

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Ultra-TechneKow FM,



radionuklidni generator

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) injekcija proizvodi se pomoću ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generatora. Tehnecijum (^{99m}Tc) se raspada uz emisiju gama zračenja, sa prosječnom energijom 140 keV i vremenom poluraspada od 6,01 sati na tehnecijum (^{99}Tc) koji, u pogledu dužine poluraspada $2,13 \times 10^5$ godina, može da se smatra kvazi stabilnim.

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 s izotopom kćeri ^{99m}Tc . Generatori su snabdjeveni sljedećim količinama aktivnosti ^{99}Mo u referentnom vremenu aktivnosti koje isporučuje sljedeće količine tehnecijuma (^{99m}Tc), pod pretpostavkom da je teoretski postignuto 100% elucije i da je prošlo 24 sata od prethodne elucije i imajući u vidu da je stopa raspada ^{99}Mo oko 87%:

^{99m}Tc aktivnost (najveća eluabilna aktivnost na datum kalibracije, u 6 sati po srednje evropskom vremenu)	1,90	3,81	5,71	7,62	9,53	11,43	15,24	19,05	22,86	22,67	30,48	38,10	GBq
^{99}Mo aktivnost (na datum kalibracije, u 6 sati po srednje evropskom vremenu)	2,15	4,30	6,45	8,60	10,75	12,90	17,20	21,50	25,80	30,10	34,40	43,00	GBq

Količina tehnecijuma (^{99m}Tc) koja se stvori elucijom zavisi od realnog prinosa vrste korišćenog generatora koju je deklarirao proizvođač i odobrio državni nadležni organ.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum.

Jedan mililitar rastvora za injekciju natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) sadrži 3,5 mg natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Radionuklidni generator.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj medicinski proizvod se koristi isključivo u dijagnostičke svrhe.

Eluat iz radionuklidnog generatora (injekcioni rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) Ph. Eur.) je indikovano za:

- obilježavanje različitih kompleta za pripremu radiofarmaceutika, koji su razvijeni i odobreni za radio-obilježavanje takvim rastvorom.
- scintigrafiju štitaste žlijezde: direktno snimanje i mjerenje preuzimanja od strane štitaste žlijezde u cilju dobijanja informacija o veličini, položaju, kao i funkciji i prisustvu čvorića (nodula) kod bolesti štitaste žlijezde.
- scintigrafiju pljuvačnih žlijezda: dijagnoza hroničnog sialoadenitisa (tj. Sjogrenov sindrom), kao i za procjenu funkcije pljuvačnih žlijezda i otvorenosti kanala kod poremećaja pljuvačnih žlijezda i praćenje odgovora na terapijske intervencije (naročito na terapiju radioaktivnim jodom).
- lociranje ektopične gastrične sluzokože (Mekelov divertikulum).
- scintigrafiju suznog kanala: radi procjene funkcionalnih poremećaja lakrimacije i praćenja odgovora na terapijske intervencije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ako se injekcioni rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) primjenjuje intravenski, primijenjena aktivnost može varirati u zavisnosti od potrebnih kliničkih informacija i korišćene opreme. Primjena aktivnosti većih od lokalnih dijagnostičkih referentnih nivoa (engl. diagnostic reference level, DRL) mora da bude opravdana. Preporučene su sljedeće doze:

Odrasli (70 kg) i starija populacija:

- scintigrafija štitaste žlijezde: 20-80 MBq.
- scintigrafija pljuvačnih žlijezda: 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 primijeniti, jer je kod ovih pacijenata moguća povećana izloženost zračenju.

Pedijatrijska populacija

Mora se pažljivo razmotriti upotreba kod djece i adolescenata, na osnovu kliničkih potreba i procjene odnosa koristi i rizika kod ove grupe pacijenata.

Aktivnost koja se primjenjuje kod djece i adolescenata mora biti podešena i može biti izračunata prema uputstvima Evropskog udruženja za nuklearnu medicinu (engl. European Association of Nuclear Medicine, EANM - maj 2008), tako što se osnovna aktivnost množi sa korekcionim faktorom koji odgovara masi tijela pedijatrijskog pacijenta (vidjeti Tabelu 1).

$$A[\text{MBq}]_{\text{Administered}} = \text{Baseline Activity} \times \text{Multiple}$$

$$\text{Primijenjena } A[\text{MBq}] = \text{Osnovna aktivnost} \times \text{Faktor}$$

Scintigrafija štitaste žlijezde: Primijenjena aktivnost [MBq] = 5,6 MBq x korekcioni faktor (Tabela 1). Najmanja aktivnost koja je potrebna za postizanje slika zadovoljavajućeg kvaliteta je 10 MBq.

Identifikacija/lociranje ektopične gastrične sluzokože: Primijenjena 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 faktor ovisan o tjelesnoj masi za pedijatrijsku populaciju (za tireoidnu scintigrafiju i identifikaciju/lokaciju ektopične gastrične sluzokože) prema EANM-2014 smjernicama

Masa(kg)	Faktor	Masa (kg)	Faktor	Masa (kg)	Faktor
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Scintigrafija pljuvačnih žlijezda: Pedijatrijska radna grupa Evropskog udruženja za nuklearnu medicinu EANM (1990.) preporučuje da se aktivnost koja se primjenjuje djeci proračuna prema tjelesnoj masi u skladu sa donjom tabelom (vidjeti Tabelu 2) s minimalnom dozom od 10 MBq kako bi se dobile slike zadovoljavajućeg kvaliteta:

Tabela 2: Korekcionni faktor ovisan o tjelesnoj masi za pedijatrijsku populaciju (za pljuvačnu žlijezdu) prema preporukama EANM 1990.

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

Scintigrafija suznog kanala: preporučene aktivnosti se primjenjuju kako kod odraslih tako i kod djece.

Način primjene

Za intravensku ili okularnu upotrebu.

Za višestruku upotrebu.

Za instrukcije o *ex tempore* pripremi lijeka prije primjene, vidjeti odjeljak 12.

Za pripremanje pacijenta, vidjeti odjeljak 4.4.

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

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

Akvizicija snimaka

Scintigrafija štitaste žlijezde: 20 minuta nakon intravenske injekcije.

Scintigrafija pljuvačnih žlijezda: 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 tokom 20 minuta.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Moguće reakcije preosjetljivosti ili anafilaktičke reakcije

Primjena lijeka mora se obustaviti odmah ukoliko dođe do preosjetljivosti ili anafilaktičkih reakcija i započeti intravenska terapija, ukoliko je to neophodno. Da bi se omogućilo brzo djelovanje u hitnim slučajevima, uvijek moraju biti dostupni neophodni lijekovi i oprema kao što su endotrahealni tubus i respirator.

Individualna opravdanost odnosa korist/rizik

Za svakog pacijenta, izlaganje zračenju mora biti opravdano očekivanom koristi. Primijenjena aktivnost u svakom slučaju mora biti što je manja moguća da bi se dobile 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 informacije o upotrebi kod pedijatrijske populacije, vidjeti odjeljak 4.2.

Neophodno je pažljivo sagledavanje indikacija pošto je efektivna doza po MBq veća nego kod odraslih (vidjeti odjeljak 11).

Blokada štitaste žlijezde je od posebne važnosti u populaciji pedijatrijskih pacijenata, osim u slučaju scintigrafije štitaste žlijezde.

Priprema pacijenta

Premedikacija pacijenata lijekovima koji blokiraju ili smanjuju funkciju štitaste žlijezde može biti neophodna kod određenih indikacija.

Pacijent mora da bude dobro hidriran prije početka ispitivanja i treba ih podsticati da mokre što je češće moguće u prvim satima nakon pregleda kako bi se smanjilo zračenje.

Da bi se spriječili lažno pozitivni nalazi ili da se zračenje svede na minimum tako što će se smanjiti nagomilavanje pertehnetata u štitastoj i pljuvačnim žlijezdama, prije scintigrafije suznog kanala ili Mekelovog divertikula daju se lijekovi za blokiranje štitaste žlijezde. Nasuprot tome, lijekovi za blokiranje štitaste žlijezde NE SMIJU da se daju prije scintigrafije štitaste žlijezde, paratireoidee ni pljuvačnih žlijezda.

Tri do četiri sata prije primjene rastvora natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) za scintigrafiju Mekelovog divertikuluma, pacijent mora imati prazan stomak da bi se smanjila crijevna peristaltika.

Poslije *in vivo* obilježavanja eritrocita pomoću dvovalentnih jona za redukciju, natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) se primarno ugrađuje u eritrocite, pa tako scintigrafiju Mekelovog divertikuluma treba obaviti prije ili nekoliko dana poslije obilježavanja eritrocita *in vivo*.

Poslije procedure

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

Posebna upozorenja

Rastvor za injekciju natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) sadrži 3,5 mg/mL natrijuma.

Zavisno od vremena primjene injekcije, sadržaj natrijuma koji je dat pacijentu može, u nekim slučajevima, biti i veći od 1 mmol (23 mg). Savjetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Prilikom obilježavanja kompleta, potrebno je imati u vidu da sadržaj natrijuma u primijenjenoj dozi obuhvata natrijum iz eluata i natrijum iz kompleta. Pogledajte uputstvo u pakovanju kompleta.

Kod scintigrafije pljuvačne žlijezde, treba očekivati manju specifičnost ove metode u odnosu na sijalografiju magnetnom rezonancom.

Za mjere opreza u pogledu opasnosti po životnu sredinu, vidjeti odjeljak 6.6.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Atropin, izoprenalin i analgetici mogu da izazovu usporeno pražnjenje želuca i samim tim preraspodjelu pertehnetata (^{99m}Tc) prilikom snimanja abdomena.

Primjenu laksativa treba obustaviti jer oni iritiraju gastrointestinalni trakt. Studije sa kontrastom (npr. sa barijumom) i ispitivanje gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta treba izbjegavati u roku od 48 sati prije primjene pertehnetata (^{99m}Tc) za scintigrafiju Mekelovog divertikuluma.

Poznato je da mnogi farmakološki medicinski proizvodi mijenjaju preuzimanje od strane štitaste žlijezde:

- antitireoidni lijekovi (npr. karbimazol ili ostali derivati imidazola, kao što je propiltiouracil), salicilati, steroidi, natrijum-nitroprusid, natrijum-sulfobromoftalein i perhlorat, treba prekinuti primjenu nedjelju dana prije scintigrafije štitaste žlijezde;
- fenilbutazon i ekspektoranse treba obustaviti tokom 2 nedjelje;
- prirodne i sintetske preparate štitaste žlijezde (npr. natrijum-tiroksin, natrijum-liotironin, ekstrakt štitaste žlijezde) treba obustaviti tokom 2-3 nedjelje;
- amjodaron, benzodiazepine i litijum treba obustaviti tokom 4 nedjelje;
- intravenska kontrastna sredstva ne treba primjenjivati tokom 1-2 mjeseca.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Kada se namjerava primjena radiofarmaceutika kod žena u reproduktivnom periodu, važno je odrediti da li je žena trudna ili ne. Svaka žena kojoj je izostao ciklus mora se smatrati trudnom dok se ne dokaže suprotno. Ukoliko postoji sumnja na moguću trudnoću (ako je ženi izostao ciklus, a ciklusi su inače veoma neredovni, itd.), pacijentici treba ponuditi alternativne tehnike koje ne uključuju jonizujuće zračenje (ukoliko takve postoje).

Trudnoća

Primjena natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) kod trudnica mora se opravdati medicinskom potrebom i očekivana korist mora premašiti rizik kako za majku tako i za fetus.

Treba razmotriti primjenu drugih dijagnostičkih metoda u kojima se ne koristi jonizujuće zračenje. Pokazano je da ^{99m}Tc (u obliku slobodnog pertehnetata) prolazi placentalnu barijeru.

Dojenje

Prije primjene radiofarmaceutika kod majke koja doji, treba razmotriti mogućnost odlaganja primjene radionuklida dok majka ne prestane da doji, kao i koji je najpogodniji izbor radiofarmaceutika, imajući u vidu da se aktivnost izlučuje u majčino mlijeko. Ukoliko se smatra da je primjena neophodna, treba prekinuti dojenje tokom 12 sati poslije primjene, a mlijeko koje je u međuvremenu izdvojeno treba baciti.

Tokom ovog perioda treba ograničiti blizak kontakt sa novorođenčeta/odojčeta.

4.7. Uticaj lijeka 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 bezbjednosnog profila

Informacije o neželjenim reakcijama dobijene su iz spontanijh prijava. Vrste prijavljenih reakcija su anafilaktoidne reakcije, vegetativne reakcije, kao i različite vrste reakcija na mjestu primjene injekcije. Natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) dobijen iz Ultra-TechneKow FM radionuklidnog generatora koristi se za radioaktivno obilježavanje različitih jedinjenja. Ovi farmaceutski preparati uopšteno imaju veći potencijal za neželjena dejstva nego ^{99m}Tc , pa su zbog toga prijavljena neželjena dejstva prije svega povezana sa obilježenim jedinjenjima nego sa samim ^{99m}Tc . Moguće vrste neželjenih dejstava poslije intravenske primjene farmaceutskih preparata obilježenih sa ^{99m}Tc zavisiće od konkretnog jedinjenja koje se koristi. Te informacije mogu se naći u SKL kompleta koji se koristi za pripremu radiofarmaceutika.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih dejstava definisana je na sljedeći način:

nepoznata (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunološkog sistema

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

Poremećaji nervnog sistema

Nepoznata učestalost*: vazovagalne reakcije (npr. sinkopa, tahikarija, bradikarija, vrtoglavica, glavobolja, zamućen vid, naleti crvenila praćeni osjećajem vrućine)

Gastrointestinalni poremećaji

Nepoznata učestalost*: povraćanje, mučnina, dijareja

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Nepoznata učestalost*: reakcije na mjestu primjene injekcije (npr. celulitis, bol, eritem, oticanje)

*Neželjene reakcije koje proizilaze iz spontanog prijavljivanja

Izlaganje jonizujućem zračenju povezano je sa izazivanjem malignih tumora i potencijalom za razvoj naslijeđnih anomalija. Kako je efektivna doza 5,2 mSv kada je primijenjena maksimalna preporučena aktivnost od 400 MBq, očekivana vjerojatnost pojave ovih neželjenih dejstava je mala.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Anafilaktoidne reakcije (npr. dispnea, koma, urtikarija, eritem, osip, svrab, edem na različitim lokacijama [npr. edem lica]).

Nakon intravenske injekcije natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) prijavljene su anafilaktoidne reakcije koje obuhvataju različite simptome na koži i respiratornom sistemu, kao što su iritacija kože, edem ili dispnea.

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 i povraćanje. Ostale prijave obuhvataju vazovagalne reakcije kao što su glavobolja i vrtoglavica. Smatra se da su vegetativne reakcije povezane sa okruženjem u kome se vrši ispitivanje prije nego sa samim tehnecijumom (^{99m}Tc), pogotovo kod anksioznih pacijenata.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Ostali izvještaji opisuju lokalne reakcije na mjestu primjene injekcije. Te reakcije povezane su sa ekstravazacijom radioaktivnog materijala tokom primjene injekcije, reakcije se kreću u opsegu od lokalnog oticanja do celulitisa. Zavisno od količine primijenjene radioaktivnosti i od obilježenog jedinjenja, u slučaju obimne ekstravazacije može biti potrebna hirurška terapija.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti, odnosno to doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizika lijeka.

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja natrijum-pertehnetatom (^{99m}Tc), resorbovana doza mora biti smanjena, kad god je to moguće, povećavanjem eliminacije radionuklida iz organizma putem defekacije, forsiranom diurezom i čestim pražnjenjem mokraćne bešike. Preuzimanje od strane štitaste žlijezde, pljuvačnih žlijezda i sluzokože želuca može se značajno smanjiti kada se odmah nakon slučajno primijenjene velike doze natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) daje natrijum-perhlorat.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: radiofarmaceutici za dijagnostiku; različiti radiofarmaceutici za dijagnostiku

štitaste žlijezde. ATC šifra: V09FX01

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

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Distribucija

Jon pertehnetata ima sličnu biološku distribuciju kao jodidni i perhloratni joni, koji se privremeno nakupljaju u pljuvačnim žlijezdama, horioidnom pleksusu, želucu (sluzokoža želuca) i u štitastoj žlijezdi iz kojih se eliminišu nepromijenjeni. 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 žlijezdane strukture. Kada je krvno-moždana barijera intaktna, pertehnetat (^{99m}Tc) ne prolazi u moždano tkivo.

Preuzimanje u organe

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

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

Za razliku od štitaste žlijezde koja oslobađa pertehnetat (^{99m}Tc) ponovo u krvotok, pljuvačne žlijezde i želudac, izlučuju pertehnetat (^{99m}Tc) u pljuvačku i želudačni sok. Nagomilavanje u pljuvačnim žlijezdama je reda veličine 0,5% od primijenjene aktivnosti, a maksimum se postiže poslije oko 20 minuta. Jedan sat poslije 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

Poluvrijeme eliminacije iz plazme je oko 3 sata. Natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) se ne metaboliše u organizmu. Jedan dio se veoma brzo eliminiše putem bubrega, a ostatak sporije putem fecesa, pljuvačke i suza. Izlučivanje tokom prvih 24 sata nakon primjene je uglavnom putem urina (oko 25%) dok se ekskrecija putem stolice odvija u narednih 48 sati. Približno 50% primijenjene aktivnosti izlučuje se u prvih 50 sati. Kada je selektivna resorpcija pertehnetata (^{99m}Tc) u žlijezdanim strukturama inhibirana premedikacijom blokirajućim agensima, izlučivanje se obavlja istim putevima samo je stopa renalnog klirensa veća.

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

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema informacija o akutnoj, subakutnoj ni hroničnoj toksičnosti ni jednokratne niti ponovljenih doza. Količina natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) primijenjena tokom kliničkih dijagnostičkih procedura je veoma mala i, osim alergijskih reakcija, druge neželjene reakcije nisu prijavljene.

Ovaj lijek nije namijenjen za redovnu, kontinuiranu upotrebu.

Nisu provedene studije mutagenosti ni dugotrajne studije karcinogenosti.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivan je transfer kroz placentu ^{99m}Tc poslije intravenske primjene natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) na miševima. Nađeno je da skotni uterus sadrži čak 60% injektiranog ^{99m}Tc kada se ne primjenjuje premedikacija perhloratom. Ispitivanja provedena kod skotnih miševa u toku gestacije, gestacije i laktacije i same laktacije pokazala su promjene na potomstvu koje su obuhvatale smanjenje tjelesne mase, gubitak dlake i sterilitet.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- natrijum-hlorid
- voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima, osim sa onima koji su navedeni u odjeljku 12.

6.3. Rok upotrebe

Generator: 21 dan od početka proizvodnje i 9 dana poslije referentnog vremena aktivnosti (ART). Datum kalibracije i rok upotrebe navedeni su na naljepnici.

Eluat natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc): poslije elucije upotrijebiti u roku od 8 sati. Eluat ne zahtijeva posebne uslove čuvanja.

Bočice za eluciju (Techne bočice): 3 godine.

Eluent bočice: 3 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Generator: čuvati na temperaturi do 25 °C.

Eluat: za uslove čuvanja, vidjeti odjeljak 6.3.

Generator mora da se čuva u Ultra-TechneKow sefu (sa dovoljnom olovnom zaštitom) ili iza odgovarajućeg laboratorijskog štita.

Radiofarmaceutici se čuvaju u skladu sa nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Generator

Generator se sastoji od uloška koji sadrži kolonu aluminijum-oksida napunjenu sa ^{99}Mo i zapečaćenu između dva filtera. Jedna strana uloška povezana je sa zaštićenom, sterilnom iglom za dostavu rastvora u držaču eluenta. Sa druge strane je povezana sa zaštićenom, sterilnom iglom, koja služi da eliminiše podpritisak u bočici eluenta pod sterilnim uslovima. Kolona generatora je zaštićena dovoljnom količinom olova, zavisno od aktivnosti ^{99}Mo . Zaštićeni generator i držač eluenta su pakovani u hermetički zatvorenu posudu, što takođe predstavlja pakovanje. Eluiranje počinje smještanjem bočice eluenta u nosač eluenta, što je praćeno potpunim ili djelimičnim punjenjem vakuum bočica.

Dodatni pribor

Prilikom dostavljanja Ultra-TechneKow FM generatora po prvi put, isti dolazi sa sljedećim sadržajem:

- 1 TechneVial poklopcem bočice ili Ultra poklopcem bočice
- 1 zatvaračem sterilne bočice, osim ako isto ne dolazi u Ultra-TechneKow sefu.

Svaki Ultra-TechneKow FM generator je opremljen sljedećim sadržajem:

- 7 bočica, sterilnih, od 11 mL
- 1 sterilna bočica sa elucionim setom
- 1 boca eluenta, 100 mL sterilne, fiziološke slane otopine
- 7 tupfera za dezinfekciju
- 7 naljepnica sa znakom radioaktivnosti.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Opšta upozorenja

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

Radiofarmaceutike treba pripremati na način koji zadovoljava bezbjednost od jonizujućeg zračenja i zahtjeve u pogledu farmaceutskog kvaliteta. Potrebno je preduzeti odgovarajuće aseptične mjere opreza.

Ukoliko u bilo kom trenutku u pripremi ovog lijeka integritet ove bočice bude narušen, ne treba da se koristi.

Postupci primjene treba da se provode tako da se rizik od kontaminacije lijeka i zračenje rukovaoca svedu na minimum. Adekvatna zaštita od zračenja je obavezna.

Primjena radiofarmaceutika predstavlja opasnost za druge osobe od spoljašnjeg zračenja ili kontaminacije od prosutog urina, povraćanja, itd. Zbog toga se moraju preduzeti mjere opreza radi zaštite od zračenja u skladu sa nacionalnim propisima.

Preostala aktivnost generatora mora biti procijenjena prije odlaganja.

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Nizozemska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Nizozemska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

INEL d.o.o.

Polog bb

88 000 Mostar

Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Broj dozvole: 04-07.3-1-3057/21

Datum dozvole: 27.05.2022.

DOZIMETRIJA

Dole navedeni podaci su iz ICRP 80 (engl. International Commission of Radiological Protection) i izračunati su u skladu sa sljedećim pretpostavkama:

(I) Bez premedikacije blokirajućim agensom:

Organ	Resorbovana doza po jedinici primijenjene aktivnosti (mGy/MBq)				
	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlijezde	0.0037	0.0047	0.0072	0.011	0.019
Žid mokraćnog 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
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 crijevo	0.016	0.020	0.031	0.047	0.082
- debelo crijevo	0.042	0.054	0.088	0.14	0.27
- zid ascendentnog debelog crijeva	0.057	0.073	0.12	0.20	0.38
- zid 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
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 žlijezde	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
Štitna žlijezda	0.022	0.036	0.055	0.12	0.22
Uterus	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

*Neželjene reakcije koje proizilaze iz spontanog prijavljivanja

(II) Sa premedikacijom blokirajućim agensima:

Organ	Resorbovana doza po jedinici primijenjene aktivnosti (mGy/MBq)				
	Odrasli	15 godina	10 godina	5 godina	1 godina
Nadbubrežne žlijezde	0.0029	0.0037	0.0056	0.0086	0.016
Zid mokraćnog 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
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 crijevo	0.0035	0.0044	0.0067	0.010	0.018
- debelo crijevo	0.0036	0.0048	0.0071	0.010	0.018
- zid ascendentnog debelog crijeva	0.0032	0.0043	0.0064	0.010	0.017
- zid 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
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
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
Štitna žlijezda	0.0024	0.0031	0.0050	0.0084	0.015
Uterus	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 poslije primjene 400 MBq natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) kod odraslih čija je tjelesna masa 70 kg iznosi oko 5,2 mSv.

Efektivna doza nakon premedikacije pacijenata blokirajućim agensom i primjene 400 MBq natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) kod odraslog čija je tjelesna masa 70 kg iznosi 1,7 mSv.

Procijenjena doza zračenja koju apsorbira sočivo oka poslije primjene natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) za scintigrafiju suznog kanala je 0,038 mGy/MBq. Ona proizvodi efektivnu dozu manju od 0,01 mSv za primijenjenu aktivnost od 4 MBq.

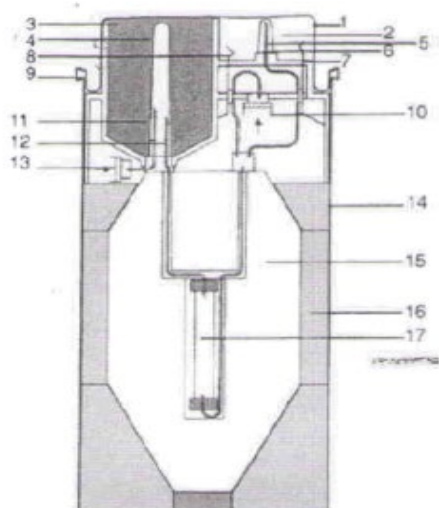
Specifična izloženost zračenju važi isključivo ukoliko svi organi u koje se deponuje natrijum-pertehnetat (^{99m}Tc) normalno funkcioniraju. Hiper/hipofunkcija (npr. štitaste žlijezde, sluzokože želuca ili bubrega) i proširen proces sa narušavanjem hemato-encefalne barijere ili poremećaj eliminacije putem

bubrega, može da dovede do promjene izloženosti zračenju, a lokalno čak i do njegovog većeg porasta.

Stopa površinske doze i akumulirane doze zavise od mnogo faktora. Uglavnom, veoma je važno mjeriti zračenje u životnoj sredini i tokom rada i to treba praktikovati za preciznije i instruktivno određivanje ukupne doze zračenja kod osoblja.

INSTRUKCIJE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTSKOG LIJEKA

Šematski prikaz Ultra-TechneKow FM:



1. Gornji poklopac
2. Stanica za eluiranje
3. Komora za bočicu eluenta
4. Plastični poklopac za iglu eluenta
5. Gumeni poklopac za iglu eluata
6. Izlazna igla eluata
7. Bezbednosni ventil
8. Ventil za delimičnu eluciju
9. Prsten poluge za zatvaranje
10. Filter za vazduh za delimičnu eluciju
11. Ulaz igle za sterilni vazduh
12. Eluentna ulazna igla
13. Filter za vazduh na boci eluenta
14. Spremište
15. Olovni štit
16. Oslonac olovnog štita
17. Kolona generator

Uputstvo za upotrebu

Elucija mora da se vrši u prostoru u kome je moguće održavati sterilnost generatora.

Priprema

1. Uklonite plombu i otvorite prsten poluge za zatvaranje. Ona je smeštena sa spoljnim poklopcem.
2. Stavite Ultra-TechneKow FM u Ultra-TechneKow SEF ili iza pogodnog laboratorijskog štita. Stanica za eluiranje se postavlja licem naprijed.

NAPOMENA: igle su sterilne ispod poklopca i generator je čist. Dakle ne preporučuje se čišćenje sa dezinficijensima koji sadrže alkohol, posebno jer to može nepovoljno uticati na prinos pertehnetata (^{99m}Tc).

3. Uklonite *flip-off* kapicu eluenta, dezinfikujte graničnik, uklonite (i sačuvajte) protektor zaštitne igle i spustite bočicu za eluiranje u njen držač.
4. Uklonite *flip-off* kapicu za kapsule sterilne bočice i sterilnu bočicu stavite u držač.
5. Uklonite (i sačuvajte) gumeni poklopac igle na spoljašnjoj igli i spustite sterilnu bočicu u stanicu za eluiranje.

Eluiranje

1. Uklonite poklopac *flip-off* bočice, dezinfikujte čep, ostavite da dezinficijens potpuno ispari i stavite bočicu u štit.
2. Zamijenite sterilnu bočicu sa zaštićenom bočicom sa prozorom od olovnog stakla koje je okrenuto naprijed.
3. Eluiranje počinje. Proces se može prekinuti u zavisnosti od željenog volumena eluata. Eluiranje se **uvijek** završava rotiranjem zaštićene bočice za četvrtinu kruga, pritiskanjem na dole i čekanjem par sekundi (ovo dovodi do toga da se bočica napuni sterilnim vazduhom).
4. Zamijenite bočicu u štitu neupotrijebljenom sterilnom zaštićenom bočicom.

Nikada ne prekidajte eluiranje tako što ćete podići Techne bočicu u štitu ako je niste prvo okrenuli za četvrtinu kruga.

Eluati koji nisu bistri i bezbojni moraju se odbaciti.

Uklanjanje otpada i vraćanje u generator

1. Uklonite i bacite upotrijebljene sterilne bočice i bočice za eluiranje.
2. Vratite originalne poklopce na ulazne igle.
3. Eluirajte preostale mililitre tečnosti iz generatora (vidjeti pod „eluiranje”). Generator je sada suv.
4. Vratite originalni poklopac na izlaznu iglu.
5. Zatvorite sistem generatora njegovim gornjim poklopcem i prstenom za zavrtnje poluge.
6. Generator čuvajte na odgovarajućem mjestu dok se raspadom ne postigne nivo prihvatljiv za uklanjanje.

NAPOMENA: u nekim zemljama postoji mogućnost vraćanja isteklih generatora. Pitajte lokalnog predstavnika da li postoji ova mogućnost.

Eluiranje generatora mora se obaviti u prostorijama koje odgovaraju nacionalnim propisima koji se odnose na bezbjednost upotrebe radioaktivnih proizvoda.

Eluirani rastvor je bistar i bezbojan rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) sa pH između 4 i 8 i radiohemijskom čistoćom $\geq 99\%$.

Kada se rastvor natrijum-pertehnetata (^{99m}Tc) koristi za obilježavanje kompleta, molimo da pogledate uputstvo u pakovanju relevantnog kompleta.

Kontrola kvaliteta

Radioaktivnost i prodiranje molibdena (^{99}Mo) mora se provjeriti prije primjene.

Test prodiranja molibdena (^{99}Mo) može se obaviti u skladu sa Ph.Eur. ili prema nekoj drugoj validiranoj metodi za određivanje količine molibdena (^{99}Mo) manje od 0,1% ukupne radioaktivnosti na dan i sat primjene.

Prvi eluat dobijen iz ovog generatora može se normalno koristiti, ukoliko nije drugačije određeno. Eluati koji su eluirani čak i 24 sata nakon posljednjeg eluiranja mogu se koristiti za obilježavanje kompleta, ukoliko to nije zabranjeno specifikacijom u SKL kompleta.