OCTREO

RPHPHARMA

20,0 µg de tiroctreotida hinic componente não radioativo para preparação do tiroctreotida hinic (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 contendo 1 frasco-ampola de pó liofilizado para preparação de solução injetável, equivalente a 20 µg de tiroctreotida hinic e 1 frasco-ampola de solução tampão 0,2M. Todos os frascos de vidro transparente tipo I são estéreis e apirogênicos. O radioisótopo não faz parte do componente.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA
USO ADULTO
COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de 7,5 mL contém:

Composição Frasco A - OCTREO	**Quantidade**
tiroctreotida hinic (HYNIC-TOC)	20,0 µg
cloreto estanoso di-hidratado	20,0 µg
ácido etilenodiamino diacético	10,0 mg
tricina	20,0 mg
manitol	50,0 mg
ácido ascórbico	0,01 mg
Composição Frasco B – Solução Tampão	**Quantidade**
fosfato de sódio dibásico	43,86 mg
água para injetáveis qsp	1,55 mL

Tabela 1 - Composição dos frascos do kit OCTREO.

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 radiomarcação com solução de pertecnetato de sódio (99mTc), o tiroctreotida hinic (99mTc) obtido é indicado para uso em adultos como adjuvante no diagnóstico e manejo de tumores neuroendócrinos (TNE) que expressam receptores de somatostatina, auxiliando na sua localização. Tumores que não apresentam receptores de somatostatina não serão visualizados. Apresenta captação fisiológica no fígado, rins, baço e bexiga.

2. RESULTADOS DA EFICÁCIA
O desempenho técnico e diagnóstico do tiroctreotida hinic (99mTc) foi demonstrado, onde o agente de diagnóstico provou ser conveniente tanto para pacientes como para profissionais de saúde, com alta sensibilidade, especificidade e taxa de detecção de lesões (Sundin et al., 2007; Rust et al., 2012). Um estudo em 41 pacientes de diferentes origens, realizada por Gabriel et al. demonstrou uma correlação intra-pacientes das imagens obtidas com 99mTc-HYNIC-TOC **e** 111In-DTPA-octreotide. Resultados consistentes foram observados em 32 pacientes (78%); nove casos apresentaram discrepâncias (22%), 6 resultados falso-negativos com 111In-DTPA-octreotide (14,6%) e corretamente detectados com 99mTc-HYNIC-TOC e apenas 2 falso-positivos com este último radiofármaco (4,9%) em relação ao 111In-DTPA-octreotide. No estudo di-Cho, 8 em cada 10 pacientes avaliados com 99mTC-HYNIC-TOC tinham a mesma imagem com 111In-DTPA-octreotide, mas o desempenho diagnóstico do radiofármaco com o tecnécio foi significativamente superior ao índio. Posteriormente, o mesmo grupo de autores reportaram valores de sensibilidade 80%, especificidade de 94% e acurácia diagnóstica de 83% em uma amostra de 88 pacientes com TNE estudados com 99mTc-HYNIC-TOC. Sobre um total de 357 lesões detectadas, o SPECT mostrou 62 lesões mais do que as imagens planares. A eficácia de tiroctreotida hinic (99mTc) na detecção de tumores neuroendócrinos foi demonstrada por vários estudos (Decristoforo et al, 2000 b; Bangard et al., 2000). Estes estudos demonstraram a superioridade diagnóstica ao radiofármaco Octreoscan-In-111 (Hubalewska-Dydejczyk et al., 2006). Alguns tipos de tumores pulmonares expressam receptores neuroendócrinos. Para estes tumores tiroctreotida hinic (99mTc) se mostrou uma importante ferramenta diagnóstica (Pavlovic et al., 2010).

Referências bibliográficas:
Gómez M. et al. 99mTc-OCTREOTIDE in patients with neuroendocrine tumors from the GI tract. Acta Gastroenterol Latinoam. 2010 Dec;40(4):332-8.
Gabriel, Michael et al. An intrapatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 44 5 (2003): 708-16.
Decristoforo C, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives. Eur J Nucl Med. 2000 Sep;27(9):1318-25.
Pavlovic S, et al. The utility of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy for assessment of lung lesions in patients with neuroendocrine tumors. Neoplasma.2010;57(1):68-73.
Hubalewska-Dydejczyk A, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Oct;33(10):1123-33.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
A substância ativa tiroctreotida hinic é responsável pela ligação aos receptores de somatostatina expressos em alguns tecidos, e particularmente expressa em alta densidade em células tumorais. A tiroctreotida hinic 6-hidrazinonicotinínica ácido, porção ligada a Phe1, é responsável pela complexação do tecnécio-99m. Depois de radiomarcação com tecnécio-99m, a substância ativa da preparação radioativa final é 99mTc- (EDDA) 2HYNIC-Tyr3 – Octreotide. A ligação às proteínas plasmáticas medida nos momentos posteriores (20h) foi de 33-51%, enquanto substancialmente inferior diretamente após a injeção (Decristoforo, Eur J Nucl Med, 2000). De acordo com um estudo em 8 pacientes por Gonzalez-Vazquez 2006 (App. Rad.Isotopes), a atividade foi acumulada principalmente no fígado, baço, rins e, em menor quantidade, na tireoide.
Eliminação: O 99mTc tem uma meia vida física curta (cerca de 6 horas) e emite radiação de baixa energia (141 keV). Em dois estudos utilizando doses de cerca de 740 a 1000 MBq, a dose eficaz calculada foi de cerca de 3 a 6 mSv, i.e. cerca de 6 mSv / 1000 MBq (Gonzalez-Vazquez A, 2006 e Grimes J, 2011). Isto pode ser comparado com o octreotide 111In-DTPA, cerca de 50 mSv / 1000 MBq (IRCP 53/2008). O radiofármaco tiroctreotida hinic (99mTc) é um análogo da somatostatina, peptídeo multifuncional sintetizado pelo sistema neuroendócrino e outras células presentes em diversos tecidos e órgãos. Os receptores de somatostatina são expressos por muitos tumores neuroendócrinos e em órgãos como o fígado, baço, glândula pituitária, tireoide e rins. Outros órgãos podem ser observados em consequência da excreção do radiofármaco, tais como bexiga e ureteres. É rapidamente eliminado da corrente sanguínea: 35% da atividade injetada permanece na corrente sanguínea em 10 minutos e somente 1% 20 horas após a administração. A eliminação é predominantemente através dos rins: aproximadamente 50% da atividade administrada é encontrada na urina em 6 horas e 85% dentro das primeiras 24 horas. A eliminação gastrointestinal representa somente 2% da atividade total injetada.
Não se espera que o radiofármaco tiroctreotida hinic (99mTc) exerça quaisquer efeitos farmacológicos quando usado em concentrações clinicamente relevantes para fins de radiodiagnóstico. Nenhum dado de farmacologia de segurança foi apresentado; entretanto, os efeitos adversos cardiovasculares, do SNC ou respiratórios não são esperados com base na experiência clínica do produto. Além disso, uma vez que o produto administrado em ambiente hospitalar, quaisquer efeitos adversos farmacológicos de segurança atendidos clinicamente.
O radiofármaco tiroctreotida hinic (99mTc) será administrado por via intravenosa. A distribuição da droga é semelhante em ratos. Quatro horas após a administração, a atividade residual da droga foi encontrada principalmente no tumor e no rim. A excreção urinária é a principal via de eliminação, sendo excretada nas primeiras 2 horas.
No estudo clínico com 58 pacientes nenhum dos pacientes registraram desconforto após a administração de HYNIC-TOC, o que remete a baixa toxicidade em seu uso (Chen, et al., 2009). As avaliações histológicas de diversos tecidos e demonstraram que a toxicidade se torna baixa, devido a sua solubilidade em água. O tiroctreotida hinic (99mTc) possui característica polar, e favorecendo sua depuração via excreção renal (SEO, 2017).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao tiroctreotida hinic 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.
Durante a gravidez ou lactação, utilizar este radiofármaco somente em caso de extrema necessidade, quando os riscos/benefícios de exposição do feto ou recém-nascido à radiação sejam justificados pela importância do diagnóstico. A administração de um radiofármaco durante a gravidez pode ocasionar alterações mutagênicas no feto. No período de lactação, o tecnécio-99m (99mTc) é excretado pelo leite. O aleitamento deve ser suspenso por pelo menos 24 horas após a 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.
Para pacientes pediátricos, o uso deve ser considerado cuidadosamente, considerando a necessidade clínica e a relação risco/benefício nos pacientes desse grupo.
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 dos frascos 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 tiroctreotida hinic (99mTc) e não deve ser administrado diretamente ao paciente. Os componentes dos frascos são estéreis e livres de pirógenos. É essencial seguir as instruções de preparo com cuidado e adotar procedimentos assépticos rigorosos durante sua preparação.
No caso de pacientes com insuficiência renal ou hepática deve haver uma avaliação mais rigorosa visto que há uma concentração maior nestes órgãos. Sugere-se hidratação intensa nestes casos.
Os análogos de somatostatina "frios" devem ser descontinuados antes da administração do radiofármaco, pois podem competir com os sítios de ligação. Os análogos de curta duração devem ser suspensos pelo menos 3 dias antes do exame previsto, Análogos de ação prolongada como Lanreotide pelo menos 3 semanas e Octreotide por pelo menos 5 semanas antes do estudo planejado.
Como HYNIC-TOC é uma injeção única com meia-vida curta, o risco de interações farmacocinéticas clinicamente relevantes é baixo. Nenhum estudo de interação foi realizado.
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
A administração concomitante de análogos da somatostatina pode promover falsos negativos, devido à competição pelo sítio receptor. (Rachel P.R, et al. Diretrizes para o tratamento de tumores neuroendócrinos pelo grupo brasileiro de pesquisa em tumor gastrointestinal. *Ecancermedicalscience*, Bristol, v. 11, 2017.)

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 OCTREO, produz uma marcação rápida que permanece estável *in vitro* durante um período de 4 horas. Após complexação com tecnécio-99m (99mTc), conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo da luz, por até 4 horas.
O produto tem como aparência pó branco liofilizado e depois de complexado deve apresentar solução límpida e livre de partículas visíveis ou materiais insolúveis.

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 límpido 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 uso em diagnóstico por imagem de tumores neuroendócrinos que expressam receptores de somatostatina é administrada em dose única, por via intravenosa e pode variar de acordo com o equipamento, o protocolo utilizado e indicação do exame, dependendo da avaliação do médico nuclear.
A atividade recomendada para cintilografia de processos tumorais em pacientes adultos com 70 Kg é 370 MBq a 740 MBq (10 a 20 mCi). Para pacientes pediátricos a dose deve ser ajustada de acordo com idade, peso e massa corporal. calculadas de acordo com a publicação Dosage Card versão 5.7.2016 da European Association of Nuclear Medicine (EANM). A dose a ser administrada ao paciente deve ser medida por um sistema de calibração de radioatividade adequado imediatamente antes da administração (EANM, 2016). Após a administração, a aquisição de imagens deverá ser feita em gama câmara. Deverão ser realizadas duas aquisições: a primeira, de uma a duas horas após a administração do radiofármaco; a segunda, quatro horas após a administração do radiofármaco. O tempo de aquisição da imagem varia de acordo com o equipamento e detector. Atividade menor pode ser usada quando equipamentos com detectores de alta sensibilidade e resolução forem usados, resultando em imagem de qualidade equivalente.
A administração concomitante de análogos da somatostatina pode promover falsos negativos, devido à competição pelo sítio receptor, portanto o paciente deve suspender o uso antes da realização do exame (Garai, et. al.,2016).

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 exposição à radiação.
- Retirar os frascos do refrigerador e aguardar até que atinja a temperatura ambiente.
- Destacar as tampas plásticas do kit e realizar a assepsia da parte superior dos frascos com álcool etílico 70%.
- Ligar o banho-maria e aguardar até que a temperatura atinja 100ºC.
- Colocar o frasco A adequadamente dentro da blindagem de chumbo, de forma cuidadosa.
- Reconstituir o pó liofilizado contido no frasco A com 1 mL de solução estéril contida no frasco B (Tampão), evitando que ocorra a entrada de ar no frasco.
- Sem remover a agulha, aspirar um volume igual de ar para manter a pressão dentro do frasco.
- Homogeneizar o frasco A reconstituído por inversão, de forma lenta, até que o seu conteúdo se dissolva completamente.
- Após reconstituição, adicionar de 1 a 2 mL de solução estéril, apirogênica e sem oxidantes de Na-99mTcO$_4$ (máximo 30 mCi) recentemente eluída de um gerador (menos de 1 hora), com período de intereluição não maior que 24 horas.
NÃO UTILIZAR O PRIMEIRO ELUATO DE NOVOS GERADORES.
- Homogeneizar suavemente e incubar por 10 minutos em banho-maria à temperatura de 100ºC. Após incubação, retirar o frasco do banho-maria e deixar resfriar em temperatura ambiente sobre a bancada, dentro de blindagem de chumbo adequada, por 5 minutos.
- Etiquetar o frasco com as seguintes informações: nome do radiofármaco, atividade total, concentração radioativa e horário de marcação.
- Antes da administração, realizar a verificação do aspecto visual, pH e pureza radioquímica.
- Após aprovação deste, retirar doses conforme o peso corporal do paciente, sempre evitando a entrada de ar durante o manuseio do frasco. A dose poderá ter o volume completado com NaCl 0,9%, caso necessário.
- A estabilidade pós marcação em temperatura ambiente, ao abrigo da luz é de 4 horas.

8.2. CONTROLE DE QUALIDADE - RADIOQUÍMICO
Utilizar três placas de sílica gel 60 de 6,5 cm de comprimento e 1,0 cm de largura, como ilustrado na figura 1. Após transcorrido o tempo de incubação para complexação, adicionar duas gotas do material na linha de aplicação de cada uma das placas. Colocar a Placa 1 em uma cuba cromatográfica contendo butanona PA, a Placa 2 em uma cuba cromatográfica contendo solução metanol/acetato de amônio 1M (1:1) e a Placa 3 em uma cuba cromatográfica contendo solução de citrato de sódio 0,1M. Aguardar para que os solventes migrem até a linha superior da respectiva placa que pode ocorrer em tempos diferentes. Retirar as placas das cubas cromatográficas. Cortar a placa 1 pela metade. Cortar a Placa 2 a 1,2 cm do ponto de aplicação e cortar a Placa 3 a 2 cm do ponto de aplicação. Calcular a pureza radioquímica conforme a fórmula a seguir. Analisar os resultados da pureza radioquímica conforme a tabela 2.
OBS: As soluções de acetato de amônio 1 M e citrato de sódio 0,1 M devem ser preparadas com água destilada.

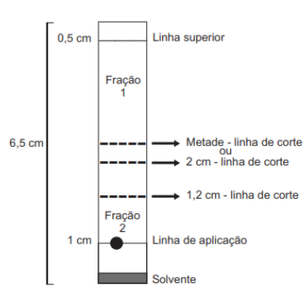

Figura 1 – Corte das placas cromatográficas

Pureza radioquímica (%) = 100 – (% 99mTcO$_4^-$ + % 99mTcO$_2$ + % 99mTc-coligante), na qual:

PLACA 1: % 99mTcO$_4^-$ = atividade Fração 1 / atividade Fração 1+2 x 100

PLACA 2: % 99mTcO$_2$ = atividade Fração 2 / atividade Fração 1+2 x 100

PLACA 3: % (99mTc-coligante + % 99mTcO$_4^-$) = atividade Fração 1 / atividade Fração 1+2 x 100

OBS: % 99mTc-coligante = % (99mTc-coligante + % 99mTcO$_4^-$) – % 99mTcO$_4^-$

A pureza radioquímica deve ser igual ou superior a 90%

ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DO OCTREO (99mTc)			
Sistema Cromatográfico		**Espécies de tecnécio-99m (99mTc)**	
Fase estacionária	**Fase móvel**	**Origem**	**Fronte**
Placa 1	Butanona PA	OCTREO (99mTc) 99mTcO$_2$, 99mTc-coligante	**99mTcO$_4^-$**
Placa 2	Metanol/ Acetato de Amônio 1M (1:1)	**99mTcO$_2$**	OCTREO (99mTc) 99mTcO$_4^-$, 99mTc-coligante
Placa 3	Citrato de sódio 0,1M	OCTREO (99mTc), 99mTcO$_2$	**99mTc-coligante, 99mTcO$_4^-$**

Tabela 2 - Sistemas cromatográficos para controle radioquímico do OCTREO (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 OCTREO (99mTc) deve ser entre 5,0 – 7,0.

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 frascos são estéreis e apirogênicos. Para preservar a esterilidade do produto, os frascos devem ser manipulados atendendo às Boas Práticas de Manipulação de Produtos estéreis (medicamento 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.

ESTIMATIVA DE DOSE DE RADIAÇÃO ABSORVIDA			
Órgão	**Adulto (mGy/MBq)**	**Órgão**	**Adulto (mGy/MBq)**
Adrenais	0,0060	Ovários	0,042
Cérebro	0,0022	Pâncreas	0,0071
Mama	0,0021	Medula Vermelha	0,0030
Vesícula biliar	0,0062	Células Osteogênicas	0,0079
Parede do intestino grosso inferior	0,0038	Pele	0,0019
Intestino delgado	0,0041	Baço	0,030
Parede do estômago	0,0049	Testículos	0,0024
Parede do intestine grosso superior	0,0042	Timo	0,0029
Parede do coração	0,0040	Tireóide	0,0040
Rins	0,021	Parede da bexiga	0,014
Fígado	0,012	útero	0,0045
Pulmões	0,036	Corpo Total	0,0035
Músculos	0,030		
Dose efetiva (mSv/MBq)		0,0051	

Tabela 4 - Dosimetria para administração de OCTREO (99mTc). Fonte: Grimes J, et al. Patient-specific radiation dosimetry of 99mTc-HYNIC-Tyr3-octreotide in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011.Sep;52(9):1474-81.

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): Febre, náusea, eritema, flacidez, hipotensão, bradicardia, tontura, vertigem, cefaleia, diaforese, artralgia e astenia, raramente anemia.
Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Quando administrada uma superdose de radiação com OCTREO (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.XXXX.XXXX
Farmacêutico Responsável: Amanda Minossi Cardoso CRF-RS: 11443

GRUPORPH
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 (dia/mês/ano).

Cód. 002510

OCTREO

RPHPHARMA

20.0 µg of hynic-TOC for radiopharmaceutical preparation of Technetium Tc99m hynic-TOC 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 containing 1 vial with lyophilized powder for injectable solution, equivalent to 20 µg of hynic-TOC and 1 vial buffered solution 0.2M. The vials are made by a transparent glass type I, sterile and pyrogen-free. The radioisotope is not part of the component.

INTRAVENOUS ADMINISTRATION
ADULT USE

COMPOSITION
Each vial of 7.5 mL contains:

Composition - Vial A - OCTREO	Quantity
ynic-TOC	20.0 µg
stannous chloride dihydrate	20.0 µg
ethylenediamine diacetic acid	10.0 mg
tricine	20.0 mg
mannitol	50.0 mg
ascorbic acid	0.01 mg
Composition - Vial B – Buffer Solution	**Quantity**
sodium phosphate dibasic	43.86 mg
water for injectables q.s.	1.55 mL

Table 1 – Composition of the OCTREO kit vials.

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

TECHNICAL INFORMATION TO THE HEALTH CARE PROFESSIONAL

1. INDICATIONS
This medicinal product is for diagnostic use only. After reconstitution with sodium pertechnetate (Na99mTc) solution, the labelled compound hynic-TOC (99mTc) obtained is indicated for the use in adults as adjuvant in the diagnosis and handling of neuroendocrine tumors (NETs) that express somatostatin receptors, assisting in its identification. Tumors that do not present somatostatin receptors will not be displayed. It presents physiological capture in the liver, kidneys, spleen and bladder.

2. EFFICACY RESULTS
The technical and diagnosis performance of the hynic-TOC (99mTc) was proven, where the diagnosis agent proved to be convenient for both, the patients and the health professionals, with high sensibility, specificity and rate of injuries tracing (Sundin et al., 2007; Rust et al., 2012). A study in 41 patients of different origins, performed by Gabriel and col has proven a correlation intra-patient from the images obtained with 99mTc-HYNIC-TOC and 111In-DTPA-octreotide. Consistent results were observed in 32 patients (78%); nine cases presented divergencies (22%), 6 false-negatives results with 111In-DTPA-octreotide (14.6%) and properly detected with 99mTc-HYNIC-TOC and only 2 false-positives with this last one Radiopharmaceutical (4.9%) in relation to the 111In-DTPA-octreotide. In the study di-Cho, 8 in 10 patients evaluated with 99mTC-HYNIC-TOC had the same image with 111In-DTPA-octreotide, but the diagnosis performance of the radiopharmaceutical with the technetium was significantly higher than the indium. Subsequently, the same group of authors reported values of sensibility 80%, specificity of 94% and diagnosis accuracy of 83% in a sample of 88 patients with TNE studied with 99mTc-HYNIC-TOC. Out of a total of 357 injuries detected, SPECT has shown 62 more injuries than the floated images. The efficacy of the hynic-TOC (99mTc) in the discovery of neuroendocrine tumors was proven by several studies (Decristoforo et al, 2000 b; Bangard et al., 2000). These studies have proven the diagnosis superiority to the radiopharmaceutical Octreoscan-In-111 (Hubalewska-Dydejczyk et al., 2006). Some types of lung tumors express neuroendocrine receptors. For these tumors, the hynic-TOC (99mTc) has proven to be an important diagnosis tool (Pavlovic et al., 2010).
Bibliographical references:
Gómez M, et al. [99mTc-OCTREOTIDE in patients with neuroendocrine tumors from the GI tract]. Acta Gastroenterol Latinoam. 2010 Dec;40(4):332-8.
Gabriel, Michael et al. "An intra-patient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors." Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 44 5 (2003): 708-16.
Decristoforo C, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC: a new 99mTc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with 111In-labelled octreotide derivatives. Eur J Nucl Med. 2000 Sep;27(9):1318-25.
Pavlovic S, et al. The utility of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy for assessment of lung lesions in patients with neuroendocrine tumors. Neoplasma.2010;57(1):68-73.
Hubalewska-Dydejczyk A, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Oct;33(10):1123-33.

3. PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS
The active substance hynic-TOC is responsible for the connection to the receptors of somatostatin express in some tissues, and especially express in high density in tumor cells. The hynic thyroctreotide (6-hydrazinonicotinin acid) portion connected to Phel is responsible for the complexation of the technetium-99m. After the complexation with technetium-99m, the active substance of the final radiopharmaceutical preparation is 99mTc- (EDDA) 2HYNIC-Tyr3 – Octreotide.
The connection to the plasma proteins measured in the subsequent moments (20h) was 33-51%, while substantially lower directly after the injection (Decristoforo, Eur J Nucl Med, 2000). According to a study with 8 patients made by Gonzalez-Vazquez 2006 (App. Rad.Isotopes), the activity was accrued mainly in the liver, spleen, kidneys and, in a smaller amount, in the thyroid.
Elimination: The 99mTc has a short physical half-life (around 6 hours) and emanates radiation of low energy (141 keV). In two studies using dosages around 740 to 1000 MBq, the effective dosage calculated was around 3 to 6 mSv, i.e. around 6 mSv/1000 MBq (Gonzalez-Vazquez A, 2006 and Grimes J, 2011). This can be compared with the octreotide 111In-DTPA, around 50 mSv / 1000 MBq (IRCP 53/2008).
The radiopharmaceutical hynic-TOC (99mTc) is analogous of the somatostatin, peptide multifunctional synthetized by the neuroendocrine system and other cells present in several tissues and organs. The receptors of somatostatin are expressed by several neuroendocrine tumors and also in organs as the liver, spleen, pituitary gland, thyroid and kidneys. Other organs can be observed in consequence of the excretion of the radiopharmaceutical, such as bladder and ureters. It is quickly eliminated from the bloodstream: 35% of the injected activity remains in the bloodstream in 10 minutes and only 1%, 20 hours after the administration. The elimination is primarily through the kidneys: nearly 50% of the activity given is found in the urine in 6 hours and 85% within the first 24 hours. The gastrointestinal elimination represents only 2% of the total activity injected. It is not expected that the radiopharmaceutical hynic-TOC (99mTc) has any pharmaceutical effect when used in concentrations clinically relevant for the purposes of radiodiagnosis. Any data of safe pharmacology was presented; however, the cardiovascular adverse effects, of the CNS (central nervous system) or breathing system are not expected, based on the clinical experience of the product. Besides, once the product is given in a hospital environment, any safe pharmacology adverse effects are clinically attended.
The radiopharmaceutical hynic-TOC (99mTc) shall be given by intravenous via. The distribution of the drug is similar in rats. Four hours after the administration, the residual activity of the drug was found mainly in the tumor and in the kidney. The urinary excretion is the main via of elimination, being excreted in the first two hours.
In a clinical study with 58 patients of Chen, et al., 2009, any of the patients registered discomfort after the administration of HYNIC-TOC, which forwards to the low toxicity in its use. Histological evaluations of several tissues were performed and was seen that the toxicity becomes low due to its solubility in water. The hynic-TOC (99mTc) has polar feature, and favors its depuration by renal excretion (SEO, 2017).

4. CONTRAINDICATIONS
Hypersensibility to the hynic-TOC or any other component of the product.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS
Category of risk in pregnancy: C. This medicine must not be used by pregnant women without medical orientation. During pregnancy or lactation, to use this radiopharmaceutical only in cases of extreme necessity, when the risks/benefits of the unborn child or newly born exposition to the radiation are justified by the importance of diagnosis. The administration of a radiopharmaceutical during pregnancy can cause mutagenic alterations in the unborn child. In the period of lactation, the technetium-99m (99mTc) is excreted by the breast milk. The breastfeeding must be suspended by, at least, 24 hours after the giving of the radiopharmaceutical and the milk produced during this period must be disposed. To avoid near contact between the mother and the baby for 12 hours following the administration of the radiopharmaceutical.
For pediatric patients, the use must be considered carefully, considering the clinical necessity and the relation risk/benefit in the patients of this group.
This medicine must be prepared and given only in Services of Nuclear Medicine dully regulated along with the entities of nuclear and sanitary controls, by professionals with graduation and qualification in the safe handling of the radioactive material, in a way to comply with the requirements of protection against radiation and the ones regarding the pharmaceutical quality.
The components of the vials before the preparation are not radioactive. However, after the addition of the injectable solution of sodium pertechnetate (Na99mTc), this medicine becomes radioactive and a proper shield must be maintained in relation to the final preparation. Cares, as the use of proper shields, gloves and glasses must be mandatory.
The content of the vial is aimed only for the use in the preparation of the radiopharmaceutical hynic-TOC (99mTc) and must not be given directly to the patient. The components of the vials are sterile and pyrogen-free. It is essential to follow the instructions of preparation carefully and to adopt strict aseptic procedures during the preparation.
In the cases of patients with renal or liver failure, a stricter evaluation must be made, taking into consideration that there is a greater concentration in these organs. Intense hydration is recommended in these cases.
The analogous of somatostatin "cold" must be discontinued before the giving of the radiopharmaceutical, as they can compete with the connection´s sites. The analogous of short-term must be suspended, at least, 3 days prior to the exam date. Analogous of long-term, as Lanreotide, at least, 3 weeks and Octreotide, at least, 5 weeks prior to the planned study.
As HYNIC-TOC is a single injection with short half-life, the risk of pharmacokinetic interactions clinically relevant is low. Any study of interaction was performed.
It needs care in relation to the use of ionizing radiations. Thus, the disposal of radioactive residues (used materials, recipients and other residues) must be made in a proper place, following the rules of radioprotection.

6. DRUG INTERACTIONS
The concomitant administration of somatostatin analogous can cause false negatives, due to the competition for the receptor site. (Rachel P. R. et al. [Guidelines for the treatment of neuroendocrine tumors by the Brazilian research group in gastrointestinal tumor] ecancermedicalscience, Bristol, v. 11, 2017.

7. STORAGE PRECAUTIONS
This medicine is valid for 12 months from the date of manufacturing. To store under refrigeration (2 ºC to 8 ºC), in a dark place. The sterile and pyrogen-free solution of sodium pertechnetate (Na-99mTcO$_4$), without the presence of air, when added to the vial of OCTREO, produces a rapid label that remains stable *in vitro* during a period of 4 hours. After the complexation with technetium-99m (99mTc), store at room temperature (15 ºC to 30 ºC), under the light, for up to 4 hours. The product has the appearance of lyophilized white powder and after complexed must be a clear solution, free of visible particles or insoluble materials.

Bach number and dates of manufacturing and expiry dates: see packaging. Do not use medicine after the expiry date. For your safety, keep the medicine in its original packaging.
Before to administrate it in the patient, observe the aspect of the labeled product, which must be clear and colorless.
All medicines should be kept out of the reach of children.
The handling, storage and disposal of radioactive materials must be carried out in accordance with the Local Nuclear Regulatory Agency rules.

8. DOSAGE AND USE INSTRUCTION
Route of administration: intravenous.
The recommended activity for the use of diagnosis by image of neuroendocrine tumors that express receptors of somatostatin is administrated in a single dosage, by intravenous and it can vary according to the equipment, the protocol used and the indication of the exam, depending on the evaluation of the nuclear doctor.
The recommended activity for scintigraphy of tumor processes in adult patients with 70 Kg is 370 MBq to 740 MBq (10 to 20 mCi). For pediatric patients, the dosage must be adjusted according to age, weight and body mass, calculated according to the publishing Dosage Card version 5.7.2016 of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). The dosage to be administrated to the patient must be measured by a system of calibration of radioactivity, adequate immediately prior to the administration (EANM, 2016).
After the administration, the acquisition of images shall be made in gamma camera. Two acquisitions shall be performed: the first, after one to two hours from the administration of the radiopharmaceutical; the second four hours after the administration of the radiopharmaceutical. The time of acquisition of the image varies according to the equipment and detector. A minor activity can be used when the equipment with detectors of high sensibility and resolution are used, resulting in an image of equivalent quality.
The concomitant administration of somatostatin analogous can cause false negatives, due to the competition by the receptor site, therefore the patient must suspend the use prior to the performance of the exam (Garai, et. al.,2016).
THE ACTIVITY ADMINISTERED TO THE ELDERLY PEOPLE MUST BE CALCULATED ACCORDING TO THE BODY SURFACE AREA.

8.1 INSTRUCTIONS OF PREPARATION AND STORAGE AFTER THE COMPLEXATION
Use aseptic procedures and take precautions to prevent exposure to radiation.
- Remove the vials from the refrigerator and wait until it reaches the room temperature.
- Remove the plastic cap of the kit and do the asepsis of the superior part of the vials with 70% ethylic alcohol.
- Turn on the bain-marie and hold until the temperature reaches 100 ºC.
- Put the vial A properly inside the lead shield, carefully.
- Reconstitute the lyophilized powder from vial A with 1 mL of sterile solution from vial B, avoiding the entrance of air in the vial.
- Without removing the needle, aspire an equal volume of air to maintain the pressure inside the vial.
- Homogenize the vial A reconstituted by inversion, slowly, until its content dissolves itself completely.
- After the reconstitution, add from 1 to 2 mL of sterile, pyrogen-free and oxidant-free solution of Na-99mTcO$_4$ (with maximum 30 mCi) recently eluted from a generator (less than 1 hour), with an inter-elution period no greater than 24 hours.

DO NOT USE THE FIRST ELUATE OF NEW GENERATORS.
- Homogenize smoothly and incubate for 10 minutes in bain-marie at a temperature of 100 ºC. After the incubation, remove the vial from the bain-marie, transfer it back to the lead shield and let it cool at room temperature, for 5 minutes.
- Label the vial with the following information: name of the radiopharmaceutical, total activity, radioactive concentration and time of labeling.
- Prior to the administration, execute the verification of the visual aspect, pH and radiochemical purity.
- After the approval, extract doses in accordance with the patient's body weight, taking care to avoid the entry of air when handling the flask. The dosage can have the volume completed with NaCl 0.9%, if necessary.
- The stability post-labeling, at ambient temperature, in a dark place, is 4 hours.

8.2 QUALITY CONTROL - RADIOCHEMICAL
Use three plates of silica gel 60 of 6.5 cm long and 1.0 cm wide, as illustrated in the figure 1. After the time of incubation for complexation has elapsed, add two drops of the material in the application line of each one of the plates. Put the Plate 1 in a chromatographic vessel containing butanone PA, put the plate 2 in a chromatographic vessel containing a solution of methanol/ammonium acetate 1 M (1:1) and put the Plate 3 in a chromatographic vessel containing a solution of sodium citrate 0.1 M. Wait until the solvents migrate to the top lines of each plate, which may occur at different times. Take the plates from the chromatographic tanks. Cut the plates 1 by half. Cut the plate 2 at 1.2 cm and plate 3 at 2.0 cm from the application point. Calculate the radiochemical purity according to the following formula. Analyze the results of radiochemical purity according to table 2.
NOTE: The solutions of ammonium acetate 1 M and sodium citrate 0.1 M must be prepared with distilled water.

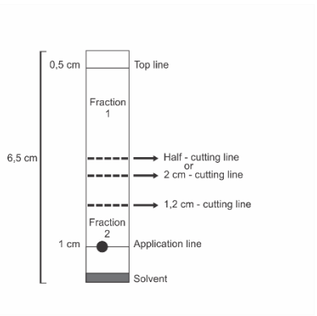

Figure 1 – Cut of the chromatographic plates

Radiochemical purity (%) = 100 – (% 99mTcO$_4^-$ + % 99mTcO$_2$ + % 99mTc-colligant), in which:

PLATE 1: % 99mTcO$_4^-$ = $\frac{\text{Fraction 1 activity}}{\text{Fraction 1+2 activity}}$ x 100

PLATE 2: % 99mTcO$_2$ = $\frac{\text{Fraction 2 activity}}{\text{Fraction 1+2 activity}}$ x 100

PLATE 3: % (99mTc-colligant + % 99mTcO$_4^-$) = $\frac{\text{Fraction 1 activity}}{\text{Fraction 1+2 activity}}$ x 100

NOTE: % 99mTc-colligant = % (99mTc-colligant + % 99mTcO$_4^-$) – % 99mTcO$_4^-$

The radiochemical purity must be equal or higher than 90%

CHROMATOGRAPHIC ANALISIS OF OCTREO (99mTc)			
Chromatographic System		**(99mTc) Species**	
Stationary Phase	**Mobile phase**	**Origin**	**Front**
Plate 1	Butanone PA	OCTREO (99mTc) 99mTcO$_2$, 99mTc-colligant	99mTcO$_4^-$
Plate 2	Methanol/ Ammonium acetate 1M (1:1)	99mTcO$_2$	OCTREO (99mTc) 99mTcO$_4^-$, 99mTc-colligant
Plate 3	Sodium citrate 0,1M	OCTREO (99mTc), 99mTcO$_2$	99mTc-colligant, 99mTcO$_4^-$

Table 2 – Chromatographic systems for the radiochemical control of the OCTREO (99mTc).

8.3 QUALITY CONTROL - pH
To apply a sample of radiopharmaceutical on the pH indicator strip. Wait 30 seconds and compare the color of the strip against the parameters set in its box. The pH range for the radiopharmaceutical OCTREO (99mTc) must be between 5.0 and 7.0.

8.4 PRECAUTIONS ON ADMINISTRATION
This medicine becomes radioactive after the addition of a solution of sodium pertechnetate. Cares, as the use of proper shield, gloves and goggles must be mandatory during the administration of the radiopharmaceutical.
The vials are sterile and pyrogen-free. To preserve the sterility of the product, the vials must be handled in accordance with the Good Practices of Handling of Sterile Products (intravenous medicine).

8.5 PHYSICAL FEATURES OF METASTABLE TECHNETIUM-99m.
Technetium-99m (99mTc) has the ideal physical properties for the study of scintigraphy images.
(99mTc) decays through the isomeric transition to technetium-99 (99Tc). It 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 emitted radiation. Source: KOCHER, David C., "Radioactive Decay Data Tables," DOE/ TIC-11026. 108(1981).

8.6 DOSIMETRY
Estimates of dosage absorbed of full body and of selected organs are listed in the table 4.

ESTIMATES OF DOSAGE OF ABSORBED RADIATION			
Organ	**Adult (mGy/MBq)**	**Organ**	**Adult (mGy/MBq)**
Adrenal	0.0060	Ovaries	0.042
Brain	0.0022	Pancreas	0.0071
Breast	0.0021	Red marrow	0.0030
Gallbladder	0.0062	Osteogenesis cells	0.0079
Inferior large intestine wall	0.0038	Skin	0.0019
Small intestine	0.0041	Spleen	0.030
Stomach wall	0.0049	Testicles	0.0024
Superior large intestine wall	0.0042	Thymus	0.0029
Heart wall	0.0040	Thyroid	0.0040
Kidneys	0.021	Bladder wall	0.014
Liver	0.012	Uterus	0.0045
Lungs	0.036	Full Body	0.0035
Muscles	0.030		
Effective dosage (mSv/MBq)		0,0051	

Table 4 – Dosimetry for administration of OCTREO (99mTc). Source: Grimes J et al., 2011.

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

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

Table 5 – Attenuation of radiation through lead shield.

The Molybdenum 99Mo decays to technetium-99mTc with a half-life of 2.75 days. The physical features of decay of molybdenum 99Mo are such that only 86.8% of the decayed molybdenum nuclei form 99mTc. Elution from the generator can be done at any time, but the amount of technetium 99mTc available will depend on the interval of time since the last elution. After six hours, nearly 47% of the maximum of technetium 99mTc is available. Ninety-five percent (95%) is reached after 24 hours. To correct to the physical decay of each one of the radionuclides, the fractions that remain in intervals of selected time are shown in the 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 decay; half-life of technetium-99m (99mTc): 6.02 hours.

9. SIDE EFFECTS
Undesirable effects can occur after the administration of the radiopharmaceutical. The reactions are considered unusual.
Unusual reaction (≤ 1/10,000): Fever, nausea, erythema, flaccidity, hypotension, bradycardia, dizziness, vertigo, headache, diaphoresis, arthralgia and asthenia, rarely anemia.
In cases of adverse events, notify the Notification System of Adverse Events to Medicines – VIGIMED, available at http://portal.anvisa.gov.br.

10. OVERDOSE
When an overdosage of radiation with OCTREO (99mTc) is administrated, the dosage absorbed by the patient must be reduced as much as possible, with the ingestion of greater amounts of liquid, to eliminate the radionuclide of the body through the increase of the frequency of urination.

LEGAL NOTICE

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

MANUFACTURED BY:

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.

Costumer Service: +55 (51) 3336.7134
Restricted use to hospitals and specialized clinics.
Medicinal product subject to medical prescription.

Code 002510