RPHOSTEO

10 mg de ácido medrônico componente não radioativo para preparação do medronato de sódio (99mTc) injetável.

LEIA COM ATENÇÃO ANTES DE USAR O PRODUTO

MEDICAMENTO PARA USO DIAGNÓSTICO EM MEDICINA NUCLEAR

USO RESTRITO A HOSPITAIS

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Pó Liofilizado para Solução Injetável.
Cartucho com 5 frascos-ampola de 7,5 mL, de vidro tipo I transparente, estéreis e apirogênicos, contendo pó liofilizado para solução injetável, equivalente a 10 mg de medronato de sódio, para preparação radiofarmacêutica. O radioisótopo não faz parte do componente.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 7,5 mL contém:

COMPOSIÇÃO	QUANTIDADE
ácido medrônico	10,0 mg
ácido paraminobenzóico	2,0 mg
cloreto estanoso di-hidratado	1,2 mg

Tabela 1 – Composição dos frascos do kit RPHOSTEO.

O conteúdo de cada frasco deve ser reconstituído com solução injetável de Pertecnetato de Sódio (Na99mTc) proveniente/eluída de um gerador de tecnécio (99mTc), estéril, apirogênica e livre de oxidante, conforme instruções de preparo. Nenhum conservante bacteriostático está presente no conteúdo do frasco, que é armazenado sob atmosfera de nitrogênio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Este medicamento destina-se apenas ao uso diagnóstico. Após reconstituição com a solução injetável de Pertecnetato de Sódio (Na99mTc), o radiofármaco medronato de sódio (99mTc) obtido pode ser usado como um agente de imagem óssea para delinear áreas de osteogênese alterada.
O uso pediátrico deve ser considerado cuidadosamente, considerando a necessidade clínica e a relação risco/benefício nos pacientes desse grupo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Testes *in vitro* e em roedores sugerem que o medronato de sódio (99mTc) se acumula nos ossos por adsorção e incorporação à estrutura da hidroxiapatita. Estudos clínicos demonstraram que a cintilografia com medronato de sódio (99mTc) possui alta sensibilidade (86%) e alta especificidade (81,4%) para avaliação de metástases ósseas. A sensibilidade da cintilografia óssea depende da intensidade da atividade osteoblástica, o que significa que, no caso dessas lesões, um rastreamento ósseo pode revelar áreas de intensa captação precocemente, quando comparado às técnicas radiológicas tradicionais. A eficácia e segurança para uso pediátrico não foram estabelecidas.

Referências bibliográficas:
BOMBARDIERI, E. European Association of Nuclear Medicine 2003. HEGLLI, et. al. European Journal of Nuclear Medicine, 1988.
CHOPRA, A. National Center for Biotechnology Information, 2009.
YANG, et. al. European Society of Radiology. 2011.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Após a administração intravenosa, o medronato de sódio (99mTc) é rapidamente extraído da circulação, deslocando-se para a superfície dos ossos, pela absorção dos cristais de hidroxiapatita. A captação nos ossos começa praticamente de imediato e progride rapidamente. Trinta minutos após a injeção, 10% da dose inicial ainda se encontra presente no sangue total. Na primeira hora, cerca de 5% da dose se encontra na circulação, valor que cai para 3% na segunda hora, para 1,5% na terceira hora e para cerca de 1% na quarta hora após administração. A excreção do radiofármaco dá-se por via renal. Cerca de 30% da atividade administrada é removida durante a primeira hora, 48% no espaço de duas horas e 60% em 6 horas. A meia-vida biológica do medronato de sódio (99mTc) é de 26 horas.
Fosfonatos complexados com tecnécio-99-metaestável também podem ser acumulados em infarto do miocárdio devido à absorção do fosfato de cálcio amorfo ou pela complexação de proteínas desnaturadas e outras macromoléculas. Após três horas da injeção do radiofármaco, a atividade total na circulação sanguínea é 3,22 ± 0,269%. A eliminação dos fosfatos complexados com tecnécio-99-metaestável (99mTc) é feita através dos rins.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao medronato de sódio (99mTc) ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.
Não há estudos que comprovem segurança para a administração de um radiofármaco durante a gravidez.
O tecnécio-99m é excretado pelo leite materno, portanto o aleitamento deve ser suspenso pelo menos 24h após administração do radiofármaco e o leite produzido durante esse período deve ser descartado.
Evitar o contato próximo entre a mãe e o bebê durante as 12 horas seguintes à administração do radiofármaco. Aproximadamente 1,5-3% do medronato de sódio (99mTc) é excretado no leite.
Cerca de 1% das cintilografias ósseas pode apresentar captação intestinal em determinado grau, sem que esta seja resultante da marcação. O mecanismo de absorção intestinal ainda não está claro em alguns dos pacientes (Nucl. Med. Commun. 2006 Nov; 27(11):877-85).
Esse medicamento deve ser preparado e administrado somente em Serviços de Medicina Nuclear devidamente regularizados junto às entidades de controle nuclear e sanitários, por profissionais com formação e qualificação no manuseio seguro de material radioativo, de forma a cumprir os requisitos de proteção contra radiação e os de qualidade radiofarmacêutica.
Os componentes do kit antes da preparação não são radioativos. No entanto, após a adição da solução injetável de pertecnetato de sódio (Na99mTc), este medicamento torna-se radioativo e deve ser mantida uma blindagem adequada da preparação final. Cuidados, como o uso de blindagens, luvas e óculos adequados devem ser obrigatórios.
O conteúdo do frasco destina-se apenas ao uso na preparação do radiofármaco medronato de sódio (99mTc) e não deve ser administrado diretamente ao paciente.
Os componentes do kit são estéreis e livres de pirógenos. É essencial seguir as instruções de preparo com cuidado e adotar procedimentos assépticos rigorosos durante sua preparação.
Reações anafiláticas/anafilactóides fatais podem ocorrer com o uso do medronato de sódio (99mTc). As manifestações incluem: choque, hipotensão, perda de consciência, dispneia, cianose, sibilos, erupção cutânea generalizada e prurido. Equipamentos avançado de suporte de vida e pessoal treinado devem estar prontamente disponíveis.
Esta classe de compostos é conhecida por formar complexos com cátions como o cálcio. Um cuidado especial deve ser usado com pacientes que têm ou que podem estar predispostos a hipocalcemia (isto é, alcalose).
Para minimizar a dose de radiação absorvida pela bexiga, o paciente deve ser instruído a ingerir grandes quantidades de água, capaz de garantir a micção imediatamente antes da realização do exame, bem como nas 24 horas posteriores à realização do exame.
A injeção com medronato de sódio (99mTc) não contém conservantes bacteriostáticos. Resultados de imagiologia favoráveis são obtidos de 1 a 4 horas após a administração. A injeção com medronato de sódio (99mTc) deve ser descartada 10 horas após a reconstituição. A solução deve ser límpida e livre de partículas. A qualidade da imagem pode ser adversamente afetada pela obesidade do paciente, idade avançada, e insuficiência renal.
Deve-se tomar cuidado com relação ao uso de radiações ionizantes. Assim, o descarte de rejeitos radioativos (materiais utilizados, recipientes e demais resíduos) deve ser feito em local apropriado, seguindo as normas de radioproteção.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Diversas drogas e condições demonstram interferências na biodistribuição de radiofármacos usados em estudos ósseos. O medronato de sódio (99mTc) interage direta ou indiretamente com compostos contendo ferro, anfotericina B, gentamicina, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, antiácidos contendo alumínio, bifosfonatos, dextranos, vitamina D3, metotrexato, diatrazola sódica, gluconato de cálcio, heparina, meperidina, estrogênio e corticosteroides, podendo comprometer a qualidade das imagens.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento é válido por 12 meses a partir da data de fabricação. Armazenar sob refrigeração (de 2°C a 8°C), ao abrigo da luz. A solução estéril e apirogênica de pertecnetato de sódio (Na-99mTcO$_4$), sem a presença de ar, quando adicionada ao frasco de RPHOSTEO, produz uma marcação rápida que permanece estável *in vitro* durante um período de 10 horas.
Após complexação com tecnécio-99m (99mTc), conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo da luz, por até 10 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.
Antes de administrar no paciente, observe o aspecto do produto marcado, que deve ser uma solução límpida e incolor.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.
Manipulação, armazenamento e descarte de materiais radioativos devem ser realizados em conformidade com as normas da CNEN.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Via de administração: intravenosa.
A atividade recomendada para cintilografia óssea é de 300-740 MBq (8-20 mCi) para pacientes adultos. Para pacientes adultos acentuadamente obesos, a atividade administrada pode ser aumentada para 11-13 MBq/kg (300-350 µCi/kg). A dose a ser administrada ao paciente deve ser medida por um sistema de calibração de radioatividade adequado imediatamente antes da administração (EANM, 2016).
Atividade menor pode ser usada quando equipamentos com detectores de alta sensibilidade e resolução forem usados, resultando em imagem de qualidade equivalente.

A ATIVIDADE ADMINISTRADA EM IDOSOS DEVE SER CALCULADA DE ACORDO COM A SUPERFICIE CORPÓREA.

8.1. INSTRUÇÕES DE PREPARO E CONSERVAÇÃO APÓS COMPLEXAÇÃO
- Usar normas de assepsia e precauções para evitar/reduzir exposição à radiação.
- Retirar o frasco do refrigerador e aguardar até que atinja a temperatura ambiente.
- Destacar a tampa plástica do frasco e realizar assepsia da parte superior com álcool etílico 70%.
- Colocar o frasco adequadamente dentro da blindagem de chumbo, de forma cuidadosa.
- Evitar a entrada de ar no frasco e eliminar as bolhas de ar da seringa antes da adição da solução de pertecnetato de sódio.
- Adicionar 3 a 5 mL de solução estéril, apirogênica e sem oxidantes de Na-99mTcO$_4$, (se necessário, completar o volume com NaCl 0,9%) com atividade máxima de 12.950 MBq (350 mCi) ao frasco de RPHOSTEO, de forma asséptica.
- Sem remover a agulha, aspirar um volume igual de ar para manter a pressão atmosférica dentro do frasco.
- Colocar tampa de chumbo na blindagem.
- Agitar o frasco suavemente por inversão, por 30 segundos, até que o liofilizado esteja completamente dissolvido. A solução deve ser límpida e livre de partículas.
- Deixar em repouso, à temperatura ambiente, por 10 minutos, para completa reação de marcação.
- Realizar o controle de qualidade.
- Após aprovação no controle de qualidade, retirar doses conforme o peso corporal do paciente, sempre evitando a entrada de ar durante o manuseio do frasco. Utilizar seringa e agulha estéreis e descartáveis.
- Sempre que a solução e o recipiente permitirem, os produtos destinados à injeção intravenosa devem ser inspecionados visualmente, para garantir a não ocorrência de material particulado.

8.2. CONTROLE DE QUALIDADE – RADIOQUÍMICO
Utilizar duas placas de papel Whatman 3mm, de 6,5 centímetros de comprimento e 1,0 centímetro de largura, como ilustrado na figura 1. Após, transcorrido o tempo de incubação da complexação, adicionar uma gota do material na linha de aplicação de cada uma das placas. Colocar uma das placas em uma cuba cromatográfica contendo Acetona PA (PLACA 1), e a outra placa numa cuba cromatográfica contendo solução de NaCl 0,9% (PLACA 2). Aguardar para que os solventes migrem até as linhas superiores das placas, o que pode ocorrer em tempos diferentes. Retirar as placas das cubas cromatográficas. Cortar a PLACA 1 na metade e a PLACA 2 a 1,5 cm do ponto de aplicação. Calcular pureza radioquímica conforme as fórmulas abaixo. Analisar os resultados da eficiência de marcação conforme a tabela 2.

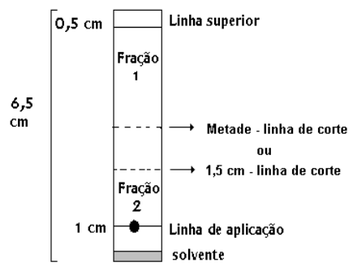

Figura 1 - Corte das placas cromatográficas

PLACA 1: % 99mTcO$_4^-$ =

$$\frac{\text{atividade fração 1}}{\text{atividade fração 1} + 2} \times 100$$

PLACA 2: % 99mTcO$_2$ =

$$\frac{\text{atividade fração 2}}{\text{atividade fração 1} + 2} \times 100$$

A pureza radioquímica deve ser ≥ 90%.

$$\mathbf{100 - (impureza\ placa\ 1 + impureza\ placa\ 2) \geq 90\%}$$

ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DO RPHOSTEO (99mTc)			
Sistema Cromatográfico		**Espécies de (99mTc)**	
Fase estacionária	**Fase móvel**	**Origem**	**Fronte**
PLACA 1	Acetona PA	RPHOSTEO (99mTc) 99mTcO$_2$	99mTcO$_4^-$
PLACA 2	NaCl 0,9%	99mTcO$_2$	RPHOSTEO (99mTc) 99mTcO$_4^-$

Tabela 2 – Sistemas cromatográficos para controle radioquímico do RPHOSTEO (99mTc).

8.3. CONTROLE DE QUALIDADE – pH
Aplicar uma amostra do radiofármaco sobre o papel indicador da fita de pH. Aguardar 30 segundos e comparar a cor adquirida pela fita com os parâmetros constantes na caixa desta.
A faixa de pH para o radiofármaco RPHOSTEO (99mTc) deve ser entre 4,0 – 8,0.

8.4. CUIDADOS NA ADMINISTRAÇÃO
Este medicamento torna-se radioativo após a adição da solução de pertecnetato de sódio. Cuidados, como o uso de blindagens, luvas e óculos adequados devem ser obrigatórios durante a administração do radiofármaco.
Os conjuntos de reativos são estéreis e apirogênicos. Para preservar a esterilidade do produto, deve-se manipular atendendo às Boas Práticas de Manipulação de Produtos estéreis (produto intravenoso).

8.5. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DO TECNÉCIO-99-METAESTÁVEL
O tecnécio-99-metaestável (99mTc) tem propriedades físicas ideais para estudo de imagens cintilográficas.
O 99mTc decai através de transição isomérica a tecnécio-99 (99Tc). Possui uma meia-vida física de 6,02 horas.

RADIAÇÃO	MÉDIA/DECAIMENTO (%)	ENERGIA MÉDIA (keV)
Gama -2	89,07	140,5

Tabela 3 – Dados da principal radiação emitida.
Fonte: KOCHER, David C., "Radioactive Decay Data Tables," DOE/ TIC-11026. 108(1981).

8.6. DOSIMETRIA
Estimativas de dose absorvida de corpo inteiro e de órgãos selecionados estão listadas na tabela 4.
Estas estimativas foram feitas levando-se em conta o tempo de 4,8 horas após a administração do traçador. As doses de radiação para a bexiga, ovários e testículos dependem da frequência da micção.

ESTIMATIVA DE DOSE DE RADIAÇÃO ABSORVIDA			
Órgão	**Adulto (mGy/MBq)**	**Órgão**	**Adulto (mGy/MBq)**
Glândulas supra-renais	0,0019	Pulmões	0,0013
Parede da bexiga	0,05	Ovários	0,0035
Superfície óssea	0,063	Pâncreas	0,0016
Mama	0,00088	Medula vermelha	0,0096
Parede do estômago	0,0012	Baço	0,0014
Intestino delgado	0,0023	Testículos	0,0024
Intestino grosso	0,0038	Tireoide	0,001
Rins	0,0073	Útero	0,0061
Fígado	0,0013	Outros tecidos	0,0019
Dose efetiva (mSv/MBq)		**0,008 mSv/MBq**	

Tabela 4 – Dosimetria para administração do RPHOSTEO (99mTc). Fonte: Os dados relativos à dosimetria foram retirados da publicação 53 do ICRP (Comissão Internacional de Proteção Radiológica) para fosfonatos.

8.7. RADIAÇÃO EXTERNA
A constante específica de radiação gama para o tecnécio-99m (99mTc) é 5,4 microcoulombs/Kg-MBq-hr (0,78R/mCi-hr) a 1 cm. A atenuação da radiação emitida por este radionuclídeo resultante da interposição de várias espessuras de chumbo está descrita na tabela 5.

ESPESSURA DA BLINDAGEM DE CHUMBO (Pb) cm	COEFICIENTE DE ATENUAÇÃO
0,017	0,5
0,08	0,1
0,15	0,01
0,25	0,001
0,33	0,0001

Tabela 5 – Atenuação da radiação através da blindagem de chumbo.

O Molibdênio 99Mo decai para tecnécio 99mTc com uma meia-vida de 2,75 dias. As características físicas de decaimento de molibdênio 99Mo são tais que apenas 86,8% dos núcleos de molibdênio 99Mo em decaimento formam tecnécio 99mTc. As eluições do gerador podem ser feitas a qualquer momento, mas a quantidade de tecnécio 99mTc disponível dependerá do intervalo de tempo desde a última eluição. Depois de seis horas, aproximadamente 47% do máximo de tecnécio 99mTc está disponível. Noventa e cinco por cento é atingida após 24 horas. Para corrigir para o decaimento físico de cada um dos radionuclídeos, as frações que permanecem em intervalos de tempo selecionados são mostradas na Tabela 6.

HORA	FRAÇÃO REMANESCENTE	HORA	FRAÇÃO REMANESCENTE
1	0,891	7	0,447
2	0,794	8	0,398
3	0,708	9	0,355
4	0,631	10	0,316
5	0,562	11	0,282
6	0,501	12	0,251

Tabela 6 – Decaimento físico; meia-vida do tecnécio-99m (99mTc): 6,02 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Podem ocorrer efeitos indesejáveis após a administração do radiofármaco.
As reações são consideradas muito raras.
Reação muito rara (≤ 1/10.000): coceira generalizada, tontura, enxaqueca, náuseas e vômitos, letargia, mialgia, artralgia, sensação ardente na garganta durante as primeiras três horas após administração.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Quando administrada uma superdose de radiação com RPHOSTEO (99mTc), a dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida o quanto possível, com a ingestão de maiores quantidades de líquidos para eliminação do radionuclídeo do corpo através do aumento da frequência de micção.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.7359.0001
Farmacêutico Responsável: Amanda Minossi Cardoso CRF-RS: 11443

GRUPO RPH
MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA.
Avenida Ipiranga, 6681 – Prédio 93 – Sala 101 e 201, Partenon, TECNOPUC – Porto Alegre – RS – 90619-900
CNPJ: 04.891.262/0001-44
Indústria Brasileira

SAC: (51) 3336.7134
Uso restrito a hospitais.
Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (08/10/2018).

Cód. 002498

RPHOSTEO

RPHPHARMA

10 mg of medronic acid for radiopharmaceutical preparation of Technetium Tc99m Medronate Injection

READ CAREFULLY BEFORE USING THE PRODUCT

DRUG FOR DIAGNOSTIC USE IN NUCLEAR MEDICINE

RESTRICTED USE TO HOSPITALS

DOSAGE FORM AND PRESENTATION
Lyophilized Powder for Injectable Solution.
Kit with 5 type-I transparent glass, sterile, non-pyrogenic, 7.5 mL vials, containing lyophilized powder for injectable solution, equivalent to 10 mg of medronate, for radiopharmaceutical preparation. The radioisotope is not part of the component.

INTRAVENOUS ADMINISTRATION

ADULT USE

COMPOSITION
Each 7.5-ml vial contains:

COMPOSITION	QUANTITY
medronic acid	10.0 mg
para-aminobenzoic acid	2.0 mg
stannous chloride dihydrate	1.2 mg

Table 1- Composition of the RPHOSTEO kit vials.

The contents of each vial should be reconstituted with Sodium Pertechnetate (Na99mTc) injectable solution from a sterile, pyrogenic and oxidant-free technetium (99mTc) generator, according to the preparation instructions. No bacteriostatic preservative is present in the contents of the vial, which is sealed under an atmosphere of nitrogen.

TECHNICAL INFORMATION TO THE HEALTH CARE PROFESSIONAL

1. INDICATIONS
This medicine is for diagnostic use only. After reconstitution with the sodium pertechnetate (Na99mTc) injectable solution, sodium medronate (99mTc) radiopharmaceutical obtained may be used as a bone imaging agent to delineate areas of altered osteogenesis.
Pediatric use should be carefully considered, considering the clinical need and the risk / benefit ratio in patients in this group.

2. EFFICACY RESULTS
In vitro and rodent tests suggest that sodium medronate (Tc-99m) accumulates in bone by adsorption and incorporation into the hydroxyapatite structure. Clinical studies have demonstrated that sodium medronate (Tc-99m) scintigraphy has high sensitivity (86%) and high specificity (81.4%) for evaluation of bone metastases. The sensitivity of bone scintigraphy depends on the intensity of the osteoblastic activity, which means that, in the case of these lesions, a bone scan may reveal areas of intense uptake early compared to traditional radiological techniques. Safety and efficacy in children and adolescents under 18 years of age have not been fully established.

References:
BOMBARDIERI, E. European Association of Nuclear Medicine 2003. HEGLLI, et. al. European Journal of Nuclear Medicine, 1988.
CHOPRA, A. National Center for Biotechnology Information, 2009.
YANG, et. al. European Society of Radiology. 2011.

3. PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS
Following intravenous administration, sodium medronate (Tc-99m) is rapidly withdrawn from the circulation, moving to the bone surface, by absorption of the hydroxyapatite crystals. Bone uptake begins almost immediately and progresses rapidly. Thirty minutes after the injection, 10% of the initial dose is still present in whole blood. In the first hour, about 5% of the dose is in circulation, which drops to 3% in the second hour, to 1.5% in the third hour and to about 1% in the fourth hour after administration. Excretion of the radiopharmaceutical occurs via the renal route. Approximately 30% of the administered activity is removed during the first hour, 48% within two hours and 60% within 6 hours. The biological half-life of sodium medronate (Tc-99m) is 26 hours.
Technetium-99-metastable complexed phosphonates can also be accumulated in myocardial infarction due to the absorption of amorphous calcium phosphate or the complexation of denatured proteins and other macromolecules. After three hours of radiopharmaceutical injection, the total activity in the bloodstream is 3.22 ± 0.269%. The elimination of the complexed phosphates with technetium-99-metastable (99mTc) is done through the kidneys.

4. CONTRAINDICATIONS
Hypersensitivity to sodium medronate (Tc-99m) or any component of the product.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS
Risk category in pregnancy: C. During pregnancy or breastfeeding, this radiopharmaceutical should only be used in cases of extreme necessity, when the risk of exposure of the fetus or newborn to radiation is justified by the importance of diagnosis.
The administration of a radiopharmaceutical during pregnancy can cause mutagenic changes in the fetus.
The technetium-99m (99mTc) is excreted in breast milk, so breastfeeding should be discontinued for at least 24 hours after administration of the radiopharmaceutical and milk produced during this period should be discarded. Avoid close contact between mother and baby within 12 hours of radiopharmaceutical administration.
Approximately 1.5 - 3% of Tc-99m-MDP is excreted in milk.
About 1% of bone scintigraphy can present intestinal uptake at a certain level, without it being the result of labeling. The mechanism of intestinal uptake is still unclear in some of the patients (Nucl Med Commun. 2006 Nov; 27(11):877-85).
This medicinal product must be prepared and administered only in Nuclear Medicine duly regularized with the nuclear and sanitary control entities, by professionals with training and qualification in the safe handling of radioactive material, in order to comply with the requirements of protection against radiation and those of radiopharmaceutical quality.
Kit components prior to preparation are not radioactive. However, after addition of the sodium pertechnetate (Na99mTc) injectable solution, this medicinal product becomes radioactive and a suitable shielding of the final preparation must be maintained. Cautions, such as the use of suitable shields, gloves and goggles should be mandatory.
The contents of the vial are intended for use in the preparation of sodium medronate (Tc-99m) radiopharmaceutical only and should not be administered directly to the patient.
Kit components are sterile and pyrogen-free. It is essential to follow the preparation instructions carefully and adopt strict aseptic procedures during preparation.
Anaphylactic / fatal anaphylactoid reactions may occur with the use of sodium medronate (Tc-99m). The manifestations include shock, hypotension, loss of consciousness, dyspnea, cyanosis, wheezing, generalized rash and pruritus. Advanced life support equipment and trained personnel should be readily available.
This class of compounds is known to form complexes with cations such as calcium. Special care should be used with patients who have or who may be predisposed to hypocalcemia (ie, alkalosis).
In order to minimize the dose of radiation absorbed by the bladder, the patient should be instructed to ingest large amounts of water, able to guarantee urination immediately before the examination, as well as within 24 hours after the examination.
The sodium medronate (Tc-99m) solution does not contain bacteriostatic preservatives. Favorable imaging results are obtained 1 to 4 hours after administration. Sodium medronate (Tc-99m) solution should be discarded 10 hours after reconstitution. The solution should be clear and free of particles. Image quality may be adversely affected by patient obesity, advanced age, and renal failure.
Care should be taken regarding the use of ionizing radiations. Therefore, the disposal of radioactive waste (materials used, containers and other waste) must be done in an appropriate place, following the radioprotection regulations.

6. DRUGS INTERACTIONS
Several drugs and conditions interfere in the biodistribution of radiopharmaceuticals used in bone studies. The Tc-99m-MDP complex interacts directly or indirectly with compounds containing iron, amphotericin B, gentamicin, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, aluminum-containing antacids, bisphosphonates, dextrans, vitamin D3, methotrexate, diatrizoic acid, calcium gluconate, heparin, meperidine, estrogen and corticosteroids, potentially compromising image quality.

7. STORAGE PRECAUTIONS
This drug is valid for 12 months from the date of manufacture. Store in a refrigerator at 2°C-8°C, away from light. When added to the vial of RPHOSTEO without the presence of air, the sterile pyrogen-free solution of sodium pertechnetate (Na-99m-TcO_4) produces rapid labeling that remains stable *in vitro* for 10 hours.
After complexation with technetium-99m (99m-Tc) store at room temperature (15°C to 30°C), under the light, for up to 10 hours.

Batch number and dates of manufacture and expiry date: see packaging.
Do not use medicine after the expiration date.
For your safety, keep the medicine in its original packaging.
Before administering to the patient, observe the appearance of the marked product, which should be clear and colorless.
All medicines should be kept out of the reach of children.
Handling, storage and disposal of radioactive materials must be carried out in accordance with the Local Nuclear Regulatory Agency regulations.

8. DOSAGE AND USE INSTRUCTION
Route of administration: intravenous.
Recommended activity for bone scintigraphy is 740-1110 MBq (20-30 mCi), for adult patients. For markedly obese adult patients, the administered activity may be increased to 11-13 MBq / kg (300-350 µCi / kg). The dose to be administered to the patient should be measured by a suitable radioactivity calibration system immediately prior to administration (DONOHOE, 2003).

THE ACTIVITY ADMINISTERED TO THE ELDERLY SHOULD BE CALCULATED ACCORDING TO BODY SURFACE AREA

8.1 INSTRUCTIONS FOR PREPARATION AND STORAGE AFTER COMPLEXATION
- Use aseptic procedures and take precautions to prevent exposure to radiation.
- Place the vial, previously disinfected with 70% ethyl alcohol, in a lead shield.
- Keep air from entering the vial and remove air bubbles from the syringe before adding the sodium pertechnetate solution.
- Aseptically add 3 to 5 ml of 99mTcO_4^- (if needed, top up with 0.9% NaCl) with maximum activity of 12950 MBq (350 mCi) to the vial.
- Without removing the needle, aspirate an equal volume of air to maintain atmospheric pressure within the bottle.
- Place a fitted cover onto the lead shield.
– Swirl the vial gently for 30 seconds until the lyophilizate has completely dissolved. The solution should be clear and free of particles.
- Let stand at room temperature for 10 minutes to allow a complete labeling reaction.
- Carry out quality control.
- Following quality control procedures, extract doses in accordance with the patient's body weight, taking care to avoid the entry of air when handling the flask. Use sterile, disposable syringes.

8.2 QUALITY CONTROL - RADIOCHEMICAL
Use two 3MM Whatman plates measuring 6.5 cm long and 1.0 cm wide, as shown in figure 1. Once the complexation incubation time has elapsed, add a drop of the material on the application line of each of the plates. Place one of the plates in a chromatographic tank containing Acetone PA (PLATE 1) and the other into a chromatographic tank containing a solution of 0.9% NaCl (PLATE 2). Wait until the solvents migrate to the top lines of the plates, which can happen at different times. Remove the plates from the chromatography tanks. Cut PLATE 1 in half and PLATE 2 1.5 cm from the application point. Calculate labeling efficiency using the formula below. Analyze the results of labeling efficiency in accordance with table 2.

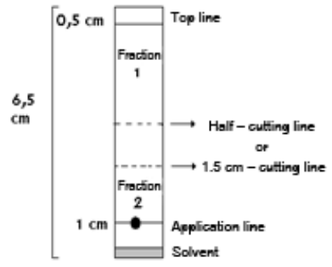

Figure 1 – Cutting the chromatography plates

PLATE 1: % 99mTcO_4^- =

$$\frac{\text{activity fraction 1}}{\text{ativity fraction 1} + 2} \times 100$$

PLATE 2: % 99mTcO_2 =

$$\frac{\text{activity fraction 2}}{\text{ativity fraction 1} + 2} \times 100$$

Labeling efficiency /radiochemical purity should be ≥ 90%

$$\mathbf{100 - (impurity\ plate\ 1 + impurity\ plate\ 2) \geq 90\%}$$

CHROMATOGRAPHY ANALYSIS OF RPHOSTEO-Tc-99m			
Chromatography System		**(99m-Tc) Species**	
Stationary Phase	**Mobile Phase**	**Origin**	**Front**
PLATE 1	Acetone PA	RPHOSTEO (99mTc) 99mTcO_2	99mTcO_4^-
PLATE 2	0.9% NaCl	99mTcO_2	RPHOSTEO (99mTc) 99mTcO_4^-

Table 2 – Chromatography systems for radiochemical control of Tc-99m-medronate.

8.3 QUALITY CONTROL - pH
Apply a sample of the radiopharmaceutical on the pH indicator strip. Wait 30 seconds and compare the color of the strip against the parameters in this box.
The pH range for the radiopharmaceutical Tc-99m-medronate should be between 4.0 and 8.0.

8.4 PRECAUTIONS ON ADMINISTRATION
This drug becomes radioactive after adding sodium pertechnetate solution. The use of lead shielding, suitable gloves and goggles should be mandatory.
The components of the kits are sterile and pyrogen-free. In order to preserve the sterility of the product, it should be handled in accordance with the Good Practices on Handling Sterile Products (intravenous products).

8.5 PHYSICAL CHARACTERISTICS OF METASTABLE TECHNETIUM-99M
Technetium-99m (99m-Tc) has the ideal physical properties for studying scintigraphy images.
Technetium-99m decays into technetium-99 by isomeric transition and has a physical half-life of 6.02 hours.

RADIATION	AVERAGE/DECAY (%)	AVERAGE ENERGY (keV)
Gamma -2	89.07	140.5

Table 3 – Data on the main radiation emitted**.**
Source: Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables," DOE/ TIC-11026. 108(1981).

8.6 DOSIMETRY
Estimated absorbed radiation doses for the total body and selected organs are listed in table 4.
These estimates were made considering a time of 4.8 hours after administering the tracer. Radiation doses for the bladder, ovaries and testicles depend on the frequency of urination.

Absorbed dose per unit activity administered (mGy/MBq)			
Organ	**Adult (mGy/MBq)**	**Organ**	**Adult (mGy/MBq)**
Adrenals	0.0019	Lungs	0.0013
Urinary Bladder Wall	0.05	Ovaries	0.0035
Bone surfaces	0.063	Pancreas	0.0016
Breast	0.00088	Red marrow	0.0096
Oesophagus Wall	0.0012	Spleen	0.0014
Small intestine	0.0023	Testes	0.0024
Colon	0.0038	Thyroid	0.001
Kidneys	0.0073	Uterus	0.0061
Liver	0.0013	Other tissues	0.0019
Effective dose (mSv/MBq)		0,008 mSv/MBq	

Table 4 – Dosimetry for administration of medronate (99mTc). Source: International Commission on Radiological Protection (ICRP) publication 53 for phosphonates.

8.7 EXTERNAL RADIATION
The specific gamma radiation constant for technetium-99m (99mTc) is 5.4 microcoulombs / kg-MBq-hr (0.78R / mCi-hr) at 1 cm. The attenuation of the radiation emitted by this radionuclide resulting from the interposition of several thicknesses of lead is described in table 5.

SHIELD THICKNESS (Pb) cm	COEFFICIENT OF ATTENUATION
0.017	0.5
0.08	0.1
0.15	0.01
0.25	0.001
0.33	0.0001

Table 5 – Radiation attenuation by lead shielding.

Molybdenum 99Mo decays for 99mTc technetium with a half-life of 2.75 days. The physical decay characteristics of 99Mo molybdenum are such that only 86.8% of the decayed 99Mo molybdenum atoms form 99mTc technetium. Elutions of the generator can be made at any time, but the amount of technetium 99mTc available will depend on the time interval since the last elution. After six hours, approximately 47% of the maximal 99mTc technetium is available. Ninety-five percent (95%) is reached after 24 hours. To correct for the physical decay of each of the radionuclides, the fractions remaining at selected time intervals are shown in Table 6.

HOUR	REMAINING FRACTION	HOUR	REMAINING FRACTION
1	0,891	7	0,447
2	0,794	8	0,398
3	0,708	9	0,355
4	0,631	10	0,316
5	0,562	11	0,282
6	0,501	12	0,251

Table 6 – Physical decline; half-life of technetium-99m (99m-Tc): 6.02 hours.

9. SIDE EFFECTS
Undesirable effects may occur following administration of the radiopharmaceutical.
Reactions are considered very rare. Very rare reaction (≤1/10,000): generalized itching, dizziness, migraine, nausea and vomiting, lethargy, myalgia, arthralgia, burning sensation in the throat during the first three hours after administration.

In cases of adverse events, notify the Medicines Adverse Event Reporting System - VIGIMED, available at http://portal.anvisa.gov.br.

10. OVERDOSE
In case of a radiation overdose with RPHOSTEO (99mTc) the patient's absorbed dose should be lowered as much as possible by ingesting more liquids to eliminate the radionuclide from the body through an increase of urination.

LEGAL NOTICE

Marketing Authorization n°: 1.7359.0001
Qualified Person: Amanda Minossi Cardoso - CRF-RS n°: 11443

Marketing Authorization holder and Manufacturer:

GRUPORPH
MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA
6681 Ipiranga Avenue - Building 93 – Room 101 and 201, Partenon, TECNOPUC – Porto Alegre – RS
Zip code 90619-900, Brazil.

Customer Services: +55 (51) 3336.7134

Restricted use to hospitals and specialized clinics.
Medicinal product subject to medical prescription.

Code: 002498