

ROTOP

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO
Tektrotyd 16 µg, conjunto para preparações radiofarmacêuticas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA
O frasco para injetáveis 1 contém 16 µg de sal TFA de Hynic-[D-Phe¹,Tyr³-octreotido]
O frasco para injetáveis 2 contém 10 mg ácido etilenodiamina-N,N´ -diacético (EDDA).
Lista completa de excipientes, ver secção 6. 1.
O radionuclídeo não faz parte do conjunto.

3. FORMA FARMACÊUTICA
Conjunto para preparações radiofarmacêuticas
Liofilizados brancos ou quase brancos
Para radiomarcação com solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS
4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.
O ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC liga-se especificamente aos recetores da somatostatina.
Após radiomarcação com solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio, a solução de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC obtida é indicada em doentes adultos com tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (GEP-NET) para localização dos tumores primários e das suas metástases (ver secção 5. 1).

Para população pediátrica, ver secção 4.2.

4.2 Posologia e modo de administração
Posologia
A posologia recomendada é de 370-740 MBq para cintigrafia planar e para estudos SPECT.

Adultos
O intervalo de atividade sugerido é de 370-740 MBq numa injeção intravenosa única. A atividade a administrar depende da sensibilidade do equipamento disponível.

População idosa (com idade superior a 65 anos)
A atividade recomendada a administrar em adultos é de 370-740 MBq numa injeção intravenosa única. Não é necessário ajuste posológico em idosos.

Disfunção renal
É necessária precaução considerável na atividade a administrar, uma vez que é possível um aumento na exposição à radiação nestes doentes, conforme indicado na secção 4.4.

Disfunção hepática
Não é necessário reduzir a dose em doentes com compromisso hepático, conforme indicado na secção 5.2.

População pediátrica
Não estão disponíveis dados sobre a segurança e eficácia do tecnécio ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC para utilização em doentes pediátricos.

Modo de administração
Este medicamento deve ser radiomarcado antes da administração ao doente.
Para instruções acerca da preparação deste radiofármaco, ver secção 12.
O ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC é administrado por via intravenosa em dose única.
Para preparação dos doentes, ver secção 4.4.
A exposição à radiação ionizante deverá ser justificável para cada do-

ente com base no benefício provável do diagnóstico e no risco da exposição à radiação.
Para maior conveniência na administração, a solução de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC pode ser diluída com cloreto de sódio injetável, conforme indicado na secção 6.2.

Aquisição da imagem
A aquisição imagiológica deve ser realizada 1-2 horas e 4 horas após a administração intravenosa. As imagens obtidas 1-2 horas após a injeção podem ser úteis para comparação e avaliação da atividade abdominal documentada nas imagens obtidas às 4 horas.
O exame pode ser complementado, dependendo da necessidade clínica, através da aquisição 15 minutos e 24 horas após a administração do *tracer*.
A aquisição de uma imagem adicional às 24 horas pode melhorar a especificidade em casos ambíguos, particularmente no abdómen.
Recomenda-se a realização do exame através de uma técnica de corpo inteiro e SPECT (ou SPECT/TAC) de áreas selecionadas do corpo.

4.3 Contraindicações
Hipersensibilidade ao sal TFA de HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-octreotido], ao ácido etilenodiamina-N,N´ -diacético (EDDA) ou a qualquer um dos excipientes ou à solução para injeção de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização
A preparação radiomarcada destina-se à administração única.

Justificação de benefício-risco individual
A exposição à radiação ionizante deverá ser justificável para cada doente com base no benefício. A atividade administrada deverá ser tão reduzida quanto razoavelmente possível para obter a informação de diagnóstico pretendida.

Disfunção renal
É necessária precaução considerável na atividade a administrar, uma vez que é possível um aumento na exposição à radiação nestes doentes.

Disfunção hepática
Não é necessário reduzir a dose em doentes com compromisso hepático, conforme indicado na secção 5.2.

População pediátrica
Para informação sobre a utilização na população pediátrica, ver secção 4.2.

Preparação do doente
O doente deve encontrar-se bem hidratado antes do início do exame e deve ser-lhe solicitado que esvazie a bexiga tão frequentemente quanto possível durante as primeiras horas após o exame, de forma a reduzir a radiação.
A obtenção de imagens ideais da cavidade abdominal é obtida após a aplicação de uma dieta líquida iniciada dois dias antes do exame, bem como pela administração de laxantes no dia anterior ao exame.
O método de preparação do doente pode depender do protocolo de exame aplicado e da localização das lesões.
Em relação a doentes sob tratamento com octeotrido, recomenda-se que este tratamento seja temporariamente suspenso de forma a evitar um possível bloqueio dos recetores da somatostatina. Esta recomendação é dada de forma empírica, não tendo sido demonstrada a necessidade absoluta de tal medida.
Em alguns doentes, a suspensão do tratamento pode não ser tolerada e provocar efeito *rebound*. Este caso é notório em doentes com insulinooma, nos quais o risco de uma hipoglicemia súbita tem de ser considerado e em doentes com síndrome carcinoide (consulte as propostas sobre a suspensão na secção 4.5).

Interpretação de imagens
Uma cintigrafia positiva com ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC reflete a presença de uma densidade aumentada de tecidos com recetores de somatostatina, em vez da presença de uma doença maligna.
Para além disso, uma captação positiva não é específica de tumores gastro-entero-pancreáticos. Resultados positivos de cintigrafia exigem avaliação da possibilidade da presença de outra doença caracterizada por concentrações locais elevadas de recetores de somatostina. Um aumento na densidade de recetores de somatostatina pode também ocorrer nas seguintes patologias: tumores decorrentes de tecido embrionariamente derivado da crista neural, (paragangliomas, carcinomas medulares da tireoide, neuroblastomas, feocromocitomas), tumores da

hipófise, neoplasias pulmonares endócrinas (carcinoma de pequenas células), meningiomas, carcinomas mamários, doença linfoproliferativa (doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin), sendo ainda necessário considerar a possibilidade de captação em áreas deconcentração linfocitária (inflamações subagudas).
Caso o doente não tenha realizado uma preparação adequada para o exame, a captação pelo intestino pode afetar a qualidade das imagens.
Uma acumulação significativa e inespecífica que ocorra no trato digestivo pode ser erroneamente interpretada e relatada como patológica ou pode prejudicar uma avaliação adequada das imagens.

Limitações de utilização

Tumores desprovidos de recetores não serão visualizados.

Em alguns doentes com GEP-NET a densidade de recetores pode ser insuficiente para permitir a visualização com ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC. Esta situação tem de ser considerada no caso de doentes com insulinooma.

A eficácia de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC para monitorização do efeito do tratamento (acompanhamento) e seleção de doentes para tratamento com terapia de radionuclídeos para recetores peptídicos não foi estabelecida (ver secção 5.1).

Consultar na secção 5.1 as limitações de uso relativas ao estadiamento e re-estadiamento de GEP-NET.

Após o procedimento

Deve ser evitado o contacto próximo com bebés e mulheres grávidas durante as primeiras 24 horas após a administração do radiofármaco.

Advertências específicas

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".
Consulte na secção 6.6 as advertências sobre risco ambiental.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em doentes sujeitos a exames de diagnóstico com a utilização de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC, recomenda-se empiricamente a suspensão temporária do tratamento com análogos da somatostatina (quer a "frio" quer marcados com radioisótopos) de forma a evitar o potencial bloqueio dos recetores da somatostatina.

- análogos de ação curta - pelo menos 3 dias antes do exame planeado,
- análogos de ação longa:
 - lanreotido – pelo menos 3 semanas
 - octreotido – pelo menos 5 semanas antes do exame planeado.

A suspensão do tratamento com análogos da somatostatina como passo de preparação para a cintigrafia pode provocar efeitos adversos severos, geralmente de natureza de regresso dos sintomas observados antes da instituição desse tratamento.

Não foram realizados estudos de interação. Os dados sobre possíveis interações são limitados.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

Sempre que esteja prevista a administração de radiofármacos a mulheres em idade fértil, é importante determinar se estão ou não grávidas.
Qualquer mulher que não tenha tido o período na altura prevista deve assumir-se como estando grávida até que o contrário seja provado.
Em caso de dúvida sobre a sua potencial gravidez (se a mulher não teve o período na altura prevista, se o período é muito irregular, etc.), deverão ser oferecidas ao doente técnicas alternativas sem recurso a radiação ionizante (se disponíveis).

Gravidez

Os procedimentos com radionuclídeos realizados em mulheres grávidas também implicam uma dose de radiação para o feto. Assim, apenas exames essenciais deverão ser realizados durante a gravidez, quando o benefício provável ultrapassar largamente o risco que a mãe e o feto irão correr.

Amamentação

Antes da administração de radiofármacos a mulheres a amamentar deverá ser considerada a possibilidade de atrasar a administração do ra-

dionuclídeo até que a mãe tenha deixado de amamentar e deverá, igualmente, ser considerada qual a melhor escolha de radiofármaco, tendo em conta a excreção de atividade no leite humano. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida por 24 horas e o leite extraído eliminado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não são expectáveis efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas após a utilização deste produto.

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante a avaliação das reações adversas são tomados como base os seguintes dados relativos à sua frequência:

Muito frequentes (≥1/10)
Frequentes (≥1/100, <1/10)
Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)
Raros (≥1/10.000, <1/1.000)
Muito raros (<1/10.000)
Desconhecidos (não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis)

Pode muito raramente ocorrer dor de cabeça ou dor epigástrica transitórias imediatamente após a administração de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC.

A exposição à radiação ionizante está associada à indução de cancros e ao potencial desenvolvimento de defeitos hereditários. Como a dose eficaz em caso de administração da atividade máxima recomendada (740 MBq) é 3,8 mSv, é expectável que a probabilidade de ocorrência destes acontecimentos adversos seja baixa.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

INFARMED, I.P.
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel.: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.
A sobredosagem é improvável quando o radiofármaco é administrado em injeção em dose única para fins diagnósticos.
Em caso de administração de uma sobredosagem de radiação com ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC a dose adsorvida ao doente deve ser reduzida através do aumento da eliminação do radionuclídeo do organismo, pela administração de líquidos e esvaziamento frequente da bexiga.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 19.5.8 - Meios de diagnóstico
Preparações radiofarmacêuticas (radiofármacos).
Radiofármacos de tecnécio, código ATC: V09IA07

Mecanismo de ação

O EDDA/HYNIC-TOC marcado com tecnécio (^{99m}Tc) liga-se com elevada afinidade aos subtipos 2 e 5 dos recetores de somatostatina e ainda, embora com menor afinidade, ao subtipo 3.

Efeitos farmacodinâmicos

Nas concentrações químicas utilizadas nos exames de diagnóstico o ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC não aparenta possuir quaisquer propriedades farmacodinâmicas.

Eficácia clínica

Em estudos com recrutamento exclusivo ou maioritário de doentes com GEP-NET, não foi realizada uma comparação direta entre o desempenho técnico (qualidade de imagem e captação tumor/tecido) e o desempenho diagnóstico (sensibilidade e especificidade) do EDDA/HYNIC-TOC de tecnécio ^{99m}Tc e do pentetretotido de índio (¹¹¹In) nos mesmos doentes e contextos clínicos.

Na população-alvo com GEP-NET, três estudos publicados avaliaram o desempenho diagnóstico do ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC com base em padrões de referência compostos (histopatologia ou cirurgia e imagiologia de acompanhamento). No estudo de Gomez e col. 2010, que recrutou 32 doentes com suspeita clínica ou confirmação histológica de GEP-NET (22 carcinoides, 2 insulnomas, 2 gastrinomas e 6 não específicos), a sensibilidade e especificidade foram de 94% (16/17) e 100% (15/15), respetivamente, para a determinação do tumor primário e de 79% (11/14) e 100% (18/18), respetivamente, para a deteção de metástases. Sepulveda e col. 2012 com 56 doentes com suspeita de tumores neuroendócrinos, principalmente de GEP-NET, submetidos a cintigrafia com ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC para determinação de tumores primários ou metástases, obtiveram uma sensibilidade e especificidade de 88,4% (78-97%) e 92,3% (64-100%), respetivamente. No estudo realizado por Gabriel e col. 2005, os resultados de cintigrafias com ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC realizadas em 88 casos demonstrados de GEP-NET revelaram uma sensibilidade de 77,5% (31/40) e especificidade de 50% (1/2) no estadiamento inicial e de 83,3% (25/30) e 100% (16/16), respetivamente, no re-estadiamento.

5.2 Propriedades farmacocinéticas
Distribuição
Após administração intravenosa, o ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC é rapidamente eliminado a partir do sangue. Apenas 10 minutos após a administração é evidenciada uma acumulação de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC nos órgãos principais, ou seja, fígado, baço e rins, bem como em tumores que expressam recetores de somatostatina.

Captação
São observados valores máximos na razão tumor/captação de fundo 4 horas após a injeção. As lesões cancerígenas são ainda visíveis após 24 horas. É observada nas imagens tardias uma ligeira excreção pelo trato alimentar.

Eliminação
A atividade é excretada principalmente por via renal, com uma contribuição menor da excreção hepática. O ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC é rapidamente eliminado a partir do sangue. A atividade acumulada nas células sanguíneas é inferior a 5%, independentemente do tempo após a injeção.

5.3 Dados de segurança pré-clínica
Em estudos realizados em ratinhos e ratos, não foram observados efeitos de toxicidade aguda com a dose de 40 µg/kg de peso corporal. A toxicidade do ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC em dose repetida não foi testada. Este agente não se destina a administração regular ou contínua. Estudos de mutagenicidade através do teste de mutação reversa em bactérias não revelaram mutações nos genes induzidas pelo ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade de longo prazo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS
6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetáveis 1:

Tricina (N-[tris(hidroximetil)metil]glicina)
Cloreto de estanho di-hidratado
Manitol
Azoto (como gás protetor)

Frasco para injetáveis 2:

Fosfato dissódico dodeca-hidratado
Hidróxido de sódio
Azoto (como gás protetor)

6.2 Incompatibilidades

Após radiomarcação é possível proceder à diluição com até 5 ml de soro fisiológico. O ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

1 ano
Após radiomarcação: 4 horas se armazenado a uma temperatura inferior a 25 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Armazenar no frigorífico a 2°C - 8 °C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Condições de conservação do medicamento após a radiomarcação, ver secção 6.3.
A conservação de radiofármacos deve cumprir os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis com capacidade nominal de 10 ml, de vidro (Tipo I Ph. Eur.) fechados com rolha de borracha e uma tampa de alumínio com selo.

Os frascos para injetáveis 1 e 2 contêm os componentes para a preparação radiofarmacêutica de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC.

Cada frasco para injetáveis contém um liofilizado branco a quase branco para preparação de uma solução injetável.

Frasco para injetáveis 1: substância ativa: Sal TFA de HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-octreotido], excipientes: cloreto de estanho di-hidratado, tricina (N[tris(hidroximetil)metil]glicina), manitol, azoto

Frasco para injetáveis 2: substância ativa: ácido etilenodiamina-N,N´-diacético (EDDA), excipientes: fosfato dissódico dodeca-hidratado, hidróxido de sódio, azoto

Apresentação da embalagem: 2 frascos para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Tektrotyd é fornecido na forma de um conjunto composto por dois frascos para injetáveis que não podem ser utilizados separadamente.

O radionuclídeo não faz parte do conjunto.
Advertência geral

O conteúdo do conjunto de frascos para injetáveis deve ser utilizado apenas para a preparação de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC e não deve ser administrado diretamente ao doente sem se proceder primeiro à sua preparação.

Após a radiomarcação de Tektrotyd devem ser seguidas as medidas de proteção aplicáveis a medicamentos radioativos.

Os radiofármacos deverão apenas ser rececionados, utilizados e administrados por pessoas autorizadas em ambientes clínicos especializados. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação encontram-se sujeitas aos regulamentos e/ou às autorizações adequadas da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de modo a satisfazer os requisitos relativos quer à segurança de radiação quer à qualidade farmacêutica. Deverão ser tomadas as precauções adequadas de assepsia.

Para instruções acerca da radiomarcação do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Se em qualquer momento durante a preparação deste produto a integridade do frasco para injetáveis estiver comprometida, o produto não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser executados de forma

a minimizar o risco de contaminação do medicamento e de irradiação dos operadores. A utilização de proteção adequada é obrigatória.

O conteúdo do conjunto antes da preparação extemporânea não é radioativo. No entanto, depois da injeção de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc), Ph. Eur. ser adicionada, deve ser mantida a proteção adequada da preparação final.

A administração de radiofármacos acarreta riscos para terceiros devido à radiação externa ou à contaminação a partir da urina, vômito etc. Devem ser tomadas as precauções adequadas de proteção contra a radiação de acordo com os regulamentos nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, Alemanha
Telephone: +49 351 26 31 02 10
Fax: +49 351 26 31 03 13
E-mail: service@rotop-pharmaka.de

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5675459

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de fevereiro de 2016

Data da renovação da autorização: 2 de dezembro de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2020

11. DOSIMETRIA

O tecnécio (^{99m}Tc) é obtido a partir de um gerador de radionuclídeos de ⁹⁹Mo/^{99m}Tc e decai por emissão gama (energia 141 keV) com uma semivida física de 6,02 horas até produzir tecnécio-99, que pode ser considerado *quasi* estável devido à sua semivida longa de 2,13 x 10⁵ anos.

A dosimetria imagiológica tridimensional (3D) específica de doente do ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC em NETs foi avaliada pelo software OLINDA/EXAM com os coeficientes de atividade integrados pelo tempo estimados a partir da técnica híbrida planar/SPECT no estudo de Grimes e col. 2011. As doses médias absorvidas por órgão e a dose eficaz do^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC são apresentadas na tabela abaixo.

Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)	
Órgão	Adulto
Glândulas supra-renais	0,0060
Cérebro	0,0022
Mama	0,0021
Parede da vesícula biliar	0,0062
Parede do intestino grosso inferior	0,0038
Intestino delgado	0,0041
Parede do estômago	0,0049
Parede do intestino grosso superior	0,0042
Parede cardíaca	0,0050
Rins	0,0208
Fígado	0,0118
Pulmões	0,0036
Músculo	0,0030
Ovários	0,0042

Pâncreas	0,0071
Medula vermelha	0,0030
Células osteogénicas	0,0079
Pele	0,0019
Baço	0,0296
Testículos	0,0024
Timo	0,0029
Tiroide	0,0040
Parede da bexiga	0,0142
Útero	0,0045
Total corporal	0,0035

Dose eficaz (mSv/MBq)	0,0051
------------------------------	---------------

A dose eficaz resultante da administração da atividade máxima recomendada de 740 MBq para um adulto com cerca de 70 kg é de aproximadamente 3,8 mSv. Para uma atividade administrada de 740 MBq a dose típica de radiação para o órgão crítico, ou seja, o rim, é de 15,4 mGy.
Referência:

Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr³-octreotide in Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med 2011; 52: 1474-1481.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

As recolhas devem ser realizadas em condições de assepsia.

Devem ser seguidas as precauções habituais aplicáveis à manipulação de materiais radioativos.

Os frascos para injetáveis não devem ser abertos antes da desinfeção da rolha, a solução deve ser recolhida através da rolha utilizando uma seringa descartável provida de uma proteção adequada e uma agulha descartável estéril, ou através de um sistema de aplicação automatizado autorizado.

Se a integridade do frasco para injetáveis estiver comprometida, o produto não deve ser utilizado.

Modo de preparação

O conjunto é composto por 2 frascos para injetáveis:

O frasco para injetáveis 1 com a substância ativa sal TFA de HYNIC-[D-Phe¹, Tyr³-octreotido]

Frasco para injetáveis 2 com a substância ativa ácido etilenodiamina-N,N´-diacético (EDDA).

A preparação da injeção de EDDA/HYNIC-TOC de tecnécio ^{99m}Tc do conjunto Tektrotyd deve ser realizada de acordo com o seguinte procedimento asséptico:

- Desinfetar o sistema de fecho dos dois frascos para injetáveis com uma compressa com álcool e deixar secar ao ar.
- Adicionar 1 ml de água para injetáveis ao frasco para injetáveis 2 utilizando uma seringa estéril. Agitar suavemente durante 15 segundos para garantir uma dissolução completa (incluindo movimentos de inversão).
- Transferir 0,5 ml de solução de coligando/tampão do frasco para injetáveis 2 para o frasco para injetáveis 1, utilizando uma seringa estéril e com a mesma seringa retirar um volume igual de gás de forma a igualar a pressão. Agitar suavemente durante cerca de 30 segundos para garantir uma dissolução completa (incluindo movimentos de inversão).
- Colocar o frasco para injetáveis 1 dentro dum protetor de chumbo adequado.
- Adicionar 1 ml de solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio (até 1.600 MBq) ao frasco para injetáveis 1 utilizando uma seringa estéril protegida e igualar a pressão. Aquecer o frasco para injetáveis num banho de água ou bloco de aquecimento a 100 °C durante 10 minutos.
- Deixar arrefecer o frasco para injetáveis à temperatura ambiente (30 minutos). Não acelerar o arrefecimento, por exemplo com água fria.
- Se necessário, diluir o radiofármaco até 5 ml com cloreto de sódio 0,9% para injetáveis.
- Conservar o frasco marcado a uma temperatura inferior a 25 °C.

Utilizar no prazo de 4 horas após a preparação.

- A pureza radioquímica deve ser verificada antes da administração ao doente de acordo com um dos métodos detalhados abaixo.
Nota: Não utilizar o radiofármaco se a pureza radioquímica for inferior a 90%.
- Eliminar todos os materiais não utilizados e recipientes através de uma via autorizada.

Cuidado

A marcação do Tektrotyd depende da manutenção do cloreto de estanho dihidratado na sua forma reduzida. O conteúdo do conjunto para preparação do radiofármaco ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC é estéril. Os frascos para injetáveis não contêm agentes bacteriostáticos.

Controlo de qualidade

A determinação da pureza radioquímica deve ser realizada através de um dos procedimentos cromatográficos alternativos, A ou B, apresentados abaixo.

Procedimento A. Cromatografia em camada fina

Equipamento e eluentes

- Duas tiras ITLC SG (2 cm x 10 cm): Tiras de fibra de vidro impregnadas com sílica gel
- Duas câmaras de eluição com tampa
- Solventes:
 - Metiletilcetona (MEK) para a impureza A, [^{99m}Tc]pertecnetato
 - Mistura de acetonitrilo e água na proporção 1:1 (ACNW) para a impureza B, [^{99m}Tc]tecnécio na forma coloidal: Misturar cuidadosamente volumes iguais de acetonitrilo e água. A mistura deve ser preparada diariamente.
- Seringa de 1 ml com agulha para injeção subcutânea
- Equipamento de contagem apropriado

Método

- Encher as câmaras de eluição com as soluções preparadas de MEK e ACNW até uma altura não superior a 0,5 cm. Cobrir as câmaras e deixar equilibrar os vapores de solvente.
- Marcar duas tiras ITLC SG com um lápis a 1 cm da margem inferior (o local onde será aplicada uma gota da preparação analisada) e uma secção a 0,5 cm da margem superior (o local para onde se deslocará a frente de solvente de desenvolvimento).
- Aplicar uma gota (cerca de 5 µl) da solução de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC para injeção utilizando uma agulha para injeção subcutânea, no meio da linha marcada a 1 cm da margem inferior de cada tira e não deixar secar as gotas. PRECAUÇÕES: Não tocar na superfície da tira com a agulha.
- Colocar as câmaras cromatográficas atrás da proteção de chumbo.
- Colocar uma tira ITLC SG na câmara com MEK e a outra na câmara com a solução de ACNW. Colocar as tiras em posição vertical para garantir que o local de aplicação das gotas de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC se encontra acima da linha de solvente, com a parte superior de cada tira encostada na parede da câmara.
- PRECAUÇÕES: a superfície da tira não pode contactar com as paredes da câmara. As câmaras devem ser cobertas.
- Aguardar até que a frente de solvente se desloque até à linha marcada a 0,5 cm da margem superior da tira.
- Remover as tiras das câmaras e deixar secar atrás da proteção de chumbo.
- Cortar as tiras conforme descrito abaixo:
ITLC SG MEK: no meio entre a frente de solvente e a linha marcada para aplicação da gota da preparação (R_f = 0,5 a 1,0)
ITLC SG ACNW: a uma distância de 3,5 cm da margem inferior da tira (R_f = 0 a 0,3).
- Medir a radioatividade de cada parte da tira. Relacionar a actividade das peças com a actividade total. Calcular as percentagens das impurezas.

TLC com MEK:
Impureza A: R_f = 0,5 a 1,0

TLC com ACNW:
Impureza B: R_f = 0 a 0,3

- Calcular a percentagem de radioatividade de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC através da fórmula seguinte: 100% – ([%]A + [%]B). Limite: mínimo 90% da atividade total

Procedimento B. Cromatografia em camada fina

Equipamento e eluentes

- Duas tiras ITLC-SA (1 cm x 8 cm): Tiras de fibra de vidro impregnadas com sílica ácida
- Duas câmaras de eluição com tampa
- Solventes:
 - Metiletilcetona (MEK) para a impureza A, [^{99m}Tc]pertecnetato
 - Água/acetonitrilo/ácido acético glacial 1:1:2 (WAE) para a impureza B, [^{99m}Tc]tecnécio na forma coloidal
- Seringa de 1 ml com agulha para injeção subcutânea
- Equipamento de contagem apropriado

Método

- Encher as câmaras de eluição com as soluções preparadas de MEK e WAE até uma altura de 0,5 cm. Cobrir as câmaras e deixar equilibrar os vapores de solvente.
- Marcar duas tiras ITLC-SA com um lápis a 1 cm da margem inferior (o local onde será aplicada uma gota da preparação analisada) e uma secção a 2 cm da margem superior (o local para onde se deslocará a frente de solvente de desenvolvimento). Marcar também as posições de corte.
- Aplicar uma gota (cerca de 1-2 µl) da solução de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC para injeção no meio da linha de origem. PRECAUÇÕES: Não tocar na superfície da tira com a agulha.
- Colocar as câmaras cromatográficas atrás da proteção de chumbo.
- Colocar uma tira ITLC-SA na câmara com MEK e a outra na câmara com a solução de WAE. Colocar as tiras em posição vertical para garantir que o local de aplicação das gotas de ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC se encontra acima da linha de solvente.
- PRECAUÇÕES: a superfície da tira não pode contactar com as paredes da câmara. As câmaras devem ser cobertas.
- Aguardar até que a frente de solvente se desloque até à linha de frente marcada.
- Remover as tiras das câmaras e deixar secar atrás da proteção de chumbo.
- Digitalizar ou cortar as tiras ITLC-SA, no caso da TLC com MEK, 1 cm abaixo da linha de frente, e a 0,5 cm acima da origem no caso da TLC com WAE. Medir a atividade de cada peça. Relacionar a atividade das peças com a atividade total. Calcular a percentagem das impurezas.

TLC com MEK:
Impureza A: R_f> 0,8

TLC com WAE:
Impureza B: R_f< 0,2

- Calcular a percentagem de radioatividade ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC através da fórmula seguinte: 100% – ([%]A + [%]B). Limite: mínimo 90% da atividade total