

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tekcis 2-50 GBq radionuclidegenerator

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natriumpertechneaat (^{99m}Tc) -injectievloeistof wordt geproduceerd door middel van een ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generator. Technetium (^{99m}Tc) vervalt onder emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en een halfwaardetijd van 6,01 uur tot technetium (^{99}Tc), dat, vanwege zijn lange halfwaardetijd van $2,13 \times 10^5$ jaar, als bijna stabiel kan worden beschouwd.

De radionuclidegenerator met de moederisotoop ^{99}Mo , geadsorbeerd aan een chromatografiekolom, geeft een steriele oplossing van natriumpertechneaat (^{99m}Tc) voor injectie af.

Het ^{99}Mo in de kolom is in evenwicht met de gevormde dochterisotoop ^{99m}Tc . De generatoren worden geleverd met de volgende hoeveelheid ^{99}Mo -activiteit op het activiteitreferentietijdstip die de volgende hoeveelheden technetium (^{99m}Tc) afgeeft.

^{99m}Tc activiteit (maximaal elueerbare activiteit op datum van kalibratie, 12 uur CET)	2	4	6	8	10	12	16	20	25	50	GBq
^{99}Mo -activiteit (op datum van kalibratie, 12 uur CET)	2,5	5	7	9,5	12	14,5	19	24	30	60	GBq

De technetium (^{99m}Tc) hoeveelheid beschikbaar door een enkele elutie is afhankelijk van de werkelijke yields van het gebruikte type generator, zoals aangegeven door de fabrikant en door de Nationale Competente Autoriteit goedgekeurd.

Hulpstof met bekend effect:

Elke ml natriumpertechneaat (^{99m}Tc) -oplossing bevat 3,6 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radionuclidegenerator

De geëluëerde oplossing is een heldere en kleurloze natriumpertechneaat (^{99m}Tc) oplossing, met een pH tussen de 4,5 en 7,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Het eluaat uit de radionuclidegenerator (natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) -injectie) is geïndiceerd voor:

- Labeling van diverse kits voor bereiding van een radioactief geneesmiddel dat is ontwikkeld en goedgekeurd voor radiolabeling met een dergelijke oplossing.
- Schildklierscintigrafie: directe beeldvorming en meting van de schildklieropname om informatie te geven over de grootte, positie, nodulatie en functie van de klier bij schildklieraandoeningen.
- Speekselklierscintigrafie: diagnose van chronische sialadenitis (bijv. Sjögren-syndroom) evenals voor bepaling van de speekselklierfunctie en doorgankelijkheid van de afvoerbuis bij speekselklieraandoeningen en monitoring van de respons op therapeutische interventies (in het bijzonder radiotherapie met jodium).
- Locatie van ectopisch maagslijmvlies (Meckel-divertikel).
- Traanbuisscintigrafie voor beoordeling van traanafloedbelemmeringen en monitoring van de respons op therapeutische interventies.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Als natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) intraveneus wordt toegediend, kunnen de activiteiten breed variëren afhankelijk van de vereiste klinische informatie en de gebruikte apparatuur. De injectie van activiteiten hoger dan de lokale DRL's (Diagnostische referentiewaarden) moeten worden onderbouwd.

De aanbevolen activiteiten zijn als volgt:

Volwassenen (70 kg) en ouderen:

- Schildklierscintigrafie: 20-80 MBq
- Speekselklierscintigrafie: 30 tot 150 MBq voor statische beelden, maximaal 370 MBq voor dynamische beelden.
- Meckel-divertikelscintigrafie: 300-400 MBq
- Traanbuisscintigrafie: 2-4 MBq per oog.

Nierfunctiestoornis

De toe te dienen activiteit moet zorgvuldig worden overwogen aangezien bij deze patiënten verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten moet zorgvuldig worden overwogen op basis van de klinische noodzaak en beoordeling van de baten/risicoverhouding in deze patiëntengroep.

De aan kinderen en adolescenten toe te dienen activiteit dient te worden aangepast en kan berekend worden aan de hand van de aanbevelingen van de European Association of Nuclear Medicine (EANM) pediatrische doseringskaart; De toegediende activiteit aan kinderen en adolescenten kan berekend worden door vermenigvuldiging van een baseline activiteit (voor berekeningsdoeleinden) met de gewichtsafhankelijke correctiefactor in de tabel hieronder (zie Tabel 1).

$$A[\text{MBq}]_{\text{toegediend}} = \text{Baseline Activiteit} \times \text{Multiple}$$

Schildklierscintigrafie:

Toegediende activiteit [MBq] = 5,6 MBq × correctiefactor (tabel 1). Een minimale activiteit van 10 MBq is noodzakelijk om beelden van voldoende kwaliteit te verkrijgen.

Identificatie/ lokalisatie van ectopisch maagslijmvlies:

Toegediende activiteit [MBq] = 10,5 MBq × correctiefactor (tabel 1). Een minimale activiteit van 20 MBq is noodzakelijk om beelden van voldoende kwaliteit te verkrijgen.

Tabel 1: Gewichtsafhankelijke correctiefactoren in de pediatrie populatie (voor schildklierscintigrafie en identificatie/lokalisatie van ectopisch maagslijmvlies) volgens de EANM-May 2008 richtlijnen

Gewicht	factor	Gewicht	factor	Gewicht	factor
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

Speekselklierscintigrafie:

De Pediatrie Taakgroep van de EANM (1990) beveelt aan de aan een kind toe te dienen activiteit te berekenen aan de hand van onderstaande tabel (tabel 2) met een minimale dosis van 10 MBq om beelden van voldoende kwaliteit te verkrijgen.

Tabel 2: Gewichtsafhankelijke correctiefactoren in de pediatrie populatie (voor speekselklierscintigrafie) volgens de EANM 1990 aanbevelingen:

Gewicht	factor	Gewicht	factor	Gewicht	factor
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

Traanbuisscintigrafie: de aanbevolen activiteiten gelden voor zowel volwassenen als kinderen.

Wijze van toediening

Voor intraveneus of oculair gebruik.

Voor meervoudig gebruik.

Voor instructies betreffende ex tempore bereiding van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Bij schildklierscintigrafie, speekselklierscintigrafie en identificatie/lokalisatie van ectopisch maagslijmvlies wordt de natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) -oplossing via intraveneuze injectie toegediend.

Bij traanbuisscintigrafie worden de druppels in elk oog gedruppeld (oculair gebruik).

Beeldacquisitie

Schildklierscintigrafie: 20 minuten na intraveneuze injectie.

Speekselklierscintigrafie: onmiddellijk na intraveneuze injectie en met regelmatige tussenpozen gedurende 15 minuten.

Identificatie/lokalisatie van ectopisch maagslijmvlies (Meckel divertikel): onmiddellijk na intraveneuze injectie en met regelmatige tussenpozen gedurende 30 minuten.

Traanbuisscintigrafie: acquisitie van dynamische beelden binnen 2 minuten na indruppelen, gevolgd door statische beelden verkregen met regelmatige tussenpozen binnen 20 minuten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Potentieel voor overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties

Als zich overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en indien nodig een intraveneuze behandeling worden ingesteld.

Om in noodsituaties onmiddellijk te kunnen ingrijpen, moeten de noodzakelijk geneesmiddelen en medische apparatuur als een endotracheale tube en een beademingsapparaat direct voorhanden zijn.

Individuele rechtvaardiging van de baten/risico's

Voor iedere patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling door het waarschijnlijke voordeel te rechtvaardigen zijn. De toegediende activiteit moet in elk geval zo laag mogelijk zijn als redelijkerwijs kan worden bereikt om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

Nierfunctiestoornis

Bij deze patiënten moet de baten/risicoverhouding zorgvuldig worden beoordeeld aangezien verhoogde blootstelling aan straling kan optreden.

Pediatrische patiënten

Voor informatie over toepassing bij pediatrische patiënten, zie rubriek 4.2.

Zorgvuldige beoordeling van de indicatie is vereist omdat de effectieve dosis per MBq hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Schildklierblokkade is van speciaal belang in de pediatrische populatie met uitzondering van schildklierscintigrafie.

Vorbereiding van de patiënt

Voorbehandeling van patiënten met middelen die de schildklierwerking blokkeren of verminderen kan bij bepaalde indicaties noodzakelijk zijn.

De patiënt moet voor aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn en worden aangespoord om in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk de blaas te ledigen om de hoeveelheid straling te verminderen.

Om vals-positieven te vermijden of om de bestraling te minimaliseren door reductie van pertechneetaat accumulatie in de schildklier en speekselklieren, dient een schildklierblokkerend middel te worden gegeven voorafgaand aan de traanklierbuisscintigrafie of Meckel-divertikel scintigrafie. Omgekeerd dient GEEN schildklierblokkerend middel te worden gebruikt voor een schildklier-, bijschildklier- of speekselklierscintigrafie.

Voor applicatie van natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) oplossing voor scintigrafie van Meckel-divertikel dient de patiënt 3 tot 4 uur nuchter te zijn ter vermindering van darmperistaltiek.

Na in vivo labeling van erythrocyten met tinionen ter reductie van natriumpertechneetaat (^{99m}Tc), wordt het ^{99m}Tc complex voornamelijk in de erythrocyten ingebouwd, zodat een Meckel-divertikel scintigrafie voor of enkele dagen na in vivo labeling van erythrocyten moet plaatsvinden.

Na afloop van de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen moet gedurende 12 uur worden beperkt.

Specifieke waarschuwingen

Natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) oplossing voor injectie bevat 3,6 mg/ml natrium.

Afhankelijk van het tijdstip waarop de injectie wordt toegediend, kan de hoeveelheid natrium die aan de patiënt wordt toegediend in sommige gevallen meer zijn dan 1 mmol (23 mg). Hierbij moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

Wanneer natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) oplossing gebruikt wordt voor labeling van een kit, dient bij bepaling van de totale natriuminhoud rekening te worden gehouden met het natrium afgeleid uit het eluaat en de kit. Raadpleeg de bijsluiter van de kit.

Bij speekselklierscintigrafie moet een lagere specificiteit van de methode worden verwacht dan bij MR magnetic resonance -sialografie.

De voorzorgen met betrekking tot omgevingsgevaar staan vermeld in rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Atropine, isoprenaline en analgetica kunnen de maaglediging vertragen en daardoor een herverdeling van (^{99m}Tc)-pertechnetaat bij abdominale beeldvorming veroorzaken.

Er dienen geen laxantia te worden gebruikt aangezien deze het maag-darmkanaal irriteren. In de 48 uur voorafgaand aan toediening van pertechnetaat (^{99m}Tc) voor meckel-divertikelscintigrafie dienen bij voorkeur geen met contrast versterkte onderzoeken (bijv. barium) en onderzoeken van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal te worden uitgevoerd.

Van veel farmacologische geneesmiddelen is bekend dat ze de opname door de schildklier beïnvloeden:

- antithyroïde geneesmiddelen (bijv. carbimazol of andere imidazolderivaten als propylthiouracil), salicylaten, steroïden, natriumnitroprusside, natriumsulfobromoftaleïne en perchloraat moet gedurende 1 week voorafgaand aan schildklierscintigrafie worden stopgezet;
- het gebruik van fenylobutazon en expectorantia moet gedurende 2 weken worden stopgezet;
- het gebruik van natuurlijke of synthetische thyreomimetica (bijv. natriumthyroxine, natriumliothyronine, schildklierextract) moet gedurende 2-3 weken worden stopgezet;
- het gebruik van amiodaron, benzodiazepinen en lithium moet gedurende 4 weken worden stopgezet;
- in de 1-2 voorafgaande maanden mogen geen jodiumhoudende contrastmiddelen zijn toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Wanneer toediening van een radioactief geneesmiddel aan een vruchtbare vrouw wordt overwogen, is het belangrijk vast te stellen of zij al dan niet zwanger is. Van iedere vrouw die over tijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van twijfel over een mogelijke zwangerschap (als er een menstruatie is overgeslagen, als de menstruatie zeer onregelmatig is, enz.) moeten aan de patiënt alternatieve technieken worden aangeboden waarbij geen gebruik wordt gemaakt van ioniserende straling (als deze beschikbaar zijn).

Zwangerschap

Toediening van pertechnetaat (^{99m}Tc) aan een vrouw van wie bekend is dat zij zwanger is dient gerechtvaardigd te worden door medische noodzaak en een positieve individuele baten/risico afweging voor de moeder en de foetus. Alternatieve diagnostische modaliteiten zonder straling dienen te worden overwogen.

Van ^{99m}Tc (als vrij pertechnetaat) is aangetoond dat het de placenta passeert.

Borstvoeding

Vóór toediening van radioactieve middelen aan een moeder die borstvoeding geeft, moet de mogelijkheid worden overwogen om de toediening van het radioactieve middelen uit te stellen tot de moeder met de borstvoeding is gestopt en moet worden nagedacht over welk radiofarmacon de beste keuze is met het oog op de in de moedermelk afgegeven radioactiviteit. Als de toediening noodzakelijk wordt geacht, moet de borstvoeding gedurende 12 uur na toediening worden onderbroken en de afgekolfde melk worden vernietigd.

Nauw contact met zuigelingen moet gedurende deze periode worden beperkt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De natriumpertechneaat (^{99m}Tc) -oplossing heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Informatie over bijwerkingen is afkomstig van spontane meldingen. De gemelde typen reacties zijn anafylactoïde reacties, vegetatieve reacties evenals verschillende typen reacties op de injectieplaats. Natriumpertechneaat (^{99m}Tc) uit de Tekcis radionuclide-generator wordt gebruikt voor radioactieve labeling van uiteenlopende verbindingen. Deze geneesmiddelen hebben doorgaans een groter potentieel voor bijwerkingen dan ^{99m}Tc ; de gemelde bijwerkingen zijn dan ook meer gerelateerd aan de gelabelde verbindingen dan aan ^{99m}Tc . De mogelijke typen bijwerkingen na intraveneuze toediening van een ^{99m}Tc -gelabeld farmaceutisch preparaat hangen af van de specifieke verbinding die wordt gebruikt. Deze informatie staat vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van de kit die wordt gebruikt voor de bereiding van het radioactieve geneesmiddel.

Tabellarische lijst van bijwerkingen:

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

Niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Immuunsysteemaandoeningen

Frequentie niet bekend*: anafylactoïde reacties (bijv. dyspneu, coma, urticaria, erytheem, huiduitslag, pruritus, oedeem op diverse plaatsen, bijv. gezichtsoedeem)

Zenuwstelselaandoeningen

Frequentie niet bekend*: vasovagale reacties (bijv. syncope, tachycardie, bradycardie, duizeligheid, hoofdpijn, wazig zien, 'flushing' (rood worden))

Maagdarmstelselaandoeningen

Frequentie niet bekend*: braken, misselijkheid, diarree

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Frequentie niet bekend*: reacties op de injectieplaats door extravasatie (bijv. cellulitis, pijn, erytheem, zwelling)

* Bijwerkingen afkomstig van spontane meldingen

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met een kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis 5,2 mSv is wanneer de maximale aanbevolen activiteit van 400 MBq wordt toegediend, is de kans op deze bijwerkingen klein.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische reacties (bijv. dyspnoe, coma, urticaria, erytheem, uitslag, pruritus, oedeem op verscheidene locaties [bijv. gezicht])

Anafylactische reacties zijn gemeld na intraveneuze injectie van natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) en omvatten verscheidene huid- of respiratoire symptomen zoals huidirritaties, oedeem of dyspnoe.

Vegetatieve reacties (zenuwstelsel- en gastro-intestinale afwijkingen)

Enkele gevallen van ernstige vegetatieve reacties zijn gerapporteerd; de meeste vegetatieve reacties waren echter gastro-intestinale reacties zoals misselijkheid en braken. Andere meldingen omvatten vasovagale reacties zoals hoofdpijn of duizeligheid. Vegetatieve reacties worden meer beschouwd als gerelateerd aan de onderzoekssetting dan aan technetium (^{99m}Tc), met name bij gespannen patiënten.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Andere meldingen beschrijven plaatselijke reacties op de toedieningsplaats. Dergelijke reacties zijn gerelateerd aan extravasatie van het radioactieve materiaal tijdens de injectie, en de gemelde reacties variëren van lokale zwelling tot cellulitis. Afhankelijk van de toegediende radioactiviteit en de gelabelde stof, is bij uitgebreide extravasatie een operatieve ingreep noodzakelijk.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een stralingsoverdosis met natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) moet de door de patiënt geabsorbeerde dosis zo mogelijk worden verlaagd door het radionuclide door middel van defecatie, geforceerde diurese en frequente lediging van de blaas uit het lichaam te verwijderen.

De opname in de schildklier, speekselklieren en het maagslijmvlies kan aanzienlijk worden verminderd wanneer na een accidentele hoge dosis natriumpertechneetaat (^{99m}Tc) onmiddellijk natrium- of kalium perchloraat wordt toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Radiofarmaca voor diagnostisch onderzoek, diverse schildklier farmaceutica voor diagnostiek, ATC-code: V09FX01.

Er is geen farmacologische activiteit waargenomen met de voor diagnostische doeleinden toegediende doses.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Het pertechnetaat vertoont eenzelfde biologische distributie als jodide- en perchloraationen met tijdelijke concentratie in speekselklieren, plexus choreoïdus, maag (maagslijmvlies) en schildklier, waaruit het onveranderd wordt geëlimineerd. Het pertechnetaat neigt ook tot concentratie in gebieden met verhoogde vascularisatie of met abnormale vasculaire permeabiliteit, in het bijzonder wanneer voorbehandeling met blokkerende middelen de opname in glandulaire structuren remt. Bij een intacte bloed-hersenenbarrière dringt natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) niet door in het hersenweefsel.

Opname in organen

In het bloed wordt 70-80 % van het intraveneus geïnjecteerde natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) gebonden aan eiwitten, primair specifiek aan albumine. De niet-gebonden fractie (20-30 %) hoopt zich tijdelijk op in de schildklier en speekselklieren, de maag- en neusslijmvliezen en in de plexus choreoïdus.

In tegenstelling tot jodium wordt natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) daarentegen niet gebruikt voor de synthese van schildklierhormonen (organificatie) noch geabsorbeerd in de dunne darm. In de schildklier wordt de maximale accumulatie, afhankelijk van de functionele toestand en jodiumverzadiging (bij euthyreoïdie ongeveer 0,3-3 %, bij hyperthyreoïdie en jodiumdepletie maximaal 25 %), ca. 20 minuten na injectie bereikt waarna deze snel daalt. Dit geldt ook voor de pariëtale cellen van het maagslijmvlies en voor de acinaire cellen van de speekselklieren.

In tegenstelling tot de schildklier, die natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) weer aan de bloedstroom afgeeft, scheiden de speekselklieren en de maag natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) respectievelijk uit in het speeksel en maagsap. De ophoping door de speekselklier ligt in de orde van grootte van 0,5 % van de toegediende activiteit waarbij het maximum na ca. 20 minuten wordt bereikt. Eén uur na injectie is de concentratie in het speeksel ongeveer 10-30 keer hoger dan in het plasma. De excretie kan worden versneld door citroensap of door stimulatie van het parasympatische zenuwstelsel; de absorptie wordt geremd door perchloraat.

Eliminatie

De halfwaardetijd in plasma is ongeveer 3 uur. Natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) metaboliseert niet in het organisme. Eén fractie wordt zeer snel via de nieren geëlimineerd, de rest langzamer via feces, speeksel en traanvocht. De uitscheiding in de eerste 24 uur na toediening is voornamelijk in de urine (ongeveer 25 %) met

fecale uitscheiding gedurende de daaropvolgende 48 uur. Ongeveer 50 % van de toegediende activiteit wordt binnen de eerste 50 uur uitgescheiden. Wanneer de selectieve opname van pertechnetaat (^{99m}Tc) in glandulaire structuren wordt geremd door toediening vooraf van blokkerende middelen, volgt de uitscheiding dezelfde routen maar is er sprake van een hogere renale klaring.

Bovenvermelde data zijn niet valide wanneer natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) gebruikt wordt voor labeling van een andere radiofarmaceuticum.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen informatie beschikbaar over acute, subacute en chronische toxiciteit door enkelvoudig of herhaald toegediende doses. De hoeveelheid natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) die tijdens klinische diagnostische procedures wordt toegediend, is zeer klein en afgezien van allergische reacties zijn er geen andere bijwerkingen gemeld.

Dit geneesmiddel is niet bedoeld voor regelmatige of continue toediening.

Er zijn geen mutageniteitsonderzoeken en langlopende carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd.

Reproductietoxiciteit: de placentapassage van ^{99m}Tc van intraveneus toegediend natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) is onderzocht bij muizen. De zwangere uterus bleek bij toediening zonder toediening vooraf van perchlooraat maar liefst 60 % van het geïnjecteerde ^{99m}Tc te bevatten. Onderzoeken uitgevoerd bij drachtige muizen tijdens de dracht, de dracht en de zoogperiode en alleen de zoogperiode lieten veranderingen zien bij het nageslacht. Deze veranderingen omvatten gewichtsafname, kaalheid en steriliteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Kolomsysteem:
Aluminiumoxide.
- Zak met elutieoplossing:
Natriumchloride, natriumnitraat, water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

Generator: 21 dagen na fabricagedatum.

De datum van kalibratie en de vervaldatum staan vermeld op het etiket.

Natriumpertechnetaat (^{99m}Tc) -eluaat: na elutie binnen 10 uur gebruiken tot maximaal 10 opzuigingen.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Elutieflacons: 24 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Generator: voor dit middel gelden geen speciale voorzorgsmaatregelen voor bewaren.

Eluaat: voor de bewaarcondities na elutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Flacons onder vacuüm: bewaren beneden 25°C.

De opslag van radiofarmaceutische geneesmiddelen moet in overeenstemming zijn met de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Tekcis-generator wordt geleverd in een type A transportverpakking. Deze bevat:

- een 250ml-zak van zacht polypropyleen met de elutieoplossing (1). Deze wordt met een roestvrijstalen naald (2) aangesloten op de bovenkant van de chromatografiekolom;
- een glazen chromatografiekolom (3) die aan beiden uiteinden is afgesloten door silicone stoppen gevuld met gesinterde roestvrijstalen frits (4). Deze kolom bevat aluminium met daaraan geadsorbeerd molybdeen-99;
- een uitstroomnaald (5) aangesloten op de onderkant van de kolom, waarbij het andere uiteinde van de naald (6) kan worden aangesloten op een elutieflacon om de kolom te elueren of op een beschermende flacon (STE-ELU) om de steriliteit tussen twee eluties te bewaren.

De aluminium kolom en de naald worden beschermd door een cilindroconisch lood- of wolfraamschild (7). Generatoren tot 25 GBq technetium (^{99m}Tc) worden beschermd door een loodschild en die tot 50 GBq door een wolfraamschild.

Het hele systeem is geplaatst in een gegoten plastic omhulling in de vorm van een parallellepipedum (23 × 21 × 14 cm) (8-9).

De elutienaald steekt uit de bovenkant van de plastic omhulling, beschermd door een transportkap of beschermende flacon (STE-ELU).

Naast de elutienaald bevindt zich een veiligheidsklep (10), die tijdens transport gesloten is.

Bij de generator meegeleverde toebehoren:

- een zak met 7 steriele, pyrogeenvrije elutieflacons onder gedeeltelijk vacuüm (TC0ELU-5) (11) voldoende voor de elutie van 5 ml tot 6 ml;
- een beschermende flacon voor de steriele elutiennaald (STE-ELU). Elke elutieflacon of beschermende flacon is een kleurloze Europese Farmacopee type I glazen 15ml-flacon, afgesloten met een rubber stop en verzegeld met een aluminium dop.
- Bij de eerste verzending wordt een elutievat (12) bijgeleverd.

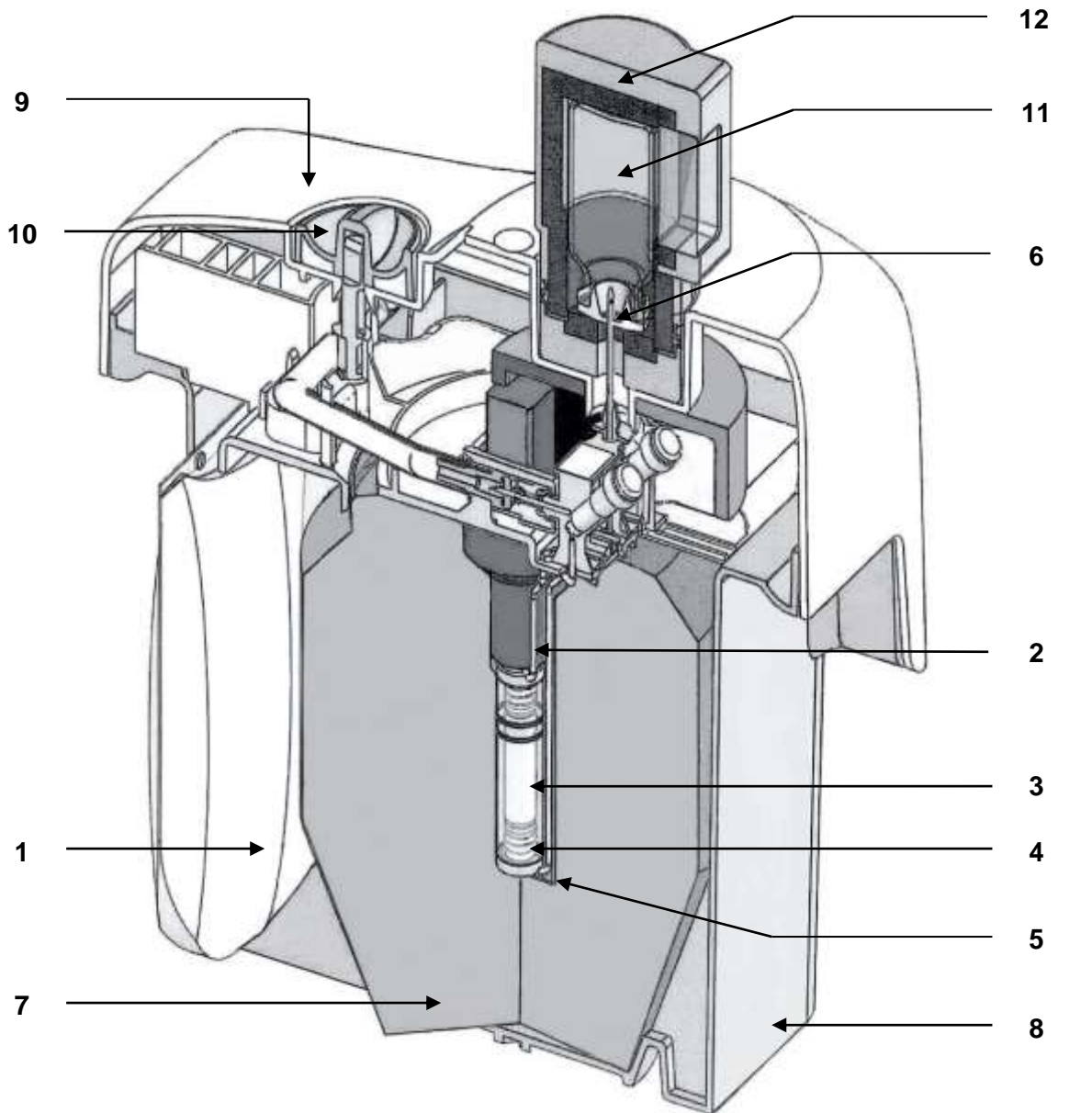
Andere beschikbare toebehoren:

- kits met 7 × 15ml-flacons:
 - flacons onder gedeeltelijk vacuüm, voldoende voor elutie van 5 tot 6 ml;
 - flacons onder gedeeltelijk vacuüm, voldoende voor elutie van 9 tot 11 ml;
 - flacons onder gedeeltelijk vacuüm, voldoende voor elutie van 14 tot 16 ml.
- extra loodschild aangepast aan de Tekcis-generator: PROTECT ELU.

Verpakkingsgrootte:

^{99m} Tc-activiteit (maximaal elueerbare activiteit op datum van kalibratie, 12 uur CET)	2	4	6	8	10	12	16	20	25	50	GBq
⁹⁹ Mo-activiteit (op datum van kalibratie, 12 uur CET)	2,5	5	7	9,5	12	14,5	19	24	30	60	GBq

Schematische voorstelling van de Tekcis-generator in elutiemodus



1	zak met elutieoplossing	cilindroconisch lood- of wolframschild	7
2	aansluitnaald	onderste plastic omhulsel	8
3	glazen chromatografiekolom	bovenste plastic omhulsel	9
4	silicone stop + gesinterde roestvrijstalen frits	veiligheidsklep	10
5	roestvrijstalen uitloopnaald	elutieflacon	11
6	elutienaald	elutievat	12

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen alleen door daartoe bevoegde personen in een daartoe aangewezen klinische setting in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, toepassing, overbrenging en afvoer ervan vallen onder de voorschriften en/of de desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radioactieve geneesmiddelen dienen op zodanige wijze te worden bereid dat aan de eisen van zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit wordt voldaan. De aangewezen aseptische voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen.

Als op enig moment de integriteit van de generator of deze flacon met de geëluëerde oplossing is aangetast, mag dit product niet worden gebruikt.

De toedieningsprocedures moeten zodanig worden uitgevoerd dat het risico van besmetting van het geneesmiddel en stralingsbesmetting voor de gebruikers zoveel mogelijk wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaceutische geneesmiddelen levert voor anderen gevaar op door externe straling of besmetting door morsen van urine, braaksel, enz. Er moeten derhalve voorzorgsmaatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen in overeenstemming met de nationale voorschriften.

Vóór vernietiging moet de restactiviteit van de generator worden geschat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 109519

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 december 2011

Datum van laatste verlenging: 28 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.5: 7 september 2023

11. DOSIMETRIE

De onderstaande gegevens zijn afkomstig van de ICRP 80 en worden berekend aan de hand van de volgende aannamen:

(I) Zonder voorbehandeling met een blokkerend middel:

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)				
	Volwassenen	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,0037	0,0047	0,0072	0,011	0,019
Blaaswand	0,018	0,023	0,030	0,033	0,060
Botoppervlak	0,0054	0,0066	0,0097	0,014	0,026
Hersenen	0,0020	0,0025	0,0041	0,0066	0,012
Borsten	0,0018	0,0023	0,0034	0,0056	0,011
Galblaas	0,0074	0,0099	0,016	0,023	0,035
Maag-darmkanaal					
- Maagwand	0,026	0,034	0,048	0,078	0,16
- Dunne darm	0,016	0,020	0,031	0,047	0,082
- Colon	0,042	0,054	0,088	0,14	0,27
- Wand van het colon ascendens	0,057	0,073	0,12	0,20	0,38
- Wand van het colon descendens	0,021	0,028	0,045	0,072	0,13
Hart	0,0031	0,0040	0,0061	0,0092	0,017
Nieren	0,0050	0,0060	0,0087	0,013	0,021
Lever	0,0038	0,0048	0,0081	0,013	0,022
Longen	0,0026	0,0034	0,0051	0,0079	0,014
Spieren	0,0032	0,0040	0,0060	0,0090	0,016
Slokdarm	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Ovaria	0,010	0,013	0,018	0,026	0,045
Pancreas	0,0056	0,0073	0,011	0,016	0,027
Rood beenmerg	0,0036	0,0045	0,0066	0,0090	0,015
Speekselklieren	0,0093	0,012	0,017	0,024	0,039
Huid	0,0018	0,0022	0,0035	0,0056	0,010
Milt	0,0043	0,0054	0,0081	0,012	0,021
Testes	0,0028	0,0037	0,0058	0,0087	0,016
Thymus	0,0024	0,0032	0,0047	0,0075	0,014
Schildklier	0,022	0,036	0,055	0,12	0,22
Uterus	0,0081	0,010	0,015	0,022	0,037
Overig weefsel	0,0035	0,0043	0,0064	0,0096	0,017
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,026	0,042	0,079

(II) Met voorbehandeling met een blokkerend middel:

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toedienende eenheid activiteit (mGy/MBq) na toediening van een blokkerend middel				
	Volwassenen	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1jaar
Bijnieren	0,0029	0,0037	0,0056	0,0086	0,016
Blaaswand	0,030	0,038	0,048	0,050	0,091
Botoppervlak	0,0044	0,0054	0,0081	0,012	0,022
Hersenen	0,0020	0,0026	0,0042	0,0071	0,012
Borsten	0,0017	0,0022	0,0032	0,0052	0,010
Galblaas	0,0030	0,0042	0,0070	0,010	0,013
Maag-darmkanaal					
- Maagwand	0,0027	0,0036	0,0059	0,0086	0,015
- Dunne darm	0,0035	0,0044	0,0067	0,010	0,018
- Colon	0,0036	0,0048	0,0071	0,010	0,018
- Wand van het colon ascendens	0,0032	0,0043	0,0064	0,010	0,017
- Wand van het colon descendens	0,0042	0,0054	0,0081	0,011	0,019
Hart	0,0027	0,0034	0,0052	0,0081	0,014
Nieren	0,0044	0,0054	0,0077	0,011	0,019
Lever	0,0026	0,0034	0,0053	0,0082	0,015
Longen	0,0023	0,0031	0,0046	0,0074	0,013
Spieren	0,0025	0,0031	0,0047	0,0072	0,013
Slokdarm	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Ovaria	0,0043	0,0054	0,0078	0,011	0,019
Pancreas	0,0030	0,0039	0,0059	0,0093	0,016
Rood beenmerg	0,0025	0,0032	0,0049	0,0072	0,013
Huid	0,0016	0,0020	0,0032	0,0052	0,0097
Milt	0,0026	0,0034	0,0054	0,0083	0,015
Testes	0,0030	0,0040	0,0060	0,0087	0,016
Thymus	0,0024	0,0031	0,0046	0,0075	0,014
Schildklier	0,0024	0,0031	0,0050	0,0084	0,015
Uterus	0,0060	0,0073	0,011	0,014	0,023
Overig weefsel	0,0025	0,0031	0,0048	0,0073	0,013
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0042	0,0054	0,0077	0,011	0,019

De effectieve dosis na de intraveneuze toediening van 400 MBq natriumpertechneaat (^{99m}Tc) aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is ongeveer 5,2 mSv.

Na voorbehandeling van patiënten met een blokkerend middel en toediening van 400 MBq natriumpertechneaat (^{99m}Tc) aan een volwassene met een gewicht van 70 kg is de effectieve dosis 1,7 mSv.

De stralingsdosis die wordt geabsorbeerd door de ooglenzen na toediening van natriumpertechneet (^{99m}Tc) voor traanbuiscintigrafie wordt geschat op 0,038 mGy/MBq. Dit is een effectief dosisequivalent van minder dan 0,01 mSv voor een toegediende activiteit van 4 MBq.

De gespecificeerde stralingsblootstelling is alleen van toepassing als alle organen die natriumpertechneet (^{99m}Tc) ophopen, normaal functioneren. Hyper/hypofunctie (bijv. van de schildklier, het maagslijmvlies of de nier) en verlengde processen met verstoring van de bloed-hersenbarrière of stoornissen van de eliminatie via de nieren kunnen leiden tot veranderingen in de stralingsblootstelling, lokaal zelfs tot sterke toename ervan.

Externe stralingsblootstelling

	^{99}Mo - ^{99m}Tc -dosistempo op het oppervlak van de generator ($\mu\text{Sv/uur. GBq}$)	^{99}Mo - ^{99m}Tc -dosistempo op 1 m afstand van de generator ($\mu\text{Sv/uur. GBq}$)
Afscherming met een loodschild met een dikte van 41 mm.	16	0,3

Het dosistempo op het oppervlak en de geaccumuleerde dosis zijn van veel factoren afhankelijk. In het algemeen is meting van de straling op het milieu en tijdens het werk van essentieel belang en dient plaats te vinden.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Elutie van de generator moet worden uitgevoerd in ruimten die voldoen aan de nationale voorschriften met betrekking tot een veilig gebruik van radioactieve producten.

De geëluëerde oplossing is een heldere, kleurloze natriumpertechneet (^{99m}Tc) -oplossing, met een pH tussen 4,5 en 7,5 en een radiochemische zuiverheid gelijk aan of hoger dan 95 %.

Wanneer natriumpertechneet (^{99m}Tc) -oplossing wordt gebruikt voor labeling van een kit, wordt verwezen naar de bijsluiters van de betreffende kit.

Bereidingswijze

Desinfecteer voor elke elutie de stop van de elutieflacons.

Waarschuwing:

Gebruik geen ethanol of ethylether om de stop van de elutieflacon te desinfecteren, aangezien dit het elutieproces kan verstoren.

Tijdens transport moet de steriliteit van de elutienaald worden gewaarborgd door een dop

Bescherm de elutienaald tegen mogelijke bacteriële besmetting door tussen twee eluties de beschermende flacon over de naald te plaatsen.

Neem voor goede resultaten onderstaande volgorde in acht:

Eerste elutie:

Wanneer de generator voor de eerste keer wordt gebruikt, OPEN dan de veiligheidsklep (10) in de **AAN**-stand VOOR de elutieflacon wordt aangesloten. Sluit nooit de veiligheidsklep tussen twee eluties. Sluit de veiligheidsklep alleen als de generator wordt vernietigd.

Vervang, om de generator te elueren, de dop of beschermende flacon door het elutievat (A) met daarin een elutieflacon onder vacuüm (voorzien van de aanduiding 'TC-ELU) die overeenkomt met het gewenste elutievolume (13).

De elutie kan worden gevolgd door het loodglazen venster (14) van het vat (A). Wacht twee minuten om er zeker van te zijn dat de elutie voltooid is.

Controleer voor gebruik de helderheid van het eluaat en vernietig dit als de oplossing niet helder is.

Plaats onmiddellijk na elutie de beschermende flacon terug om de steriliteit van de naald te bewaren.

Elutievolumen

Tekcis is een generator die zodanig is ontworpen dat alle beschikbare technetium-99m-activiteit in een volume van 5 ml wordt geëluëerd. Gefractioneerde eluties zijn daarom niet nodig. Elutie van grotere volumens kan echter wel worden uitgevoerd: 10 ml of 15 ml.

Mogelijke toepassingen

De op het etiket van de generator vermelde activiteit wordt uitgedrukt in technetium-99m beschikbaar op de datum van kalibratie (12:00 CET).

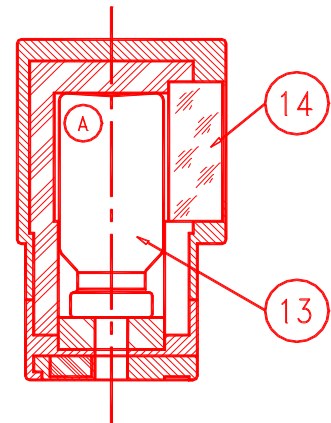
De beschikbare activiteit van technetium-99m hangt af van:

- de molybdeen-99-activiteit op het tijdstip van elutie;
- de tijd die is verstreken na de laatst uitgevoerde elutie.

Kwaliteitscontrole

De radioactiviteit en molybdeen-99-doorbraak moeten voor toediening worden gecontroleerd.

De test op molybdeen(⁹⁹Mo)-doorbraak kan volgens de Ph. Eur. Worden uitgevoerd of volgens elke andere gevalideerde methode die op de dag en het uur van toediening een molybdeen(⁹⁹Mo)-gehalte van minder dan 0,1 procent van de totale radioactiviteit kan vaststellen.



Massa van technetium ($^{99m}\text{Tc} + ^{99}\text{Tc}$) aanwezig in het eluaat:

Molybdenum-99 wordt omgezet in technetium-99m (87,6 % van de molybdenum-99-disintegraties) en in technetium-99 (12,4 % van de molybdenum-99-disintegraties). De totale massa van technetium ($(^{99m}\text{Tc}) + (^{99}\text{Tc})$) uitgedrukt als μg technetium aanwezig in het eluaat, kan worden berekend aan de hand van de volgende vereenvoudigde formule:

$$M(\mu\text{g}) = \frac{\text{technetium-99m-activiteit van het eluaat} \times k}{F}$$

$$k = 5,161 \cdot 10^{-3} \text{ (activiteit uitgedrukt in GBq)}$$

F is de verhouding tussen het aantal technetium-99m-atomen (N_{99m}) en het totale aantal technetiumatomen (N_t):

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

De waarden van deze verhouding (F) als functie van het interval tussen twee eluties worden in onderstaande tabel weergegeven:

Uren	Dagen						
	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

Voorbeelden:

Het technetium-99m van een generator wordt geëluëerd in 5 ml; de gemeten activiteit is 10 GBq; de voorgaande elutie werd 27 uur eerder uitgevoerd.

De massa van technetium is:

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

d.w.z. 0,042 $\mu\text{g/ml}$

Het technetium-99m van een generator wordt 4 dagen na bereiding geëluëerd (overeenkomend met de eerste elutie). Voor een activiteit van 10 GBq geëluëerd in 5 ml, is de massa van het technetium:

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

d.w.z. 0,207 $\mu\text{g/ml}$, d.w.z. vijf keer meer technetium dan in het vorige voorbeeld. Hoewel dit maar een kleine hoeveelheid technetium is, kan deze toch de opbrengst van labeling van sommige verbindingen negatief beïnvloeden.

Het eerste eluaat dat met deze generator wordt verkregen, kan gewoon worden gebruikt, tenzij anders aangegeven.

Het eluaat kan worden gebruikt voor labeling van de kit, zelfs als deze 24 uur na de laatste elutie is geëluëerd, behalve als in de samenvatting van de productkenmerken van de betreffende kit wordt uitgesloten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van de Geneesmiddelen (<https://www.cbg-meb.nl>).