnost nije uočena u rasponu doza primijenjenih u dijagnostičke svrhe.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Ion pertehnetata ima sličnu biološku raspodjelu kao jodidni i perkloratni ioni, koji se privremeno koncentriraju u žlijezdama slinovnicama, koroidnom pleksusu, želucu (želučanoj sluznici) i u štitnjači, iz kojih se eliminiraju, nepromijenjeni. Ion pertehnetata također ima tendenciju koncentriranja u područjima s povećanom vaskularizacijom ili s abnormalnom vaskularnom propusnošću, osobito kada premedikacija s blokatorima inhibira unos u žljezdane strukture. Kada je krvno-moždana barijera netaknuta, natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) ne prodire u moždano tkivo.

Preuzimanje u organe

U krvi je 70-80% intravenski primijenjenog natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) vezano za proteine, prvenstveno za albumine na nespecifičan način. Nevezana frakcija (20-30%) privremeno se nakuplja u štitnjači i žlijezdama slinovnicama, želučanoj i nosnoj sluznici kao i u plexus chorioideusu.

Natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) se za razliku od joda, ne koristi ni za sintezu hormona štitnjače (organifikaciju) niti se apsorbira u tankom crijevu. U štitnjači se maksimalna akumulacija, ovisno o funkcionalnom statusu i zasićenju jodom (kod eutireoze oko 0,3-3%, kod hipertireoze i nedostatka joda do 25%), postiže oko 20 minuta nakon injekcije, a zatim se brzo smanjuje. To također vrijedi za parijetalne stanice želučane sluznice i acinarne stanice žlijezda slinovnica.

Za razliku od štitnjače koja otpušta natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) u krvotok, žlijezde slinovnice i želudac luče natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) u slinu, odnosno želučani sok. Akumulacija u žlijezdama slinovnicama iznosi 0,5% od primijenjene aktivnosti, s maksimumom postignutim nakon otprilike 20 minuta. Jedan sat nakon injekcije koncentracija u slini je oko 10-30 puta veća nego u plazmi. Izlučivanje se može ubrzati sokom od limuna ili stimulacijom parasimpatičkog živčanog sustava, a perklorat smanjuje apsorpciju.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iz plazme je otprilike 3 sata. Natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) se ne metabolizira u organizmu. Jedan dio se eliminira vrlo brzo putem bubrega, a ostatak sporije putem fecesa, sline i suzne tekućine. Izlučivanje tijekom prva 24 sata nakon primjene uglavnom je putem urina (približno 25%), a dok se izlučivanje fecesom događa tijekom sljedećih 48 sati. Otprilike 50% primijenjene aktivnosti izlučuje se unutar prvih 50 sati. Kada je selektivni unos pertehnetata (^{99m}Tc) u žljezdanim strukturama inhibiran prethodnom premedikacijom sredstava za blokiranje, izlučivanje slijedi iste putove, ali postoji veći bubrežni klirens.

Gore navedeni podaci nisu valjani kada se natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) koristi za označavanje drugog radiofarmaka.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema podataka o akutnoj, subakutnoj i kroničnoj toksičnosti ni od jednokratne niti ponovljene primjene doze. Količina natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) primijenjena tijekom kliničkih dijagnostičkih postupaka vrlo je mala i osim alergijskih reakcija, nisu zabilježene druge nuspojave.

Ovaj lijek nije namijenjen za redovitu ili kontinuiranu primjenu.

Ispitivanja mutagenosti i dugotrajne studije kancerogenosti nisu provedene.

Reproduktivna toksičnost

Proučavan je prijenos kroz placentu ^{99m}Tc iz intravenozno primijenjenog natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) na miševima. Utvrđeno je da trudna maternica sadrži čak 60% ubrizganog ^{99m}Tc kada se daje bez prethodne primjene perklorata. Ispitivanja provedene na gravidnim miševima tijekom gestacije, gestacije i laktacije te same laktacije pokazale su promjene u potomstvu koje su uključivale smanjenje težine, gubitak dlake i sterilnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- Sustav stupca:
Aluminijev oksid.
- Vrećica s otopinom za eluiranje:
Natrijev klorid, natrijev nitrat, voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 12.

6.3 Rok valjanosti

Generator: 21 dan od dana proizvodnje.

Datum kalibracije i rok valjanosti navedeni su na naljepnici.

Eluat natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc): Nakon eluiranja, upotrijebiti unutar 10 sati do 10 povlačenja.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Bočice za eluiranje: 24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Generator: Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Eluat: Za uvjete čuvanja nakon eluiranja lijeka, vidjeti dio 6.3.

Vakumirane bočice: Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvanje radiofarmaceutika treba biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tekcis generator se isporučuje u kutiji za transport tipa A. Sadrži:

- meku polipropilensku vrećicu od 250 mL koja sadrži otopinu za eluiranje (1). Spojena je iglom od nehrđajućeg čelika (2) na vrh kromatografske kolone;
- staklenu kromatografsku kolonu (3) zatvorenu na oba kraja silikonskim zatvaračima ispunjenim sinteriranim fritama od nehrđajućeg čelika (4). Ova kolona sadrži aluminij na koji je adsorbiran molibden-99.
- izlaznu iglu (5) spojenu na dno kolone, dok se drugi kraj igle (6) može spojiti na bočicu za eluiranje za eluiranje kolone ili zaštitnom bočicom (STE-ELU) za održavanje sterilnosti između dva eluiranja.

Aluminijska kolona i igla zaštićeni su cilindrično-stožastom zaštitom (7) od olova ili volframa. Generatori do 25 GBq tehnecija (^{99m}Tc) zaštićeni su zaštitom od olova, a generatori od 50 GBq zaštićeni su zaštitom od volframa.

Cijeli sustav smješten je u oblikovanu plastičnu školjku od paralelopipeda (23 x 21 x 14 cm) (8-9).

Igla za eluiranje izlazi iz gornjeg dijela plastične ovojnice, zaštićena transportnom kapicom ili zaštitnom bočicom (STE-ELU).

Sigurnosni ventil (10), zatvoren tijekom transporta, nalazi se pored igle za eluiranje.

Pribor koji se isporučuje s generatorom:

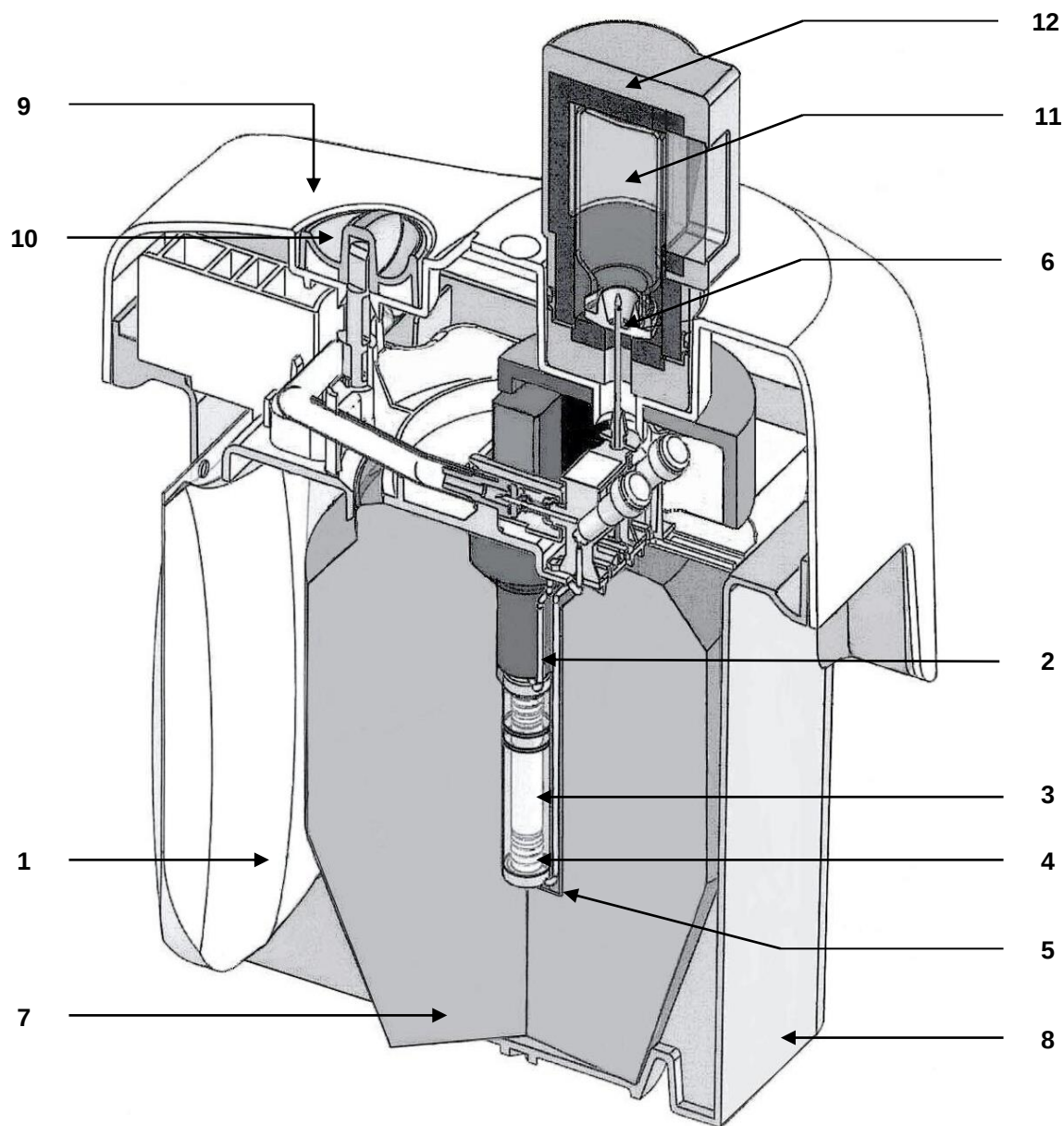
- vrećica s 7 sterilnih, apirogenih, djelomično vakuumiranih bočica za eluiranje (TC-ELU-5) (11) koje omogućuju eluiranje od 5 mL do 6 mL.
- sterilna zaštitna bočica za iglu za eluiranje (STE-ELU). Svaka bočica za eluiranje ili zaštitna bočica je bezbojna staklena bočica od 15 mL prema Europskoj farmakopeji tipa I, zatvorena gumenim čepom i zapečaćena aluminijskim poklopcem.
- Spremnik za eluiranje (12) isporučuje se uz prvu pošiljku.

Ostali dostupni dodaci:

- pribori koji sadrže bočice od 7 x 15 mL:
 - bočice s djelomičnim vakuumom koje omogućuju eluiranje od 5 do 6 mL;
 - bočice s djelomičnim vakuumom koje omogućuju eluiranje od 9 do 11 mL;
 - vakuumske bočice koje omogućuju eluiranje od 14 do 16 mL.
- dodatna zaštita od olova prilagođena Tekcis generatoru: PROTECT ELU.
- Veličina pakiranja:

^{99m}Tc aktivnost (Maksimalna eluabilna aktivnost na datum kalibriranja, 12 sati po SEV)	2	4	6	8	10	12	16	20	25	50	GBq
^{99}Mo aktivnost (na datum kalibriranja, u 12 sati po SEV)	2,5	5	7	9,5	12	14,5	19	24	30	60	GBq

Dijagram Tekcis generatora u modalitetu eluiranja



1	vrećica otopine za eluiranje	cilindrično-stožasta zaštita od olova ili volframa	7
2	igla za povezivanje	donja plastična školjka	8
3	staklena kromatografska kolona	gornja plastična školjka	9
4	silikonski čep + sinterirane frite od nehrđajućeg čelika	sigurnosni ventil	10
5	izlazna igla od nehrđajućeg čelika	bočica za eluiranje	11
6	igla za eluiranje	spremnik za eluiranje	12

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opća upozorenja

Radiofarmaceutike smiju primati, koristiti i davati samo ovlaštene osobe u određenim kliničkim ustanovama. Njihovo primanje, skladištenje, korištenje, prijenos i odlaganje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležne službene organizacije.

Radiofarmaceutike treba pripremiti na način koji zadovoljava mjere radijacijske sigurnosti i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere opreza vezane za aseptičnost.

Ako je u bilo kojem trenutku ugrožen integritet generatora ili bočice s eluiranom otopinom, iste se ne smije koristiti.

Postupci primjene moraju se provoditi na način da se smanji rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja operatera. Obavezna je adekvatna zaštita.

Primjena radiofarmaceutika stvara rizike za druge osobe od vanjskog zračenja ili kontaminacije izlivanjem urina, povraćanja itd. Stoga se moraju poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Preostala aktivnost iz generatora mora se procijeniti prije odlaganja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CIS bio international
B.P. 32
F-91192 Gif-sur-Yvette Cedex

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-417903886

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.2023.

11. DOZIMETRIJA

Dolje navedeni podaci su iz ICRP 80 i izračunati su prema sljedećim pretpostavkama:

(I) Bez premedikacije agensom za blokiranje:

Organ	Apsorbirana doza po jedinici primijenjene aktivnosti (mGy/MBq)				
	Odrasle osobe	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlijezde	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Stijenka mjehura	0,018	0,023	0,030	0,033	0,060
Površine kostiju	0,0054	0,0066	0,0097	0,014	0,026
Mozak	0,0020	0,0025	0,0041	0,0066	0,012
Grudi	0,0018	0,0023	0,0034	0,0056	0,011
Žučni mjehur	0,0074	0,0099	0,016	0,023	0,035
Gastrointestinalni trakt					
- Stijenka želuca	0,026	0,034	0,048	0,078	0,16
- Tanko crijevo	0,016	0,020	0,031	0,047	0,082
- Debelo crijevo	0,042	0,054	0,088	0,14	0,27
- Stijenka ascendentnog debelog crijeva	0,057	0,073	0,12	0,20	0,38
- Stijenka descendentnog debelog crijeva	0,021	0,028	0,045	0,072	0,13
Srce	0,0031	0,0040	0,0061	0,0092	0,017
Bubrezi	0,0050	0,0060	0,0087	0,013	0,021
Jetra	0,0038	0,0048	0,0081	0,013	0,022
Pluća	0,0026	0,0034	0,0051	0,0079	0,014
Mišići	0,0032	0,0040	0,0060	0,0090	0,016
Jednjak	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Jajnici	0,010	0,013	0,018	0,026	0,045
Gušterača	0,0056	0,0073	0,011	0,016	0,027
Crvena koštana srž	0,0036	0,0045	0,0066	0,0090	0,015
Žlijezde slinovnice	0,0093	0,012	0,017	0,024	0,039
Koža	0,0018	0,0022	0,0035	0,0056	0,010
Slezena	0,0043	0,0054	0,0081	0,012	0,021
Testisi	0,0028	0,0037	0,0058	0,0087	0,016
Timus	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Štitnjača	0,022	0,036	0,055	0,12	0,22
Maternica	0,0081	0,010	0,015	0,022	0,037
Ostalo tkivo	0,0035	0,0043	0,0064	0,0096	0,017
Učinkovita doza (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,042	0,079

(II) S premedikacijom agensom za blokiranje:

Organ	Apsorbirana doza po primijenjenoj jedinici aktivnosti (mGy/MBq) kada se primjenjuju blokatori				
	Odrasle osobe	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlijezde	0,0029	0,0037	0,0056	0,0086	0,016
Stijenka mjehura	0,030	0,038	0,048	0,050	0,091
Površine kostiju	0,0044	0,0054	0,0081	0,012	0,022
Mozak	0,0020	0,0026	0,0042	0,0071	0,012
Grudi	0,0017	0,0022	0,0032	0,0052	0,010
Žučni mjehur	0,0030	0,0042	0,0070	0,010	0,013
Gastrointestinalni trakt					
- Stijenka želuca	0,0027	0,0036	0,0059	0,0086	0,015
- Tanko crijevo	0,0035	0,0044	0,0067	0,010	0,018
- Debelo crijevo	0,0036	0,0048	0,0071	0,010	0,018
- Stijenka ascendentnog debelog crijeva	0,0032	0,0043	0,0064	0,010	0,017
- Stijenka descendentnog debelog crijeva	0,0042	0,0054	0,0081	0,011	0,019
Srce	0,0027	0,0034	0,0052	0,0081	0,014
Bubrezi	0,0044	0,0054	0,0077	0,011	0,019
Jetra	0,0026	0,0034	0,0053	0,0082	0,015
Pluća	0,0023	0,0031	0,0046	0,0074	0,013
Mišići	0,0025	0,0031	0,0047	0,0072	0,013
Jednjak	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Jajnici	0,0043	0,0054	0,0078	0,011	0,019
Gušterača	0,0030	0,0039	0,0059	0,0093	0,016
Crvena koštana srž	0,0025	0,0032	0,0049	0,0072	0,013
Koža	0,0016	0,0020	0,0032	0,0052	0,0097
Slezena	0,0026	0,0034	0,0054	0,0083	0,015
Testisi	0,0030	0,0040	0,0060	0,0087	0,016
Timus	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Štitnjača	0,0024	0,0031	0,0050	0,0084	0,015
Maternica	0,0060	0,0073	0,011	0,014	0,023
Ostalo tkivo	0,0025	0,0031	0,0048	0,0073	0,013
Učinkovita doza (mSv/MBq)	0,0042	0,0054	0,0077	0,011	0,019

Učinkovita doza koja proizlazi iz intravenske primjene 400 MBq natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) kod odrasle osobe težine 70 kg iznosi oko 5,2 mSv.

Nakon premedikacije bolesnika agensom za blokiranje i primjene 400 MBq natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) kod odrasle osobe tjelesne težine 70 kg, učinkovita doza je 1,7 mSv.

Doza zračenja koju apsorbira očna leća nakon primjene natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) za scintigrafiju suznog kanala procjenjuje se na 0,038 mGy/MBq. Ovaj rezultat je ekvivalent učinkovite doze manji od 0,01 mSv za primijenjenu aktivnost od 4 MBq.

Navedena izloženost zračenju primjenjiva je samo ako svi organi koji nakupljaju natrijev pertehnetat (^{99m}Tc) funkcioniraju normalno. Hiper/hipofunkcija (npr. štitnjače, želučane sluznice ili bubrega) i prošireni procesi s oštećenjem krvno-moždane barijere ili poremećaji bubrežne eliminacije mogu rezultirati u promjenama izloženosti zračenju, a lokalno čak i jakim povećanjem.

Izloženost vanjskom zračenju

	^{99}Mo - ^{99m}Tc stopa doziranja na površini generatora ($\mu\text{Sv/h.GBq}$)	^{99}Mo - ^{99m}Tc stopa doziranja na udaljenosti od 1 m od generatora ($\mu\text{Sv/h.GBq}$)
Zaštita s 41 mm olova	16	0,3

Površinska stopa doziranja i akumulirano doziranje ovise o mnogim čimbenicima. Općenito, mjerenje zračenja na okoliš i tijekom rada od velikog su značaja i mora se prakticirati.

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMAKA

Eluiranje generatorom mora se izvoditi u prostorijama koje su u skladu s nacionalnim propisima o sigurnosti uporabe radioaktivnih lijekova.

Eluirana otopina je bistra i bezbojna otopina natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc), s pH između 4,5 i 7,5 i radiokemijskom čistoćom jednakom ili većom od 95%.

Kada se otopina natrijevog pertehnetata (^{99m}Tc) koristi za označavanje kompleta, pogledajte uputu o lijeku dotičnog kompleta.

Način pripreme

Prije svakog eluiranja dezinficirajte čep bočica s elucijom.

Upozorenje:

Nemojte koristiti etanol ili etileter za dezinfekciju čepa bočice za eluiranje jer to može ometati proces eluiranja.

Tijekom transporta, sterilnost igle za eluiranje osigurava se poklopcem.

Zaštitite iglu za eluiranje od moguće bakterijske kontaminacije stavljanjem zaštitne bočice na iglu između dva eluiranja.

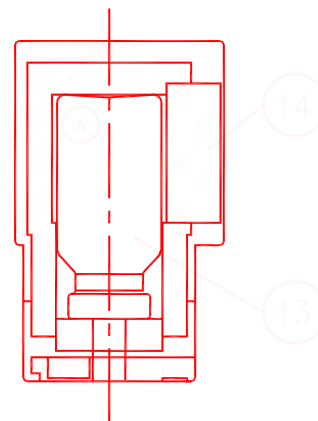
Pridržavajte se sljedećih redoslijeda kako biste dobili zadovoljavajuće rezultate:

Prvo eluiranje:

Kada prvi put koristite generator, OTVORITE sigurnosni ventil (10) u položaj **UKLJUČENO („ON“)** PRIJE povezivanja bočice za eluiranje. Nikada ne zatvarajte sigurnosni ventil između dva eluiranja. Zatvorite sigurnosni ventil samo u trenutku odlaganja generatora.

Za eluiranje generatorom, zamijenite poklopac ili zaštitnu bočicu spremnikom za eluiranje (A) koji sadrži bočicu za vakuumsko eluiranje (označenu s "TC-ELU") koja odgovara željenom volumenu eluiranja (13).

Eluiranje se može promatrati kroz prozor od olovnog stakla (14) spremnika (A). Pričekajte dvije minute kako biste osigurali potpuno ispiranje.



Prije uporabe provjerite bistrinu eluata i bacite ga ako otopina nije bistra.

Nakon eluiranja, odmah zamijenite zaštitnu bočicu kako biste održali sterilnost igle.

Volumeni elucije:

Teknis je generator dizajniran da eluira svu dostupnu aktivnost tehnecija-99m u volumenu od 5 mL. Frakcionirane elucije su stoga nepotrebne. Međutim, može se izvršiti eluiranje na veće volumene: 10 mL ili 15 mL.

Mogućnosti korištenja:

Aktivnost navedena na naljepnici generatora izražena je u tehneciju-99m dostupnom na datum kalibracije (12:00 SEV).

Dostupna aktivnost tehnecija-99m ovisi o:

- aktivnosti molibdena-99 u vrijeme eluiranja;
- vremenu od posljednjeg eluiranja.

Kontrola kvalitete

Radioaktivnost i proboj molibdena-99 moraju se provjeriti prije primjene.

Test proboja molibdena (^{99}Mo) može se izvesti prema Ph. Eur. ili bilo kojim drugim validiranim metodama koje mogu odrediti sadržaj molibdena (^{99}Mo) ispod 0,1 posto ukupne radioaktivnosti na datum i sat primjene.

Masa tehnecija ($^{99\text{m}}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$) prisutna u eluatu:

Molibden-99 se pretvara u tehnecij-99m (87,6% raspada molibdena-99) i tehnecij-99 (12,4% raspada molibdena-99). Ukupna masa tehnecija ($(^{99\text{m}}\text{Tc}) + (^{99}\text{Tc})$) izražena u mikrogramima tehnecija prisutnog u eluatu može se izračunati prema sljedećoj pojednostavljenoj formuli:

$$M(\mu\text{g}) = \frac{\text{Aktivnost tehnecija-99m eluata} \times k}{F}$$

$$k = 5.161 \cdot 10^{-3} \text{ (aktivnost izražena u GBq)}$$

F je omjer između broja atoma tehnecija-99m ($N_{99\text{m}}$) i ukupnog broja atoma tehnecija (N_t):

$$F = \frac{N_{99\text{m}}}{N_t}$$

Vrijednosti ovog omjera (F) kao funkcije intervala između dva eluiranja prikazane su u sljedećoj tablici:

Sati	Dani						
	0	1	2	3	4	5	6
0	-	0,277	0,131	0,076	0,0498	0,0344	0,0246
3	0,727	0,248	0,121	0,072	0,0474	0,0329	0,0236
6	0,619	0,223	0,113	0,068	0,0452	0,0315	0,0227
9	0,531	0,202	0,105	0,064	0,0431	0,0302	0,0218
12	0,459	0,184	0,098	0,061	0,0411	0,0290	0,0210
15	0,400	0,168	0,092	0,058	0,0393	0,0278	0,0202
18	0,352	0,154	0,086	0,055	0,0375	0,0266	0,0194
21	0,311	0,141	0,081	0,052	0,0359	0,0256	0,0187

Primjeri:

Tehnecij-99m iz generatora je eluiran u 5 mL; izmjerena aktivnost je 10 GBq; prethodno eluiranje je obavljeno 27 sati ranije.

Masa tehnečija je:

$$M(\mu\text{g}) = \frac{10 \times 5.161.10^{-3}}{0,248} = 0,208 \mu\text{g}$$

odnosno: 0,042 $\mu\text{g/mL}$

Tehnecij-99m iz generatora eluira se 4 dana nakon pripreme (što odgovara prvom eluiranju). Za aktivnost od 10 GBq eluiranih u 5 mL, masa tehnečija je:

$$M(\mu\text{g}) = \frac{10 \times 5.161.10^{-3}}{0,0498} = 1,036 \mu\text{g}$$

odnosno: 0,207 $\mu\text{g/mL}$, tj. pet puta više tehnečija nego u prethodnom primjeru. Iako mala, ova količina tehnečija može utjecati na prinos označavanja nekih spojeva.

Prvi eluat dobiven iz ovog generatora može se normalno koristiti, osim ako nije drugačije navedeno. Eluati eluirani čak i kasnije od 24 sata od posljednjeg eluiranja mogu se koristiti za označavanje kompleta, osim ako to nije isključeno specifikacijama relevantnog sažetka opisa svojstava lijeka tog kompleta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.