

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Tekcis, 2-50 GBq, radionuklidni generator

INN: natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) injekcija proizvodi se pomoću generatora ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$). Tehnecijum (^{99m}Tc) se raspada uz emisiju gama zračenja prosečne energije od 140 keV i vremenom poluraspada od 6,01 sati na tehnećijum (^{99}Tc) koji se može smatrati kvazi stabilnim u pogledu svog dugotrajnog vremena poluraspada od $2,13 \times 10^5$ godina.

Radionuklidni generator koji sadrži matični izotop ^{99}Mo , adsorbovan na hromatografskoj koloni, isporučuje natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) u obliku sterilnog rastvora za injekciju.

^{99}Mo na hromatografskoj koloni je u ravnoteži sa potomkom izotopom ^{99m}Tc . Generatori su snabdeveni sledećim količinama aktivnosti ^{99}Mo , u referentnom vremenu aktivnosti, koji isporučuju sledeće količine tehnećijuma (^{99m}Tc):

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

Tehnecijum (^{99m}Tc) količine dostupne u pojedinačnoj eluciji zavise od stvarnog prinosa vrste generatora koji se koristi, a koji deklariše proizvođač, a odobrava nacionalno nadležno telo.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan mililitar rastvora natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) sadrži 3,6 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Radionuklidni generator.

Eluirani rastvor je bistar i bezbojni rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc), sa pH vrednošću između 4,5 i 7,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lek se koristi isključivo u dijagnostičke svrhe.

Eluat iz radionuklidnog generatora (injekcija natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) je indikovana za:

- Obeležavanje različitih kitova za pripremu radiofarmaceutika, koji su razvijeni i odobreni za radioobeležavanje takvim rastvorom.
- Scintigrafija štitaste žlezde: direktno snimanje i merenje preuzimanja od strane štitaste žlezde u cilju dobijanja informacija o veličini, položaju, kao i funkciji i prisustvu čvorića (nodula) u slučaju bolesti štitaste žlezde.
- Scintigrafija pljuvačnih žlezda: dijagnoza hroničnog sialoadenitisa (tj. Sjogrenov sindrom), kao i procena funkcije pljuvačnih žlezda i otvorenosti kanala kod poremećaja pljuvačnih žlezda i praćenje odgovora na terapijske intervencije (naročito na terapiju radiojodom).
- Lociranje ektopične gastrične sluzokože (Mekelov divertikulum).
- Scintigrafija suznog kanala radi procene funkcionalnih poremećaja lakrimacije i praćenja odgovora na terapijske intervencije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Ukoliko se natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) primenjuje intravenski, aktivnosti mogu varirati u zavisnosti od potrebnih kliničkih informacija i korišćene opreme. Primena aktivnosti većih od lokalnih dijagnostičkih referentnih nivoa (engl. *diagnostic reference level*, DRL) mora da bude opravdana.

Preporučene su sledeće doze:

Odrasli (70 kg) i starija populacija:

- Scintigrafija štitaste žlezde: 20-80 MBq.
- Scintigrafija pljuvačnih žlezda: 30 do 150 MBq za statičku scintigrafiju pa do 370 MBq za dinamsku scintigrafiju.
- Scintigrafija Mekelovog divertikuluma: 300-400 MBq.
- Scintigrafija suznog kanala: 2-4 MBq po oku.

Oštećenje funkcije bubrega

Mora se pažljivo razmotriti aktivnost koja će se primeniti, jer je kod ovih pacijenata moguća povećana izloženost zračenju.

Pedijatrijska populacija

Mora se pažljivo razmotriti upotreba kod dece i adolescenata, na osnovu kliničkih potreba i procene odnosa koristi i rizika kod te grupe pacijenata.

Aktivnost koja se primenjuje kod dece i adolescenata mora biti podešena i preračunata prema uputstvima sa karte za pedijatrijsko doziranje Evropskog udruženja za nuklearnu medicinu (engl. *European Association of Nuclear Medicine*, EANM); aktivnost koja se primenjuje na deci i adolescentima može se preračunati tako što se osnovna aktivnost (u svrhe računanja) množi sa korekcionim faktorom datim u tabeli u nastavku (videti Tabelu 1).

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

Scintigrafija štitaste žlezde

Primenjena aktivnost [MBq] = 5,6 MBq x korekcionni faktor (Tabela 1).
Najmanja aktivnost koja je potrebna za postizanje slika zadovoljavajućeg kvaliteta je 10 MBq.

Identifikacija/lociranje ektopične gastrične sluzokože

Primenjena aktivnost [MBq] = 10,5 MBq x korekcionni faktor (Tabela 1).
Najmanja aktivnost koja je potrebna za postizanje slika zadovoljavajućeg kvaliteta je 20 MBq.

Tabela 1: Korekcionni faktori koji zavise od telesne mase kod pedijatrijske populacije (za scintigrafiju štitaste žlezde i identifikaciju/ lociranje ektopične gastrične sluzokože) u skladu sa smernicama EANM iz maja 2008

Faktor telesne mase	Faktor telesne mase	Faktor telesne mase
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 pljuvačnih žlezda

Pedijatrijska radna grupa Evropskog udruženja za nuklearnu medicinu EANM (1990) preporučuje da se aktivnost koja se primenjuje deci preračuna prema telesnoj masi u skladu sa donjom tabelom (videti Tabelu 2), sa minimalnom dozom od 10 MBq kako bi se dobile slike zadovoljavajućeg kvaliteta.

Tabela 2: Korekcionni faktori koji zavise od telesne mase kod pedijatrijske populacije (za scintigrafiju štitaste žlezde) u skladu sa smernicama EANM iz 1990:

Faktor telesne mase	Faktor telesne mase	Faktor telesne mase
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 suznog kanala

Preporučene aktivnosti se primenjuju kako kod odraslih tako i kod dece.

Način primene

Za intravensku ili okularnu upotrebu.

Za višestruku upotrebu.

Za uputstva o *ex tempore* pripremi leka pre primene, videti odeljak 12.

Za pripremu pacijenta, videti odeljak 4.4.

U scintigrafiji štitaste i pljuvačnih žlezda i identifikaciji/lociranju ektopične gastrične sluzokože, rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) se primenjuje putem intravenske injekcije.

U scintigrafiji suznog kanala, kapi se ukapavaju u svako oko (okularna upotreba).

Akvizicija snimaka

Scintigrafija štitaste žlezde: 20 minuta nakon intravenske injekcije.

Scintigrafija pljuvačnih žlezda: odmah nakon intravenske injekcije i u pravilnim intervalima tokom 15 minuta.

Identifikacija/lociranje ektopične gastrične sluzokože (Mekelov divertikulum): odmah nakon intravenske injekcije i u pravilnim intervalima tokom 30 minuta.

Scintigrafija suznog kanala: dinamički snimci se dobijaju u roku od 2 minuta nakon ukapavanja i praćeni su statičkim snimcima, dobijenim u pravilnim intervalima u toku 20 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Potencijalna preosetljivost ili anafilaktičke reakcije

Primena leka mora se obustaviti odmah ukoliko dođe do preosetljivosti ili anafilaktičkih reakcija i započeti intravenska terapija, ukoliko je to neophodno. Da bi se omogućilo brzo delovanje u hitnim slučajevima, uvek moraju biti dostupni neophodni lekovi i oprema kao što su endotrahealni tubus i respirator.

Opravdanost odnosa korist/rizik za pacijenta

Za svakog pacijenta, izlaganje zračenju mora da bude opravdano očekivanom koristi. Primenjena aktivnost u svakom slučaju treba da bude najmanja moguća kojom se postižu potrebne dijagnostičke informacije.

Oštećenje funkcije bubrega

Pažljivo razmatranje odnosa korist/rizik kod ovih pacijenata neophodno je jer postoji mogućnost povećanog izlaganja zračenju.

Pedijatrijska populacija

Za uputstva o upotrebi kod pedijatrijske populacije, videti odeljak 4.2.

Potrebno je pažljivo razmotriti indikaciju za primenu jer je efektivna doza po MBq veća nego kod odraslih (videti odeljak 11).

Blokada funkcije štitaste žlezde je od posebne važnosti u populaciji pedijatrijskih pacijenata, osim kod scintigrafije štitaste žlezde.

Priprema pacijenta

Premedikacija pacijenata lekovima koji blokiraju funkciju štitaste žlezde može biti neophodna za određene indikacije.

Pacijent treba da bude dobro hidriran pre početka ispitivanja i podstaknut da mokri što je češće moguće u prvim satima nakon pregleda kako bi se smanjilo zračenje.

Kako bi se izbegli lažni pozitivni rezultati ili na minimum svelo zračenje smanjenjem akumulacije pertehnetata u štitastoj žlezdi i pljuvačnim žlezdama, potrebno je dati sredstvo za blokiranje funkcije štitaste žlezde pre scintigrafije suznih kanala ili scintigrafije Mekelovog divertikuluma. Nasuprot tome, sredstvo za blokiranje funkcije štitaste žlezde NE sme se koristiti pre scintigrafije štitne žlezde, paratireoidnih žlezda ili pljuvačnih žlezda.

Pre primene rastvora natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) za scintigrafiju Mekelovog divertikuluma, pacijentu mora da bude prazan stomak 3 do 4 sata pre pregleda, kako bi se smanjila peristaltika creva.

Nakon *in vivo* obeležavanja eritrocita upotrebom kalaj(II) jona za smanjenje natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc), kompleks ^{99m}Tc se primarno ugrađuje u eritrocite, stoga bi scintigrafiju Mekelovog divertikuluma trebalo sprovesti pre ili nekoliko dana nakon *in vivo* obeležavanja eritrocita.

Posle postupka

U prvih 12 sati potrebno je ograničiti bliski kontakt sa decom i trudnicama.

Posebna upozorenja

Rastvor za injekciju natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) sadrži 3,6 mg/mL natrijuma.

U zavisnosti od vremena primene injekcije, sadržaj natrijuma koji je dat pacijentu može u nekim slučajevima biti i veći od 1 mmol (23 mg). Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenta koji su na dijeti sa malim unosom natrijuma.

Kada se rastvor natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) koristi za obeležavanje kita, kod određivanja ukupnog sadržaja natrijuma mora se uzeti u obzir natrijum iz eluata i natrijum iz kita. Videti uputstvo u pakovanju kita.

Kod scintigrafije pljuvačne žlezde očekivana specifičnost metode je manja nego kod sijalografije magnetnom rezonancom.

Za mere opreza u odnosu na životnu sredinu videti u odeljku 6.6.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Atropin, izoprenalin i analgetici mogu izazvati usporeno pražnjenje želuca i time izazvati preraspodelu (^{99m}Tc) pertehnetata u snimanju abdomena.

Primenu laksativa treba obustaviti pošto oni iritiraju gastrointestinalni trakt. Studije sa kontrastom (npr. barijumom) i pregled gornjeg dela gastrointestinalnog trakta treba izbegavati u roku od 48 sati pre primene pertehnetata (^{99m}Tc) za scintigrafiju Mekelovog divertikuluma.

Poznato je da mnogi farmakološki lekovi menjaju preuzimanje od strane štitaste žlezde:

- antitireoidni lekovi (npr. karbimazol ili ostali derivati imidazola, kao što je propiltiouracil), salicilati, kortikosteroidi, natrijum-nitroprusid, natrijum-sulfobromoftalein, pehlorat ne treba da se koriste nedelju dana pre scintigrafije štitaste žlezde;
- fenilbutazon i ekspektoranse treba ukinuti tokom 2 nedelje;
- prirodne ili sintetske preparate tireoidne žlezde (npr. natrijum-tiroksin, natrijum-liotironin, ekstrakt štitaste žlezde) treba obustaviti tokom 2-3 nedelje;
- amjodaron, benzodiazepine, litijum treba obustaviti tokom 4 nedelje;
- jedna kontrastna sredstva ne treba primenjivati tokom 1-2 meseca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Kada se planira primena radiofarmaceutika kod žena u reproduktivnom periodu, važno je odrediti da li je žena trudna ili ne. Svaka žena kojoj izostane menstruacija, smatraće se trudnom dok se ne dokaže drugačije. Ukoliko postoji sumnja na njenu eventualnu trudnoću (ukoliko je ženi izostala menstruacija, veoma neredovan ciklus, itd.), pacijentkinji treba ponuditi alternativne tehnike koje ne uključuju izlaganje jonizujućem zračenju (ukoliko takve postoje).

Trudnoća

Primena pertehnetata (^{99m}Tc) ženama za koje se zna da su trudne treba biti opravdano medicinskim potrebama i pozitivnom pojedinačnom individualnom procenom rizika po majku i po fetus. Treba uzeti u obzir alternativne dijagnostičke modalitete bez zračenja.

Pokazano je da ^{99m}Tc (u obliku slobodnog pertehnetata) prolazi kroz placentnu barijeru.

Dojenje

Pre primene radiofarmaceutika kod majke koja doji, treba razmotriti mogućnost odlaganja primene radionuklida dok majka ne prestane da doji, kao i koji je najpogodniji izbor radiofarmaceutika, imajući u vidu izlučivanje aktivnosti u majčino mleko. Ukoliko se ipak smatra da je primena neophodna, dojenje treba prekinuti tokom 12 sati posle primene, a izmuženo mleko treba baciti.

Tokom ovog perioda treba ograničiti blizak kontakt sa odojčecom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Informacije o neželjenim reakcijama dobijene su na osnovu spontanijh prijava. Vrste prijavljenih reakcija su anafilaktoidne reakcije, vegetativne reakcije, kao i različite vrste reakcija na mestu primene injekcije. Natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) dobijen iz leka Tekcis, radionuklidni generator koristi se za radioaktivno obeležavanje različitih jedinjenja. Ovi lekovi uglavnom imaju veći potencijal za neželjene reakcije od ^{99m}Tc , pa su zbog toga prijavljene neželjene reakcije više povezane sa jedinjenjima koja se obeležavaju nego sa ^{99m}Tc . Moguće vrste neželjenih reakcija posle intravenske primene farmaceutskih preparata obeleženih pomoću ^{99m}Tc zavisice od specifičnog jedinjenja koje se koristi. Te informacije mogu se naći u Sažetku karakteristika leka kita koji se koristi za pripremu radiofarmaceutika.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih dejstava definisana je na sledeći način:

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema

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

Poremećaji nervnog sistema

Nepoznata učestalost*: Vazovagalne reakcije (npr. sinkopa, tahikardija, bradikardija, vrtoglavica, glavobolja, zamućen vid, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine).

Gastrointestinalni poremećaji

Nepoznata učestalost*: Povraćanje, mučnina, dijareja.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Nepoznata učestalost*: reakcije na mestu primene injekcije usled ektravazacije (npr. celulitis, bol, eritem, oticanje).

* Neželjene reakcije koje proizilaze iz spontanog prijavljivanja

Izloženost jonizujućem zračenju je povezano sa indukcijom kancera i mogućnošću za razvoj naslednih defekata. Kako je efektivna doza 5,2 mSv kada se primenjuje maksimalna preporučena aktivnost od 400 MBq, mala je verovatnoća da se ovakve neželjene reakcije mogu očekivati.

Opis odabranih neželjenih reakcije

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

Anafilaktične reakcije su prijavljene posle intravenske injekcije natrijum-pertehtetata (^{99m}Tc) i obuhvataju različite simptome na koži ili respiratornom sistemu, kao na primer iritaciju kože, edem ili dispneu.

Vegetativne reakcije (nervni sistem i gastrointestinalni poremećaji)

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi teških vegetativnih reakcija, međutim, većina prijavljenih vegetativnih reakcija obuhvata gastrointestinalne reakcije kao što su mučnina ili povraćanje. Ostali izveštaji obuhvataju vazovagalne reakcije, kao na primer glavobolju ili vrtoglavicu. Vegetativne reakcije se pripisuju pre okruženju u kome se obavlja snimanje a ne samom tehnecijumu (^{99m}Tc), posebno kod anksioznih pacijenata.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Drugi izveštaji opisuju lokalne reakcije na mestu primene injekcije. Takve reakcije vezane su za ektravazaciju radioaktivnog materijala prilikom primene injekcije i kreću se u opsegu od lokalnog oticanja² do celulitisa. U zavisnosti od primenjene radioaktivnosti i obeleženog jedinjenja, obimna ektravazacija može da zahteva hirurško lečenje.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju primene prevelike doze zračenja sa natrijum-pertehnetatom (^{99m}Tc), resorbovanu dozu treba smanjiti, gde je to moguće, povećanjem eliminacije radionuklida iz organizma defekacijom, forsiranom diurezom i čestim pražnjenjem bešike.

Preuzimanje od strane štitaste žlezde, pljuvačnih žlezda i sluzokože želuca može se značajno smanjiti kada se natrijum ili kalijum-perhlorat daje odmah nakon slučajno primenjene velike doze natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Radiofarmaceutici za dijagnostiku; različiti radiofarmaceutici za dijagnostiku štitaste žlezde

ATC šifra: V09FX01

Farmakološka aktivnost nije zapažena u okviru doza koje se primenjuju u dijagnostičke svrhe.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Jon pertehnetata ima sličnu biološku distribuciju kao jodidni i perhloratni joni, koji se privremeno nakupljaju u pljuvačnim žlezdama, horioidnom pleksusu, želucu (sluzokoža želuca) i u štitastoj žlezdi, iz kojih se eliminišu nepromenjeni. Jon pertehnetata takođe ima sklonost da se nakuplja u dobro prokrvljenim oblastima ili oblastima sa abnormalnom vaskularnom propustljivošću, pogotovo kada premedikacija blokirajućim agensima inhibira preuzimanje u žlezdane strukture. Kada je krvno-moždana barijera intaktna, natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) ne prolazi u moždano tkivo.

Preuzimanje u organe

U krvi je 70-80% natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) primenjenog intravenskom injekcijom vezano za proteine, prvenstveno za albumine na nespecifičan način. Nevezana frakcija (20-30%) se privremeno nagomilava u štitastoj žlezdi i pljuvačnim žlezdama, želucu i u sluzokoži nosa, kao i u pleksusu horioideusa.

Natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) se za razliku od joda, ne koristi ni za sintezu hormona štitaste žlezde (organifikaciju), niti se resorbuje u tankom crevu. U štitastoj žlezdi maksimalno nakupljanje, zavisno od funkcionalnog stanja i saturacije jodom (kod eutireoze približno 0,3-3%, kod hipertireoze i nedostatka joda do 25%) se postiže za oko 20 min nakon injekcije, a zatim ponovo brzo opada. Ovo se takođe odnosi na parijetalne ćelije sluzokože želuca i acinarne ćelije pljuvačnih žlezda.

Za razliku od štitaste žlezde koja oslobađa natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) u krvotok, pljuvačne žlezde i želudac izlučuju natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) u pljuvačku, odnosno želudačni sok. Nagomilavanje u pljuvačnim žlezdama je reda veličine 0,5% od primenjene aktivnosti, a maksimum se postiže posle oko 20 minuta. Jedan sat posle injekcije, koncentracija u pljuvački je oko 10-30 puta veća nego u plazmi. Izlučivanje može da ubrza limunov sok ili stimulacija parasimpatičkog nervnog sistema, a resorpciju smanjuje perhlorat.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije iz plazme je oko 3 sata. Natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) se ne metaboliše u organizmu. Jedan deo se veoma brzo eliminiše putem bubrega, a ostatak sporije putem fecesa, pljuvačke i suza. Izlučivanje tokom prvih 24 sata nakon primene je uglavnom putem urina (oko 25%) dok se ekskrecija putem fecesa odvija u narednih 48 sati. Približno 50% primenjene aktivnosti se izlučuje u prvih 50 sati. Kada je selektivna resorpcija pertehnetata (^{99m}Tc) u žlezdanim strukturama inhibirana premedikacijom sredstvima za blokiranje, izlučivanje se obavlja istim putevima samo je renalni klirens veći.

Gorenavedeni podaci nisu validni kada se natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) koristi za obeležavanje drugih radiofarmaceutika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema informacija o akutnoj, subakutnoj i hroničnoj toksičnosti, ni pojedinačne niti ponovljene primene doze. Količina natrijum-pertehetata (^{99m}Tc) primenjena tokom kliničkih dijagnostičkih postupaka je veoma mala i, osim alergijskih reakcija, druge neželjene reakcije nisu prijavljene.

Ovaj lek nije namenjen za redovnu, kontinuiranu upotrebu.

Nisu sprovedene studije mutagenosti ni dugotrajne studije karcinogenosti.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivan je transfer kroz placentu ^{99m}Tc posle primene natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) na miševima. Nađeno je da skotni uterus sadrži čak 60% ubrizganog ^{99m}Tc kada se ne primenjuje premedikacija perhloratom. Ispitivanja sprovedena kod skotnih miševa u toku gestacije, gestacije i laktacije i same laktacije pokazale su promene na potomstvu koje su obuhvatale smanjenje telesne mase, gubitak dlake i sterilitet.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Kolona:
aluminijum(III)-oksid.
- Kesa sa rastvorom za eluiranje:
natrijum-hlorid, natrijum-nitrat, voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 12.

6.3. Rok upotrebe

Generator: 21 dan od datuma proizvodnje.

Datum kalibracije i rok upotrebe navedeni su na nalepnici.

Rok upotrebe natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) eluata: 10 sati nakon eluiranja, sa najviše 10 izvlačenja eluata.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Bočice za eluat: 24 meseca.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Generator: ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Eluat: uslovi čuvanja posle eluciranja, videti odeljak 6.3.

Vakumirane bočice: ne čuvati na temperaturi većoj od 25 °C.

Čuvanje radiofarmaceutika treba da bude u skladu sa nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

- mekanu polipropilensku kesu zapremine 250 mL koja sadrži eluirani rastvor (1). Povezana je iglom od nerđajućeg čelika (2) sa vrhom hromatografske kolone;
- staklena hromatografska kolona (3) zatvorena na oba kraja pomoću silikonskih zatvarača ispunjenih sinterovanim čepovima od nerđajućeg čelika (4). Ova kolona sadrži aluminijum na koji se adsorbuje molibden-99.
- izlaznu iglu (5) povezanu sa dnom kolone, dok se drugi kraj igle (6) može povezati sa bočicom za eluiranje radi eluiranja kolone ili zaštitnom bočicom (STE-ELU) za održavanje sterilnosti između dve elucije.

Aluminijumska kolona i igla su zaštićeni cilindrično-konusnim olovom ili zaštitom od volframa (7). Generatori do 25 GBq tehnecijuma (^{99m}Tc) su zaštićeni zaštitom od olova a generatori od 50 GBq zaštićeni su zaštitom od volframa.

Ceo sistem je postavljen u plastificirani plastični paralelepipedni oklop (23 x 21 x 14 cm) (8-9).

Igla za eluiranje izlazi iz gornjeg dela plastičnog štita, zaštićena transportnom kapom ili zaštitnom bočicom (STE-ELU).

Sigurnosni ventil (10), zatvoren tokom transporta, nalazi se pored igle za eluciranje.

Dodatna oprema isporučena sa generatorom:

- kesa od 7 sterilnih, apirogenih, parcijalno vakumiranih elucionih bočica (TC-ELU-5) (11) koje omogućavaju eluiranje od 5 mL do 6 mL.
- sterilna zaštitna bočica za iglu za zaštitu od igala (STE-ELU).
Svaka eluciona bočica ili zaštitna bočica je zapremine 15 mL, bezbojna, tipa I Ph.Eur. staklena bočica zatvorena gumenim zatvaračem i zapečaćena aluminijumskim poklopcem.
- Kontejner za eluiranje (12) je isporučen sa prvom pošiljkom.

Ostala postojeća oprema:

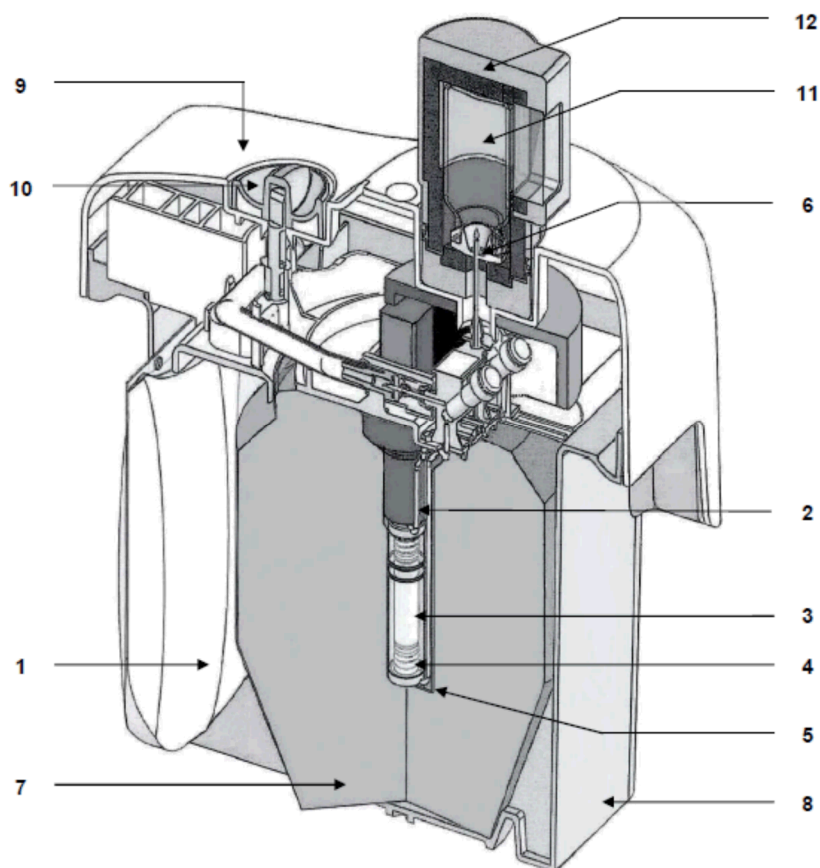
- kit sadrži 7 bočica od 15 mL:
 - parcijalne vakuum bočice koje omogućuju eluiranje od 5 do 6 mL;
 - parcijalne vakuum bočice koje omogućuju eluiranje od 9 do 11 mL;
 - vakuum bočice koje omogućuju eluiranje od 14 do 16 mL.
- dodatni olovni oklopi za Tekcis generator: PROTECT ELU.

Veličina pakovanja:

^{99m}Tc aktivnost (najveća eluabilna aktivnost na datum kalibracije, u 12	2	4	6	8	10	12	16	20	25	50	GBq
---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	-----

sati po srednje evropskom vremenu)											
⁹⁹ Mo aktivnost (na datum kalibracije, u 12 sati po srednje evropskom vremenu)	2,5	5	7	9,5	12	14,5	19	24	30	60	GBq

Dijagram Tekcis generator u elucionom modalitetu



- 1 – kesa koja sadrži rastvor za eluiranje
- 2 – igla za povezivanje
- 3 – staklena hromatografska kolona
- 4 – silikonski zapušači sa sinterima od čelika
- 5 – izlazna igla od nerđajućeg čelika
- 6 – igla za eluiranje
- 7 – cilindro-konusni omotač od olova ili volframa
- 8 – donji plastični omotač
- 9 – gornji plastični omotač
- 10 – sigurnosni ventil
- 11 – bočica za eluiranje
- 12 – zaštitni kontejner za eluiranje

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju i druga uputstva za rukovanje lekom

Opšta upozorenja

Radiofarmaceutske lekove treba da primaju, koriste i primenjuju samo ovlašćena lica u određenim kliničkim ustanovama. Prijem, skladištenje, korišćenje, prenošenje i odlaganje podležu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnih ovlašćenih institucija.

Radiofarmaceutike treba pripremati na način koji zadovoljava bezbednost od zračenja i zahteve farmaceutskog kvaliteta. Treba preduzeti odgovarajuće aseptične mere opreza.

Ako u bilo kom trenutku integritet generatora ili bočice sa eluiranim rastvorom bude narušen, ne treba da se koristi.

Postupci primene treba da se sprovode na način da se rizik od kontaminacije leka i zračenja operatera svedu na minimum. Adekvatna zaštita od zračenja je obavezna.

Primena radiofarmaceutika stvara opasnost za druge osobe od spoljašnjeg zračenja ili kontaminacije od prosute mokraće, povraćanja itd. Stoga se moraju preduzeti mere zaštite od zračenja u skladu sa nacionalnim propisima.

Preostala aktivnost generatora mora biti procenjena pre odlaganja.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE „VINČA” - INSTITUT OD NACIONALNOG ZNAČAJA
ZA REPUBLIKU SRBIJU, UNIVERZITET U BEOGRADU
Mike Petrovića Alasa 12-14, Beograd, Vinča

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 001702139 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 31.03.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.04.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2025.

11. DOZIMETRIJA

Dolenavedeni podaci potiču iz ICRP 80 (engl. *International Commission of Radiological Protection*) i izračunati su u skladu sa sledećim pretpostavkama:

(I) Bez premedikacije blokirajućim agensom:

Organ	Resorbovana doza po jedinici primenjene aktivnosti (mGy/MBq)

	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlezde	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Zid bešike	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
Dojke	0,0018	0,0023	0,0034	0,0056	0,011
Žučna kesa	0,0074	0,0099	0,016	0,023	0,035
Gastrointestinalni trakt					
- Zid želuca	0,026	0,034	0,048	0,078	0,16
- Tanko crevo	0,016	0,020	0,031	0,047	0,082
- Kolon	0,042	0,054	0,088	0,14	0,27
- Zid ascendentnog kolona	0,057	0,073	0,12	0,20	0,38
- Zid descendentnog kolona	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
Pankreas	0,0056	0,0073	0,011	0,016	0,027
Crvena koštana srž	0,0036	0,0045	0,0066	0,0090	0,015
Pljuvačne žlezde	0,0093	0,012	0,017	0,024	0,039
Koža	0,0018	0,0022	0,0035	0,0056	0,010
Slezina	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
Štitasta žlezda	0,022	0,036	0,055	0,12	0,22
Materica	0,0081	0,010	0,015	0,022	0,037
Ostala tkiva	0,0035	0,0043	0,0064	0,0096	0,017
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,042	0,079

(II) Sa premedikacijom blokirajućim agensom:

Organ	Resorbovana doza po jedinici primenjene aktivnosti (mGy/MBq) kada je primenjen blokirajući agens				
	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlezde	0,0029	0,0037	0,0056	0,0086	0,016
Zid bešike	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
Dojke	0,0017	0,0022	0,0032	0,0052	0,010
Žučna kesa	0,0030	0,0042	0,0070	0,010	0,013
Gastrointestinalni trakt					
- Zid želuca	0,0027	0,0036	0,0059	0,0086	0,015
- Tanko crevo	0,0035	0,0044	0,0067	0,010	0,018
- Kolon	0,0036	0,0048	0,0071	0,010	0,018

- Zid ascendentnog kolona	0,0032	0,0043	0,0064	0,010	0,017
- Zid descendentnog kolona	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
Pankreas	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
Slezina	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
Štitasta žlezda	0,0024	0,0031	0,0050	0,0084	0,015
Materica	0,0060	0,0073	0,011	0,014	0,023
Ostala tkiva	0,0025	0,0031	0,0048	0,0073	0,013
Efektivna doza (mSv/MBq)	0,0042	0,0054	0,0077	0,011	0,019

Efektivna doza koja je posledica intravenske primene 400 MBq natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) kod odrasle osobe mase 70 kg je oko 5,2 mSv.

Nakon premedikacije pacijenta blokirajućim agensom i primene 400 MBq natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) kod odrasle osobe mase 70 kg efektivna doza iznosi 1,7 mSv.

Procenjeno je da doza zračenja resorbovana od strane sočiva oka nakon primene natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) za scintigrafiju suznog kanala iznosi 0,038 mGy/MBq. To dovodi do efektivne doze ekvivalentne ili manje od 0,01 mSv za primenjenu aktivnost od 4 MBq.

Specifična izloženost zračenju je primenjiva samo ako svi organi koji akumuliraju natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) funkcionišu normalno. Hiper/hipofunkcija (npr. štitaste žlezde, sluzokože želuca ili bubrega) i produženi procesi sa oštećenjem hemato-encefalne barijere ili poremećaji eliminacije putem bubrega, mogu dovesti do promene izloženosti zračenju, a ta povećanja mogu lokalno biti i velika.

Izlaganje spoljašnjem zračenju

	^{99}Mo - ^{99m}Tc stopa doziranja na površini generatora (mikroSv/h.GBq)	^{99}Mo - ^{99m}Tc stopa doziranja na 1 m rastojanja od generatora (mikroSv/h.GBq)
Zaštita sa 41 mm olova	16	0,3

Površinska stopa doze i akumulirana doza zavise od mnogih faktora. Uopšteno, merenja zračenja u okolini i tokom rada su odlučujuća i treba ih praktikovati.

12. INSTRUKCIJE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTSKOG LEKA

Elucija generatorom mora se izvoditi u prostorijama koje su u skladu sa nacionalnim propisima koji se odnose na bezbednost upotrebe radioaktivnih proizvoda.

Eluirani rastvor je bistar i bezbojan rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc), sa pH od 4,5 do 7,5 i radiohemijском čistoćom jednakom ili većom od 95%.

Kada se rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) koristi za obeležavanje kitova, videti uputstva za upotrebu kitova.

Način pripreme

Dezinfikujte zatvarač elucionih bočica pre svake elucije.

Upozorenje

Ne koristiti etanol ni etiletar za dezinfekciju zatvarača bočice za eluciju, jer to može ometati proces elucije.

Tokom transporta, sterilnost igle za eluiranje se obezbeđuje poklopcem.

Zaštitite elucionu iglu od moguće bakterijske kontaminacije tako što ćete između dve elucije preko igle staviti zaštitnu bočicu.

Poštujte sledeći redosled da bi ste postigli zadovoljavajuće rezultate:

Prva elucija:

Kada prvi put koristite generator, OTVORITE sigurnosni ventil (10) u položaj **ON** (UKLJUČIVANJE) PRE povezivanja elucione bočice. Nikada ne zatvarajte sigurnosni ventil između dve elucije. Zatvorite sigurnosni ventil samo u trenutku odlaganja generatora.

Da biste eluirali generator, zamenite poklopac ili zaštitnu bočicu kontejnerom za eluiranje (A) koji sadrži vakuumsku elucionu bočicu (označena sa „TC-ELU”) koja odgovara željenoj zapremini elucije (13).

Elucija se može posmatrati kroz prozor (14) od olovnog stakla kontejnera (A). Sačekajte dva minuta da biste osigurali potpuno eluiranje.

Proverite da li je eluat bistar pre nego što ga upotrebite i bacite ga ukoliko rastvor nije bistar.

Nakon elucije, odmah zamenite zaštitnu bočicu kako biste održali sterilnost igle.

Zapremina elucije

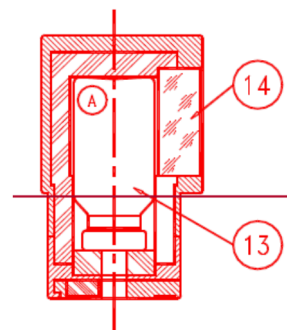
Teknis je generator dizajniran da eluiira svu raspoloživu aktivnost tehnecijuma-99m u zapremini od 5 mL. Frakcionisane elucije su zato nepotrebne. Međutim, eluiranje na veće zapremine može se izvesti: 10 mL ili 15 mL.

Mogućnosti korišćenja

Aktivnost navedena na etiketi generatora izražena je u tehnecijum-99m dostupnom na datum kalibracije (12:00 CET).

Dostupna aktivnost tehnecijuma-99m zavisi od:

- aktivnosti molibdena-99 u vreme elucije;
- vremena od poslednje elucije.



Kontrola kvaliteta

Radioaktivnost i probijanje molibdena-99 moraju se proveriti pre primene.

Test probijanja molibdena (^{99}Mo) se može izvesti ili prema Ph. Eur. ili bilo kojim drugim validiranim metodama sposobnim da odrede sadržaj molibdena (^{99}Mo) ispod 0,1 procenta ukupne radioaktivnosti na datum i sat primene.

Masa tehnećijuma ($^{99\text{m}}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$) prisutnog u eluatu

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

$$M(\text{mikrogram}) = \frac{\text{Tehnećijum-99m aktivnost eluata} \times k}{F}$$

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

F je proporcija broja atoma tehnećijuma-99m ($N_{99\text{m}}$) i ukupnog broja atoma tehnećijuma (N_t):

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

Vrednosti proporcije (F) kao funkcije vremenskog razmaka između dve elucije prikazani su u sledećoj tabeli:

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

Primeri:

Tehnećijum-99m iz generatora eluira se u 5 mL; izmerena aktivnost je 10 GBq; prethodna elucija obavljena je pre 27 sati.

Masa tehnećijuma je:

$$M(\text{mikrogram}) = \frac{10 \times 5.161 \cdot 10^{-3}}{0,248} = 0,208 \text{ mikrograma}$$

odnosno: 0,042 mikrogram/mL

Tehnećijum-99m iz generatora eluira se 4 dana nakon pripreme (u skladu sa prvom elucijom). Za aktivnost od 10 GBq eluiranu u 5 mL, masa tehnećijuma je:

$$M(\text{mikrogram}) = \frac{10 \times 5.161 \cdot 10^{-3}}{0,0498} = 1,036 \text{ mikrograma}$$

odnosno: 0,207 mikrogram/mL, odnosno pet puta više tehnećijuma nego u prethodnom primeru. Iako mala, ova količina tehnećijuma može da utiče na obeležavanje nekih jedinjenja.

Prvi eluat dobijen od ovog generatora može se normalno koristiti, osim ako nije drugačije naznačeno. Eluat čak i eluiran nakon 24 sata od poslednje elucije se može koristiti za obeležavanje kitova, osim ako to nije isključeno u specifikacijama u odgovarajućem SKL-u kita.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.