

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tekcis 2-50 GBq generatore di radionuclidi

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il sodio pertecnetato (^{99m}Tc) per iniezione viene prodotto mediante un generatore di radionuclidi ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$). Il tecnezio (^{99m}Tc) decade, con emissione di raggi gamma di energia media pari a 140 keV e tempo di dimezzamento di 6,02 ore, a tecnezio (^{99}Tc), che può essere considerato praticamente stabile grazie al suo tempo di dimezzamento pari a $2,13 \times 10^5$ anni.

Il generatore di radionuclidi contenente l'isotopo progenitore ^{99}Mo , adsorbito su colonna cromatografica, produce sodio pertecnetato (^{99m}Tc) per iniezione in soluzione sterile.

Il ^{99}Mo sulla colonna è in equilibrio con l'isotopo figlio ^{99m}Tc che ne deriva. I generatori sono consegnati con le seguenti attività del molibdeno (^{99}Mo) all'orario di riferimento, che in stato di equilibrio producono le seguenti quantità di tecnezio (^{99m}Tc):

Attività ^{99m}Tc (Attività massima eluibile alla data di calibrazione, 12.00 h CET)	2	4	6	8	10	12	16	20	25	50	GBq
Attività ^{99}Mo (alla data di calibrazione, 12.00 h CET)	2.5	5	7	9.5	12	14.5	19	24	30	60	GBq

Eccipiente con effetti noti: sodio

Ciascun ml di soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) contiene 3,6 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Generatore di radionuclidi

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

L'eluato (soluzione iniettabile di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) secondo Ph. Eur.) ottenuto dal generatore di radionuclidi è indicato per:

- Marcatura di vari kit per preparazione radiofarmaceutica sviluppati ed autorizzati per la radiomarcatura con questa soluzione
- Scintigrafia tiroidea: *imaging* e misurazione diretta della captazione tiroidea per ottenere informazioni su dimensione, posizione, nodularità e funzionalità della ghiandola in presenza di malattie tiroidee.
- Scintigrafia delle ghiandole salivari: diagnosi della scialoadenite cronica (per es. sindrome di Sjögren), valutazione della funzionalità delle ghiandole salivari e della pervietà dei dotti salivari in caso di patologia delle ghiandole salivari e monitoraggio della risposta agli interventi terapeutici (in particolare radio-iodio terapia).
- Identificazione della mucosa gastrica ectopica (diverticolo di Meckel).

- Scintigrafia dei dotti lacrimali per la valutazione dei disturbi funzionali della lacrimazione e il monitoraggio della risposta agli interventi terapeutici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Questo prodotto medicinale deve essere usato in ambienti clinici designati per la medicina nucleare, e manipolato solo da personale autorizzato.

Posologia

Il sodio pertechnetato (^{99m}Tc) è solitamente somministrato per via endovenosa ad attività, che variano notevolmente a seconda delle informazioni cliniche richieste e delle apparecchiature utilizzate. Altre attività possono essere giustificabili. La somministrazione di attività superiori ai LDR (Livelli Diagnostici di Riferimento) in vigore localmente dovrebbe essere giustificata. Per alcune indicazioni può essere necessario un pretrattamento dei pazienti con agenti bloccanti tiroidei o con sostanze inibenti. Si raccomanda la somministrazione delle seguenti attività:

Adulti (70 kg) ed anziani:

- Scintigrafia tiroidea: 20-80 MBq
- Scintigrafia delle ghiandole salivari: da 30 a 150 MBq per immagini statiche fino a 370 MBq per immagini dinamiche.
 - Scintigrafia del diverticolo di Meckel: 300-400 MBq
- Scintigrafia dei dotti lacrimali: 2-4 MBq per occhio.

Pazienti con compromissione renale

È necessaria un'attenta valutazione dell'attività da somministrare, dato che in questi pazienti è possibile un'aumentata esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica

L'uso nella popolazione pediatrica deve essere considerato con particolare attenzione, sulla base delle esigenze cliniche e della valutazione del rapporto rischio/beneficio in questa fascia di età.

Le attività da somministrare a bambini ed adolescenti possono essere calcolate seguendo le linee guida della European Association of Nuclear Medicine (EANM maggio 2008), servendosi della formula corrispondente all'indicazione interessata e del pertinente fattore di correzione corrispondente alla massa corporea del paziente pediatrico (vedere Tabella 1).

Scintigrafia tiroidea:

Attività somministrata [MBq] = 5,6 MBq x Fattore di correzione (Tabella 1),
con un'attività minima pari a 10 MBq necessaria ad ottenere immagini di qualità soddisfacente.

Identificazione della mucosa gastrica ectopica:

Attività somministrata [MBq] = 10,5 MBq x Fattore di correzione (Tabella 1),
Attività minima: 20 MBq.

Tabella 1

Peso	Fattore	Peso	Fattore	Peso	Fattore
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

Scintigrafia delle ghiandole salivari:

Il Gruppo Pediatrico dell'EANM (1990) raccomanda di calcolare l'attività da somministrare ai bambini in base al peso corporeo, secondo le indicazioni riportate nella seguente tabella 2:

Tabella 2 : Frazione di attività somministrata agli adulti:

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

Nei bambini molto piccoli è necessario somministrare una dose minima di 10 MBq per ottenere immagini di qualità sufficiente.

Scintigrafia dei dotti lacrimali:

Le attività raccomandate sono applicabili sia agli adulti che ai bambini.

Modo di somministrazione

Uso multidose.

Per somministrazione endovenosa o oculare o per marcatura.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Vedere il paragrafo 4.4 per la preparazione del paziente.

Per la scintigrafia tiroidea, la scintigrafia delle ghiandole salivari e l'identificazione della mucosa gastrica ectopica, la soluzione di sodio pertechnetato (^{99m}Tc) è somministrata per iniezione endovenosa.

Per la scintigrafia dei dotti lacrimali, si instillano le gocce in ciascun occhio.

Acquisizione delle immagini

Scintigrafia tiroidea: 20 minuti dopo l'iniezione endovenosa.

Scintigrafia delle ghiandole salivari: le immagini statiche sono acquisite immediatamente dopo l'iniezione endovenosa e ad intervalli regolari fino a 15 minuti.

Le immagini dinamiche sono acquisite immediatamente dopo l'iniezione e ad intervalli regolari fino a 30 minuti.

Si raccomanda l'esecuzione dell'acquisizione dinamica.

Identificazione della mucosa gastrica ectopica: immediatamente dopo l'iniezione endovenosa e ad intervalli regolari per 30 minuti.

Scintigrafia dei dotti lacrimali: acquisizione dinamica entro 2 minuti dall'instillazione, seguita dalla acquisizione di immagini statiche ad intervalli regolari nell'arco di 20 minuti.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Potenziale insorgenza di reazioni di ipersensibilità o anafilattiche

Se si verificano reazioni di ipersensibilità o anafilattiche bisogna interrompere immediatamente la somministrazione del medicinale e, se necessario, istituire un trattamento per via endovenosa. Per consentire un intervento immediato in caso di emergenza, devono essere prontamente disponibili i farmaci e le apparecchiature necessari, come tubo endotracheale e ventilatore.

Giustificazione individuale del rapporto rischio/beneficio

Per ogni singolo paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata dal beneficio previsto. In ogni caso l'attività somministrata deve essere la più bassa possibile in grado di fornire l'informazione diagnostica richiesta.

Pazienti con compromissione renale

In questi pazienti è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio, dato che è possibile un'augmentata esposizione alle radiazioni.

Popolazione pediatrica

Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere il paragrafo 4.2.

È necessario esaminare attentamente l'indicazione dato che nei bambini la dose efficace per MBq è superiore a quella per gli adulti (vedere paragrafo 11).

Preparazione del paziente

Per alcune indicazioni può essere necessario sottoporre il paziente ad un pretrattamento con agenti bloccanti tiroidei o con sostanze inibenti.

Il paziente deve essere ben idratato prima di iniziare l'esame e stimolato a svuotare la vescica il più spesso possibile durante le prime ore successive all'esame per ridurre l'esposizione alle radiazioni.

Nella scintigrafia del diverticolo di Meckel il paziente deve rimanere a digiuno per 3 o 4 ore prima dell'esame, allo scopo di minimizzare la peristalsi dell'intestino tenue.

Dopo la procedura

E' necessario limitare i contatti ravvicinati con bambini e donne in stato di gravidanza durante le 12 ore successive.

Avvertenze specifiche

La soluzione iniettabile di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) contiene 3,6 mg/ml di sodio.

A seconda del momento della somministrazione, la quantità di sodio somministrata al paziente potrebbe in alcuni casi essere superiore a 1 mmol. Occorre perciò tenerne conto se il paziente segue una dieta povera di sodio.

Quando si usa un kit da marcare, il contenuto di sodio della dose somministrata deve tener conto sia del sodio presente nell'eluato sia di quello presente nel kit. Consultare il foglio illustrativo del kit utilizzato.

Per evitare falsi positivi o minimizzare l'irradiazione riducendo l'accumulo di pertecnetato nella tiroide e nelle ghiandole salivari, è necessario somministrare potassio perclorato prima di una scintigrafia dei dotti lacrimali o di una scintigrafia del diverticolo di Meckel.

Nella scintigrafia salivare è prevedibile che il metodo sia meno specifico rispetto alla scialografia RM.

Le precauzioni riguardanti il rischio ambientale sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Atropina, isoprenalina ed analgesici possono provocare un ritardo dello svuotamento gastrico, con conseguente redistribuzione del pertecnetato (^{99m}Tc) nell'*imaging* addominale.

La somministrazione di lassativi deve essere sospesa poiché provoca irritazione del tratto gastrointestinale. Nelle 48 ore precedenti la somministrazione di pertecnetato (^{99m}Tc) per una scintigrafia del diverticolo di Meckel, si devono evitare esami con mezzo di contrasto (per es. bario) ed esami del tratto gastrointestinale superiore.

È noto che molti agenti farmacologici modificano la captazione tiroidea.

- La somministrazione di farmaci antitiroidei (per es. carbimazolo o altri derivati dell'imidazolo come propiltiouracile), salicilati, steroidi, sodio nitroprussiato, sulfobromoftaleina sodica, perclorato deve essere sospesa una settimana prima della scintigrafia tiroidea;
- la somministrazione di fenilbutazone ed espettoranti deve essere sospesa per due settimane;
- la somministrazione di preparazioni tiroidee naturali o di sintesi (per es. tiroxina sodica, liotironina sodica, estratto tiroideo) deve essere sospesa per 2-3 settimane;
- la somministrazione di amiodarone, benzodiazepine e litio deve essere sospesa per 4 settimane;
- nei precedenti 1-2 mesi non devono essere stati somministrati mezzi di contrasto per endovena.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Quando è necessario somministrare radiofarmaci a donne in età fertile, è essenziale stabilire se vi sia una gravidanza in corso. Finché non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbio circa una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo, se il ciclo è molto irregolare, ecc.) è opportuno offrire alla paziente il ricorso a metodi alternativi (se disponibili) che non impieghino radiazioni ionizzanti.

Gravidanza

Il tecnecio (^{99m}Tc) (come pertecnetato libero) ha dimostrato di superare la barriera placentare.

Nelle donne in stato di gravidanza gli esami che utilizzano radionuclidi comportano un'esposizione alle radiazioni anche per il feto. Pertanto, durante la gravidanza devono essere effettuati unicamente esami indispensabili, e solo quando il beneficio previsto superi di gran lunga il rischio che corrono madre e feto.

La somministrazione diretta di 400 MBq di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) ad una paziente corrisponde ad una dose assorbita dall'utero pari a 3,2 mGy. Dopo un pretrattamento con un agente bloccante, la

somministrazione di 400 MBq di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) corrisponde ad una dose assorbita dall'utero pari a 2,4 mGy.

Allattamento

Prima di somministrare un radiofarmaco ad una donna in allattamento, si dovrà considerare se sia possibile rinviare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e quale sia il radiofarmaco più appropriato, tenendo presente che la radioattività passa nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta indispensabile, l'allattamento deve essere interrotto per almeno 12 ore, gettando via il latte materno prodotto durante questo intervallo.

Durante questo periodo è opportuno evitare uno stretto contatto con i lattanti.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La soluzione di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) non influisce o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le informazioni disponibili circa le reazioni avverse provengono da segnalazioni spontanee. Il tipo di reazioni segnalate sono reazioni anafilattoidi, reazioni vegetative, nonché vari tipi di reazioni nella sede di iniezione. Il sodio pertecnetato (^{99m}Tc) ottenuto dal generatore Tekcis è usato per la radiomarcatura di una serie di prodotti. Il potenziale di induzione di effetti collaterali di tali prodotti è solitamente maggiore rispetto al (^{99m}Tc), e pertanto gli effetti collaterali segnalati sono più probabilmente correlati ai prodotti marcati che al sodio pertecnetato (^{99m}Tc). La natura degli effetti collaterali che possono insorgere dopo la somministrazione endovenosa di una preparazione farmaceutica marcata con (^{99m}Tc) dipende dallo specifico prodotto usato. Le informazioni a tal riguardo sono reperibili nel RCP del kit usato per la preparazione radiofarmaceutica.

Reazioni anafilattoidi

Dopo l'iniezione endovenosa di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) sono state segnalate reazioni anafilattoidi, comprendenti vari sintomi cutanei o respiratori come irritazioni cutanee, edema o dispnea².

Reazioni vegetative (sistema nervoso e disturbi gastrointestinali)

Sono stati segnalati casi isolati di reazioni vegetative gravi, per quanto nella maggior parte dei casi gli effetti a livello vegetativo segnalati fossero reazioni gastrointestinali come nausea o vomito². Altre segnalazioni riguardavano reazioni vasovagali come cefalea² o vertigini². Si ritiene che gli effetti vegetativi siano collegati più alle circostanze dell'esame che al tecnecio (^{99m}Tc), specialmente nel caso di pazienti ansiosi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Altre segnalazioni riguardano reazioni locali nel sito di iniezione correlate allo stravasamento del materiale radioattivo durante l'iniezione, e vanno dal gonfiore locale² alla cellulite². A seconda della dose di radioattività somministrata e al tipo di composto radiomarcato, un esteso stravasamento può richiedere un intervento chirurgico.

La seguente tabella riepiloga i tipi di reazione ed i sintomi osservati. Dato che si sono potute analizzare solo segnalazioni spontanee, non è possibile fornire indicazioni circa la frequenza.

Reazioni avverse classificate per sistemi ed organi

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza non nota*: reazioni anafilattoidi (per es. dispnea², coma, orticaria, eritema, eruzione cutanea, prurito, edema in varie sedi, per es. edema facciale)

Patologie del sistema nervoso

Frequenza non nota*: reazioni vasovagali (per es. sincope, tachicardia, bradicardia, capogiri², cefalea², visione offuscata, rossore)

Patologie gastrointestinali

Frequenza non nota*: vomito², nausea, diarrea²

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Frequenza non nota*: reazioni nella sede dell'iniezione (per es. cellulite², dolore², eritema², gonfiore²)

* Reazioni avverse da segnalazione spontanea

² Queste reazioni avverse sono state segnalate in relazione a prodotti simili, ed è perciò probabile che si manifestino anche con Tekcis.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione di tumori ed ad un potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poiché quando viene somministrata l'attività massima raccomandata di 400 MBq la dose efficace di radiazioni è pari a 5,2 mSv, la probabilità che insorgano questi eventi avversi è bassa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9. Sovradosaggio

Nel caso venga somministrata una dose eccessiva di radiazioni con sodio pertecnetato (^{99m}Tc), è necessario minimizzare per quanto possibile la dose di radiazioni assorbita dal paziente, incrementando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo attraverso diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica e defecazione.

La captazione nella tiroide, nelle ghiandole salivari e nella mucosa gastrica si riduce significativamente somministrando sodio perclorato immediatamente dopo la somministrazione accidentale di una dose eccessiva di sodio pertecnetato (^{99m}Tc).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Radiofarmaci diagnostici, codice ATC: V09

Alle dosi utilizzate per scopi diagnostici non è stata osservata attività farmacologica.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La biodistribuzione dello ione pertecnetato (^{99m}Tc) è simile a quella degli ioni ioduro e perclorato, con concentrazione temporanea nelle ghiandole salivari, nel plesso corioideo, nello stomaco (mucosa gastrica) e nella tiroide, da dove viene eliminato immodificato. Lo ione pertecnetato tende inoltre a concentrarsi in aree che presentano vascolarizzazione elevata o una permeabilità vascolare anomala, in particolare quando un pretrattamento con agenti bloccanti impedisce la captazione nelle strutture ghiandolari. In caso di barriera ematoencefalica intatta, il pertecnetato (^{99m}Tc) non penetra nel tessuto cerebrale.

Captazione degli organi

Il 70-80% del sodio pertecnetato (^{99m}Tc) iniettato per via endovenosa è legato a proteine, prevalentemente all'albumina in modo aspecifico. La quota libera (20-30%) si accumula transitoriamente nella tiroide, nelle ghiandole salivari, nelle mucose gastrica e nasale e nel plesso corioideo.

A differenza dello iodio, tuttavia, il pertecnetato (^{99m}Tc) non partecipa alla sintesi ormonale tiroidea (organificazione), né è assorbito nell'intestino tenue. Nella tiroide l'accumulo massimo, dipendentemente dallo stato funzionale e dalla saturazione di iodio (con eutiroidismo circa lo 0,3-3%, con ipertiroidismo e

deficit di iodio fino al 25%), viene raggiunto circa 20 minuti dopo l'iniezione, per poi diminuire rapidamente. Ciò vale altresì per le cellule parietali della mucosa gastrica e per le cellule acinose delle ghiandole salivari.

A differenza della tiroide, che lo rilascia nel torrente circolatorio, il pertecnetato (^{99m}Tc) è secreto nella saliva e nel succo gastrico. L'accumulo nella ghiandola salivare è dell'ordine dello 0,5% dell'attività somministrata e raggiunge il valore massimo dopo circa 20 minuti. Un'ora dopo l'iniezione la concentrazione nella saliva è di 10-30 volte superiore a quella rilevabile nel plasma. L'escrezione può essere accelerata con l'assunzione di succo di limone o tramite stimolo del sistema nervoso parasimpatico, mentre l'assorbimento viene ridotto dal perclorato.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 3 ore. Nell'organismo il pertecnetato (^{99m}Tc) non subisce alcuna metabolizzazione. Una parte viene eliminata molto velocemente per via renale e il resto più lentamente attraverso le feci, la saliva e il liquido lacrimale. Nelle prime 24 ore dopo la somministrazione, l'eliminazione ha luogo prevalentemente attraverso l'urina (circa il 25%) e durante le successive 48 attraverso le feci. Circa il 50% dell'attività somministrata viene eliminata nel corso delle prime 50 ore. Qualora la captazione selettiva del pertecnetato (^{99m}Tc) nelle strutture ghiandolari venga inibita con un pretrattamento a base di agenti bloccanti, l'eliminazione segue le stesse vie ma il tasso di eliminazione renale aumenta.

Se si utilizza la soluzione iniettabile di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) per la preparazione di complessi di tecnezio-99m, sia le caratteristiche farmacologiche che quelle tossicologiche possono variare in base al tipo di ligando usato.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non si dispone di dati circa la tossicità acuta, subacuta e cronica del sodio pertecnetato (^{99m}Tc) in somministrazione singola o ripetuta. La quantità di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) somministrata durante le procedure diagnostiche è esigua e non sono state segnalate reazioni avverse di altro tipo ad eccezione di reazioni allergiche.

Questo medicinale non è destinato alla somministrazione regolare o continuata.

Non sono stati condotti studi sulla mutagenicità né sulla cancerogenicità a lungo termine.

Tossicità riproduttiva: Il passaggio nella placenta del sodio pertecnetato (^{99m}Tc) somministrato per via endovenosa è stato studiato nel topo. Senza previa somministrazione di perclorato, l'utero gravido ha dimostrato di contenere fino al 60% della dose di sodio pertecnetato iniettata. Gli studi condotti su femmine di topo durante la gravidanza, la gravidanza e l'allattamento e durante il solo allattamento hanno evidenziato alterazioni della prole comprendenti riduzione del peso, assenza di peli e sterilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

- Colonna:

Ossido di alluminio.

- Sacca di soluzione per l'eluizione:

Sodio cloruro, sodio nitrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 12.

6.3. Periodo di validità

Generatore: 21 giorni dalla data di produzione.

La data di calibrazione e quella di scadenza sono riportate sull'etichetta.

Eluato di sodio pertecnetato (^{99m}Tc): usare entro 10 ore dall'eluizione. E' possibile effettuare un massimo di 10 prelievi.

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

Flaconi per l'eluizione: 24 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Generatore: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Eluato: per le condizioni di conservazione dopo l'eluizione, vedere paragrafo 6.3.

Flaconi sottovuoto: Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

I radiofarmaci devono essere conservati in conformità alla normativa nazionale in vigore riguardante i materiali radioattivi.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Il generatore Tekcis è fornito in un imballaggio di tipo A, che comprende:

- una sacca in polipropilene morbido contenente 250 ml di soluzione di eluizione (1). Essa è collegata all'estremità superiore della colonnina cromatografica tramite un ago in acciaio inossidabile (2);
- una colonna cromatografica in vetro (3) chiusa alle due estremità da tappi di silicone muniti di filtri in vetro sinterizzato inseriti in supporto di acciaio inossidabile (4). La colonna contiene allumina su cui è adsorbito il molibdeno-99;
- un ago di uscita (5) con una estremità collegata alla parte inferiore della colonna, mentre l'altra estremità (6) può essere inserita in un flacone di eluizione sotto vuoto per eluire la colonna oppure in un flacone di protezione (STE-ELU) per mantenere la sterilità fra due eluizioni successive.

La colonna di allumina e l'ago sono protetti da una schermatura in piombo o tungsteno (7) di forma cilindro-conica. I generatori fino a 25 GBq di tecnezio-99m sono protetti da schermatura di piombo, mentre quelli fino a 50 GBq da schermatura di tungsteno.

L'insieme è inserito in un involucro a forma di parallelepipedo (23 × 21 × 14 cm) in materiale plastico plasmato (8-9).

L'ago di eluizione fuoriesce dall'estremità superiore del rivestimento di plastica, ed è protetto da un cappuccio per il trasporto o da un flaconcino protettivo (STE-ELU).

Accanto all'ago di eluizione è posta una valvola di sicurezza (10), che rimane chiusa durante il trasporto.

Accessori forniti con il generatore:

- una confezione contenente 10 flaconcini per eluizione sotto vuoto parziale, sterili e apirogeni (TC-ELU-5) (11), che consentono un'eluizione da 5 ml a 6 ml.
- Un flaconcino protettivo sterile per l'ago di eluizione (STE-ELU).

Sia i flaconcini per l'eluizione che quelli protettivi hanno una capacità di 15 ml, sono incolori, in vetro di tipo I secondo le specifiche della Farmacopea Europea, chiusi da un tappo di gomma e sigillati da una capsula di alluminio.

- Alla prima consegna viene fornito un contenitore di eluizione (12).

Altri accessori disponibili:

- kit contenente 10 flaconcini da 15 ml:
- flaconcini sotto vuoto parziale per l'eluizione da 5 ml a 6 ml ;

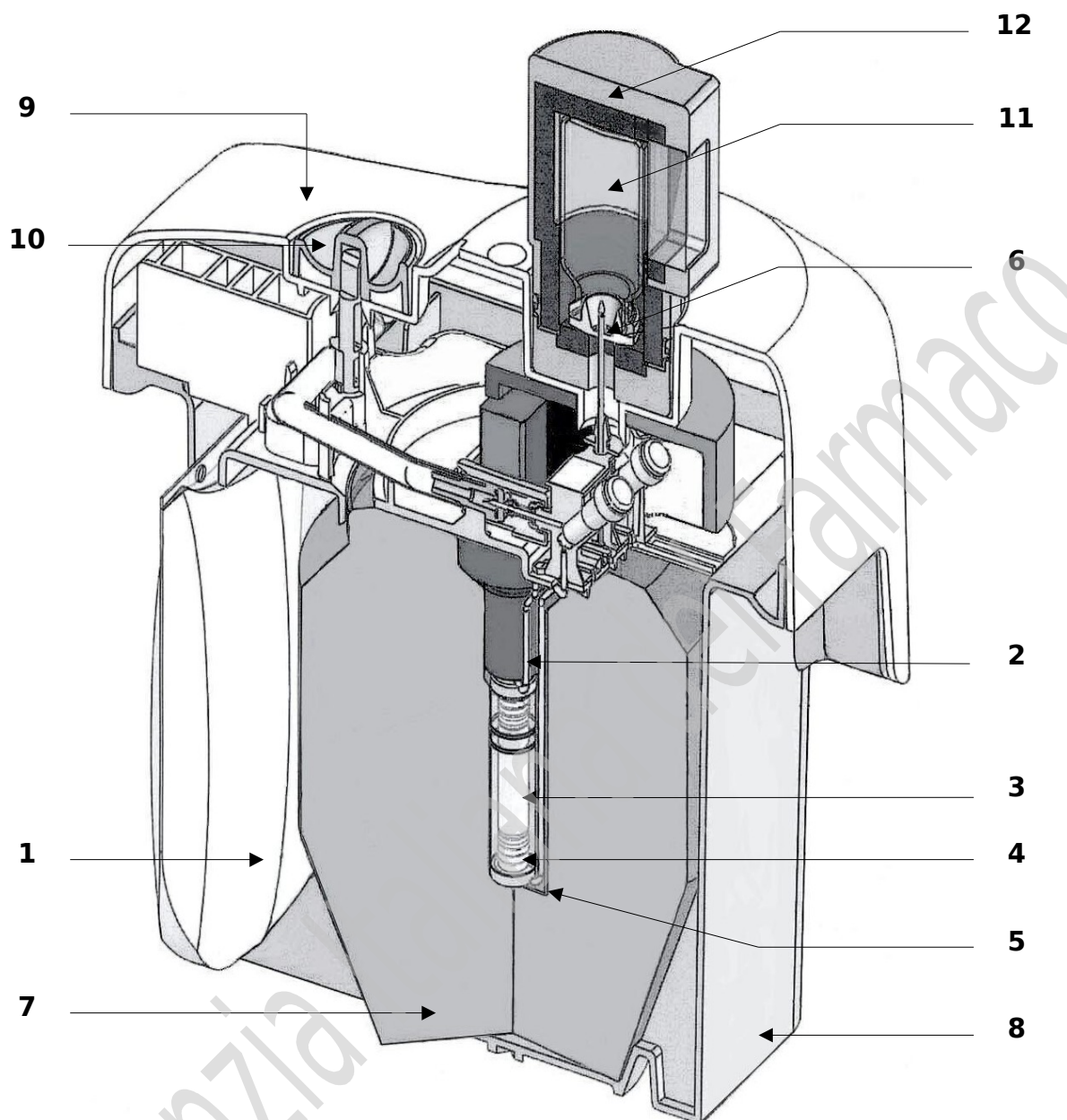
- flaconcini sotto vuoto parziale per l'eluizione da 9 ml a 11 ml ;
- flaconcini sottovuoto per l'eluizione da 14 ml a 16 ml .
- Schermatura di piombo aggiuntiva adattata al generatore Tekcis: PROTECT ELU.

Confezioni:

Attività di ^{99m} Tc (Attività massima eluibile alla data della calibrazione, 12.00 CET)	2	4	6	8	10	12	16	20	25	50	GBq
Attività di ⁹⁹ Mo (alla data di calibrazione, 12.00 CET)	2,5	5	7	9,5	12	14,5	19	24	30	60	GBq

Agenzia Italiana del Farmaco

Schema del generatore Tekcis in modalità di eluizione



- | | | | |
|----------|--|---|-----------|
| 1 | Sacca di soluzione di eluizione | Schermatura di piombo o tungsteno di forma cilindro-conica | 7 |
| 2 | Ago di collegamento | Rivestimento inferiore di plastica | 8 |
| 3 | Colonna cromatografica in vetro | Rivestimento superiore di plastica | 9 |
| 4 | Tappo di silicone + filtri in vetro sinterizzato inseriti in supporto di acciaio inossidabile | Valvola di sicurezza | 10 |
| 5 | Ago di uscita di acciaio inossidabile | Flacone per eluizione | 11 |
| 6 | Ago di eluizione | Contenitore di eluizione | 12 |

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture sanitarie appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'uso, il trasferimento e lo smaltimento devono essere eseguiti in conformità alle normative e/o alle appropriate autorizzazioni dell'Autorità competente locale.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare le norme di radioprotezione e i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate precauzioni di asepsi.

Se in qualsiasi momento della preparazione di questo prodotto l'integrità del flaconcino appare compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.

La somministrazione deve essere effettuata in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del prodotto e l'esposizione dell'operatore alle radiazioni. È obbligatoria una schermatura adeguata.

La somministrazione di radiofarmaci presenta rischi per le persone a contatto con il paziente a causa dell'irradiazione esterna o della contaminazione prodotta da urina, vomito, ecc. Si devono pertanto adottare le opportune misure di protezione in conformità alle normative nazionali. Prima dello smaltimento è necessario valutare l'attività residua del generatore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Iba Molecular Italy S.r.l.
Via Nicola Piccinni, 2
I-20131 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041430012/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 2 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430024/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 4 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430036/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 6 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430048/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 8 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430051/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 10 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430063/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 12 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430075/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 16 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430087/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 20 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430099/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 25 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

041430101/M - "2-50 GBq generatore di radionuclidi" 1 generatore da 50 GBq con 10 flaconcini in vetro per l'eluizione da 5 a 6 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 Giugno 2012

Data del rinnovo più recente: 15 Giugno 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

06/2018

11. DOSIMETRIA

I dati sotto riportati provengono dalla pubblicazione n. 80 della CIPR, e sono stati calcolati tenendo conto dei seguenti presupposti :

(I) Senza pre-trattamento con agente bloccante:

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)				
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Parete della vescica	0,018	0,023	0,030	0,033	0,060
Superfici ossee	0,0054	0,0066	0,0097	0,014	0,026
Cervello	0,0020	0,0025	0,0041	0,0066	0,012
Mammelle	0,0018	0,0023	0,0034	0,0056	0,011
Colecisti	0,0074	0,0099	0,016	0,023	0,035
Tratto gastrointestinale					
- Parete gastrica	0,026	0,034	0,048	0,078	0,16
- Intestino tenue	0,016	0,020	0,031	0,047	0,082
- Colon	0,042	0,054	0,088	0,14	0,27
- parete colon ascendente	0,057	0,073	0,12	0,20	0,38
- parete colon discendente	0,021	0,028	0,045	0,072	0,13
Cuore	0,0031	0,0040	0,0061	0,0092	0,017
Reni	0,0050	0,0060	0,0087	0,013	0,021
Fegato	0,0038	0,0048	0,0081	0,013	0,022
Polmoni	0,0026	0,0034	0,0051	0,0079	0,014
Muscoli	0,0032	0,0040	0,0060	0,0090	0,016
Esofago	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Ovaie	0,010	0,013	0,018	0,026	0,045
Pancreas	0,0056	0,0073	0,011	0,016	0,027
Midollo osseo rosso	0,0036	0,0045	0,0066	0,0090	0,015
Ghiandole salivari	0,0093	0,012	0,017	0,024	0,039
Cute	0,0018	0,0022	0,0035	0,0056	0,010
Milza	0,0043	0,0054	0,0081	0,012	0,021
Testicoli	0,0028	0,0037	0,0058	0,0087	0,016
Timo	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Tiroide	0,022	0,036	0,055	0,12	0,22
Utero	0,0081	0,010	0,015	0,022	0,037

Altri tessuti	0,0035	0,0043	0,0064	0,0096	0,017
Dose efficace (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,042	0,079

(II) Con pre-trattamento con un agente bloccante:

Organo	Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq) con somministrazione di agenti bloccanti				
	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno
Ghiandole surrenali	0,0029	0,0037	0,0056	0,0086	0,016
Parete della vescica	0,030	0,038	0,048	0,050	0,091
Superfici ossee	0,0044	0,0054	0,0081	0,012	0,022
Cervello	0,0020	0,0026	0,0042	0,0071	0,012
Mammella	0,0017	0,0022	0,0032	0,0052	0,010
Colecisti	0,0030	0,0042	0,0070	0,010	0,013
Tratto gastrointestinale					
- Parete gastrica	0,0027	0,0036	0,0059	0,0086	0,015
- Intestino tenue	0,0035	0,0044	0,0067	0,010	0,018
- Colon	0,0036	0,0048	0,0071	0,010	0,018
- parete colon ascendente	0,0032	0,0043	0,0064	0,010	0,017
- parete colon discendente	0,0042	0,0054	0,0081	0,011	0,019
Cuore	0,0027	0,0034	0,0052	0,0081	0,014
Reni	0,0044	0,0054	0,0077	0,011	0,019
Fegato	0,0026	0,0034	0,0053	0,0082	0,015
Polmoni	0,0023	0,0031	0,0046	0,0074	0,013
Muscoli	0,0025	0,0031	0,0047	0,0072	0,013
Esofago	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Ovaie	0,0043	0,0054	0,0078	0,011	0,019
Pancreas	0,0030	0,0039	0,0059	0,0093	0,016
Midollo osseo rosso	0,0025	0,0032	0,0049	0,0072	0,013
Cute	0,0016	0,0020	0,0032	0,0052	0,0097
Milza	0,0026	0,0034	0,0054	0,0083	0,015
Testicoli	0,0030	0,0040	0,0060	0,0087	0,016
Timo	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Tiroide	0,0024	0,0031	0,0050	0,0084	0,015
Utero	0,0060	0,0073	0,011	0,014	0,023
Altri tessuti	0,0025	0,0031	0,0048	0,0073	0,013
Dose efficace (mSv/MBq)	0,0042	0,0054	0,0077	0,011	0,019

La dose efficace risultante dalla somministrazione di un'attività di 400 MBq di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) per un adulto del peso di 70 kg è pari a circa 5,2 mSv.

Dopo il pre-trattamento del paziente con un agente bloccante e la somministrazione di 400 MBq di sodio pertecnetato (^{99m}Tc) ad un adulto del peso di 70 kg, la dose efficace è di 1,7 mSv.

La stima della dose di radiazioni assorbita dal cristallino dopo somministrazione di sodio pertechnetato (^{99m}Tc) per la scintigrafia dei dotti lacrimali è di 0,038 mGy/MBq. Questo valore equivale ad una dose efficace inferiore a 0,01 mSv per una attività somministrata di 4 MBq.

I valori di esposizione alle radiazioni riportati sono validi solo in condizioni di funzionalità normale di tutti gli organi di accumulo del sodio pertechnetato (^{99m}Tc). In caso di ipofunzione o iperfunzione (per es. di tiroide, mucosa gastrica o reni) oppure in presenza di estesi processi che comportano compromissione della barriera ematoencefalica o di disturbi dell'eliminazione per via renale, si possono verificare alterazioni dell'esposizione alle radiazioni, anche con notevoli aumenti a livello locale.

Esposizione a radiazioni esterne

	Intensità di dose di ^{99}Mo - ^{99m}Tc sulla superficie del generatore ($\mu\text{Sv/h.GBq}$)	Intensità di dose di ^{99}Mo - ^{99m}Tc ad 1 m di distanza dal generatore ($\mu\text{Sv/h.GBq}$)
Schermatura con piombo di 41 mm di spessore	16	0,3

L'intensità di dose sulla superficie e la dose accumulata dipendono da vari fattori. È indispensabile effettuare misure nei locali e durante le attività, allo scopo di determinare in modo più preciso e informativo la dose complessiva di radiazioni a cui è esposto il personale.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

L'eluizione dal generatore deve essere effettuata in locali conformi alla normativa nazionale in materia di sicurezza per l'impiego di materiali radioattivi.

L'eluato è una soluzione iniettabile limpida ed incolore di sodio pertechnetato (^{99m}Tc) (Ph. Eur.), con un pH compreso fra 4,5 e 7,5 ed una purezza radiochimica pari o superiore al 95%.

Quando si usa la soluzione di sodio pertechnetato (^{99m}Tc) per la marcatura di un kit, occorre consultare il foglio illustrativo del kit.

Metodo di preparazione

Prima di ciascuna eluizione disinfettare il tappo dei flaconcini di eluizione.

Avvertenza:

Non utilizzare etanolo o etere etilico per disinfettare il tappo del flaconcino di eluizione, perché questa operazione può compromettere il processo di eluizione.

Durante il trasporto la sterilità dell'ago di eluizione è garantita da un cappuccio.

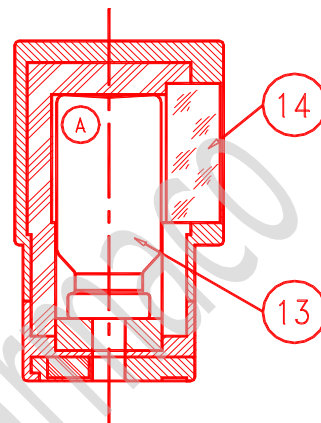
Fra un'eluizione e l'altra, proteggere l'ago di eluizione dalla possibile contaminazione batterica coprendolo con il flacone protettivo.

Seguire questa sequenza per ottenere risultati corretti.

Prima eluizione:

Quando si usa il generatore per la prima volta, **APRIRE** la valvola di sicurezza (10) portandola sulla posizione **ON PRIMA** di collegare il flacone di eluizione. Non chiudere mai la valvola tra una eluizione e l'altra, ma solo quando il generatore non è più in uso e viene smaltito.

Per eluire il generatore, sostituire il cappuccio o il flaconcino protettivo con il contenitore di eluizione (A), contenente un flaconcino sottovuoto (etichettato "TC-Elu") corrispondente al volume di eluizione desiderato (13).



L'eluizione può essere controllata attraverso la finestra in vetro al piombo (14) situata sul contenitore (A). Attendere due minuti affinché l'eluizione sia completa.

Prima dell'uso, controllare la limpidezza dell'eluato ed eliminarlo se la soluzione non risulta trasparente.

Al termine dell'eluizione rimettere immediatamente a posto il flacone di protezione per preservare la sterilità dell'ago.

Volumi di eluizione

Il generatore Tekcis consente l'eluizione dell'intera attività di tecnezio (^{99m}Tc) disponibile in un volume di 5 ml. Sono perciò inutili eluizioni frazionate. L'eluizione può essere effettuata anche in volumi maggiori, come 10 o 15 ml.

Possibilità di impiego

L'attività indicata sull'etichetta di Tekcis è espressa in tecnezio (^{99m}Tc) disponibile alla data di calibrazione (12:00 CET).

L'attività di tecnezio (^{99m}Tc) disponibile dipende:

- dall'attività del molibdeno (^{99}Mo) al momento dell'eluizione;
- dal tempo trascorso dall'ultima eluizione.

Controllo di qualità

Prima della somministrazione occorre controllare limpidezza della soluzione, pH, radioattività e *breakthrough* del molibdeno (^{99}Mo).

Il test di *breakthrough* del molibdeno (^{99}Mo) può essere eseguito sia secondo Ph. Eur. o seguendo qualsiasi altro metodo validato in grado di determinare un contenuto di molibdeno (^{99}Mo) inferiore allo 0,1% della radioattività totale alla data e all'ora della somministrazione.

Massa di tecnezio (^{99m}Tc + ^{99}Tc) presente nell'eluato:

Il molibdeno (^{99}Mo) si trasforma in tecnezio-99m (87,6% del decadimento del molibdeno-99) e tecnezio-99 (12,4% del decadimento del molibdeno-99). La massa complessiva di tecnezio (^{99}Tc + ^{99m}Tc), espressa in μg di tecnezio presente nell'eluato può essere calcolata con la seguente formula semplificata:

$$M(\mu\text{g}) = \frac{\text{Attività di tecnezio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ nell'eluato} \times k}{F}$$

$$k = 5.161.10^{-3} \text{ (attività espressa in GBq)}$$

F è il rapporto fra il numero di atomi di tecnezio-99m (N_{99m}) e il numero totale di atomi di tecnezio (N_t):

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

I valori di questo rapporto (F), espresso come funzione dell'intervallo di tempo fra due eluizioni, sono riportati nella seguente tabella:

Ore	Giorni						
	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

Esempi:

Il tecnezio-99m di un generatore è eluito in 5 ml; l'attività misurata è di 10 GBq; l'eluizione precedente è stata eseguita 27 ore prima.

La massa di tecnezio è:

$$M(\mu\text{g}) = \frac{10 \times 5,161 \cdot 10^{-3}}{0,248} = 0,208 \mu\text{g}$$

ovvero: 0,042 $\mu\text{g/ml}$

Il tecnezio-99m di un generatore viene eluito quattro giorni dopo la preparazione (questa rappresenta la prima eluizione). Con un'attività pari a 10 GBq eluita in 5 ml, la massa del tecnezio è:

$$M(\mu\text{g}) = \frac{10 \times 5,161 \cdot 10^{-3}}{0,0498} = 1,036 \mu\text{g}$$

ovvero: 0,207 $\mu\text{g/ml}$, cioè il quintuplo rispetto all'esempio precedente. Pur se esigua, questa quantità di tecnezio può influenzare la resa di marcatura di alcuni composti.

Se non diversamente specificato, il primo eluato ottenuto da questo generatore può essere di norma utilizzato. L'eluato può essere usato per la marcatura di kit anche dopo 24 ore dall'ultima eluizione, tranne nel caso in cui nell'RCP del corrispondente kit sia specificato l'uso di un eluato fresco.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della AIFA, <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it>.