

RPHKARDIA

1 mg tetrafluorborato tetramibi cuproso componente não radioativo para preparação de sestamibi (99mTc) injetável.

1 mg tetrafluorborato tetramibi cuproso componente não radioativo para preparação de sestamibi (99mTc) injetável.

LEIA COM ATENÇÃO ANTES DE USAR O PRODUTO

MEDICAMENTO PARA USO DIAGNÓSTICO EM MEDICINA NUCLEAR

USO RESTRITO A HOSPITAIS

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável. Cartucho com 5 frascos-ampola de 7,5 mL, de vidro tipo I transparente, estéreis e apirrogênicos, contendo pó liofilizado para solução injetável, equivalente a 1 mg de tetrafluorborato tetramibi cuproso, 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
tetrafluorborato tetramibi cuproso	1,0 mg
citrato de sódio di-hidratado	5,0 mg
cloreto estanoso di-hidratado	0,12 mg
cloridrato de cisteína monoidratado	1,1 mg
manitol	20,0 mg

Tabela 1 – Composição dos frascos do kit RPHKARDIA.

O conteúdo de cada frasco deve ser reconstituído com solução injetável de Pertecnato de Sódio (Na99mTc) proveniente/eluída de um gerador de tecnécio (99mTc), estéril, apirrogênica 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 AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento destina-se apenas ao uso diagnóstico. Após reconstituição com a solução injetável de Pertecnato de Sódio (Na99mTc), o radiofármaco sestamibi (99mTc) obtido é indicado para avaliação de doenças das artérias coronárias. Dentre seus usos, pode-se ressaltar a diferenciação do miocárdio normal e anormal, a localização de anormalidades em pacientes com suspeita de infarto do miocárdio e a avaliação das doenças coronarianas isquêmicas. No caso de doença cardíaca isquêmica, a avaliação faz-se mediante técnicas de repouso e de estresse físico ou farmacológico. Também pode ser utilizado em cintilografia de paratireoide e em cintilografia de mama, como auxiliar na avaliação/diagnóstico de lesões mamárias em pacientes com uma mamografia anormal ou massa mamária palpável (diagnóstico diferencial).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A utilidade de sestamibi (99mTc) na realização de imagens de perfusão do miocárdio foi demonstrada por diversos estudos clínicos (Wackers et al., 1989). As vantagens do sestamibi (99mTc) foram demonstradas em pacientes normais e em pacientes com doença cardíaca isquêmica em comparação com Tálio-201, e validado para uso em SPECT (Wackers et al., 1989; Verzijlbergen et al., 1996; Zolle, 2007). Outro uso diagnóstico já comprovado do sestamibi (99mTc) é na avaliação/diagnóstico de lesões mamárias em pacientes com uma mamografia anormal ou massa mamária palpável, cujos estudos já demonstraram uma alta precisão no diagnóstico para a detecção de câncer de mama primário (Palmedo et al., 1997; Alonso et al., 2001; Tiling et al., 1997). Usado como um método complementar, a cintilografia com sestamibi (99mTc) pode auxiliar no diagnóstico do câncer de mama em um estágio mais precoce em pacientes com mamas densas (Prats et al., 1999; Uriarte et al., 1998). A cintilografia de mamas tem demonstrado sensibilidade entre 84% (Kao et al., 1994) e 94% (Khalkhali et al., 1995) e uma especificidade entre 72% (Waxman et al., 1997) e 94% (Taillefer et al., 1995), além de uma taxa de 60% de detecção em pacientes com falsos negativos na mamografia (Palmedo et al., 1997). Na cintilografia de paratireoide, Carty et al,1997, observou que a cintilografia com sestamibi (99mTc) é tão segura, eficaz, rápida e de baixo custo quanto abordagens convencionais para paratireoidectomia. Caveny et al., 2012, relataram, ainda, que a combinação do sestamibi (99mTc) com ¹²³I aumenta a acurácia na detecção de adenomas de paratireoide. Ainda, o sestamibi (99mTc) utilizado na detecção de glândulas paratireoides anormais em casos de recorrência e persistência de hiperparatireoidismo, garante um importante ganho na sensibilidade quando comparado ao mesmo procedimento realizado com ²⁰¹Tl (Billotey et al., 1994). A segurança e eficácia em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Após a reconstituição com solução de pertecnato de sódio (Na99mTc) é formado um complexo catiônico sestamibi (99mTc): (99mTc) (RPHKARDIA)⁶⁺, no qual RPHKARDIA corresponde à 2-metoxiisobutilisonitrila. O RPHKARDIA contém como princípio ativo o tetrafluorborato tetramibi cuproso. O sestamibi (99mTc) acumula-se no tecido miocárdico viável, proporcionalmente à região coronária do fluxo sanguíneo. Há captação fisiológica em diversos órgãos, como glândulas salivares, tireoide, miocárdio, fígado, vesícula biliar, intestinos delgado e grosso, rins, bexiga, plexo coróide e músculo esquelético. Uma captação discreta e homogênea nas mamas e/ou nas axilas é considerada normal. Devido à sua lipofilicidade e a sua carga positiva, o sestamibi (99mTc) atravessa a membrana celular e concentra-se no compartimento mais negativamente carregado da célula, as mitocôndrias. O sestamibi (99mTc) da corrente sanguínea é rapidamente distribuído para dentro dos tecidos. Cinco minutos após a injeção, somente 8% da dose injetada ainda permanece na circulação. A atividade pulmonar é desprezível, mesmo imediatamente após a injeção. A principal via de eliminação do sestamibi (99mTc) é através do sistema hepatobiliar. A atividade na vesícula biliar e no intestino aparece dentro da primeira hora após a injeção. Vinte e sete por cento (27%) da dose injetada é eliminada na urina, e aproximadamente trinta e três por cento (33%) da dose injetada é eliminada através das fezes dentro de 48 horas. O agente é excretado sem nenhuma evidência de metabolismo. A meia-vida biológica do sestamibi (99mTc) em miocárdio é de aproximadamente 7 horas, em etapas de repouso ou de esforço. A meia-vida efetiva (a qual leva em consideração as meias-vidas biológica e física) é de cerca de 3 horas em miocárdio e cerca de 30 minutos em fígado.

CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Após a administração intravenosa, o sestamibi (99mTc) é distribuído no miocárdio de acordo com a perfusão e a viabilidade desse tecido. Difunde-se passivamente através dos capilares e da membrana celular e concentra-se em mitocôndrias viáveis. A captação no tecido miocárdico é igual a 1,5% da dose injetada em estresse e a 1,2% da dose injetada em repouso. Não há captação em células irreversivelmente danificadas. A redistribuição no tecido é desprezível, sendo, portanto, necessárias duas administrações do radiofármaco para a avaliação das etapas de estresse e de repouso.

CINTILOGRAFIA DE MAMA

A absorção de sestamibi (99mTc) pelos tecidos depende principalmente da vascularização, que é geralmente aumentada em tecido tumoral. O sestamibi (99mTc) acumula-se em diversas neoplasias e mais acentuadamente nas mitocôndrias. Sua captação está relacionada ao aumento do metabolismo dependente de energia e da proliferação celular no tumor.

CINTILOGRAFIA DE PARATIREOIDES

O sestamibi (99mTc) concentra-se em paratireoide e em tireoide com função normal. Rapidamente essa captação é reduzida na tireoide, porém mantém-se em tecido paratireoide anormal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao tetrafluorborato tetramibi cuproso ou qualquer outro componente da fórmula. Contraindicações absolutas ao estresse físico: angina instável de alto risco; insuficiência cardíaca descompensada; hipertensão arterial descontrolada; arritmias cardíacas não controladas; infarto agudo do miocárdio nos primeiros dias de evolução; embolia pulmonar aguda; síndromes aórticas agudas; estenose aórtica severa sintomática; hipertensão arterial pulmonar grave; miocardite ou pericardite aguda; quaisquer condições clínicas agudas instáveis como sepsis, anemia aguda. Contraindicações relativas ao estresse físico: lesão de tronco de coronária esquerda significativa previamente conhecida; estenose aórtica severa assintomática; distúrbios eletrolíticos; bloqueio atrioventricular de alto grau; miocardiopatia hipertrofica obstrutiva. Contraindicações ao teste farmacológico com vasodiladores (dipiridamol, adenosina): história de broncoespasmo severo, asma em atividade; estenose severa da aorta, cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva severa; mulheres grávidas ou lactantes; adenosina ou dipiridamol não devem ser usados em pacientes com bloqueio atrioventricular de 2º ou de 3º grau e doença do nó atrial, hipotensão e/ou com história de alergia a esses fármacos. Contraindicações ao teste farmacológico com agente ino/cronotrópico (dobutamina): taquiarritmia ventricular; hipertensão arterial não controlada; deve ser usado com cautela em pacientes com angina instável, infarto agudo do miocárdio recente, cardiomiopatia hipertrófica ou obstrutiva.

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 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. 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.

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 pertecnato 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que afetam a função miocárdica e/ou fluxo sanguíneo podem causar resultados falsos negativos no diagnóstico de doença arterial coronariana. Por esta razão, a medicação concomitante deve ser levada em consideração na interpretação dos resultados dos exames de cintilografia. Alguns medicamentos devem ser interrompidos antes da realização do exame, mas apenas sob a autorização do médico:
- Betabloqueadores devem ser suspensos por 3 dias: Propranolol, Nadolol, Atenolol, Carvedilol, Bisoprolol, Sotalol, Metoprolol, Pindolol, Labetalol, (Seloken, Selosok, Ablok, Angipress, Inderal, Tenoretic, Sotacor, Coreg, Corgard, Atenol, Visken, etc);
- Bloqueadores de canais de cálcio devem ser suspensos por 3 dias: Nifedipina (Adalat, Cardalin, Diaflux, Nifelat, Oxcord, Vasicor), Lacidipina (Lacipil), Verapamil (Dilacoron), Diltiazem (Angiolong, Balcor,Carizem, Diltizem, etc);
- Bloqueadores de canais de cálcio devem ser suspensos por 5 dias: Amlodipina (Anlo, Amilopil, Cordarex, Norvasc, Pressat, Tensodin, etc), Felodipina (Splendil), Nisoldipina (Syscor), entre outros:
- Medicamentos que contenham cafeína devem ser suspensos por mínimo 12 horas antes do exame: Ex: Neosaldina, Benegripe, Beserol, Dorflex, Doril, Dorilax, Ormigrein, Cefalium, Algiflex, Coristina D, Cibalena A, Melhoral, etc.
- Nitratos devem ser suspensos por 12 horas: Isordil, Substrate, Monocordil e Isossorbida.
– Outros medicamentos que devem ser suspensos por 48 horas: Aminofilina, Teofilina, Bamifix.

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 apirrogênica de pertecnato de sódio (Na-99mTcO4), sem a presença de ar, quando adicionada ao frasco de RPHKARDIA, produz uma marcação rápida que permanece estável *in vitro* durante um período de 12h. Após complexação com tecnécio-99m (99mTc), conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo da luz, por até 12 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.

Atividade média recomendada para um paciente adulto de 70 kg de peso:

Para cintilografia miocárdica: 400 - 900 MBq (11 - 24 mCi).

Para diagnóstico de doença isquêmica cardíaca são recomendadas duas administrações, uma em estresse e uma em repouso, para diferenciar a perfusão do radiofármaco no músculo cardíaco. Sendo de 400 - 500 MBq (11 - 13,5 mCi) para a primeira injeção e três vezes mais para a segunda injeção.

Protocolo de dois dias: 600 - 900 MBq (16 - 24 mCi) por estudo. Para diagnóstico da perfusão coronária reduzida e enfarte do miocárdio: 185 - 740 MBq (5 - 20 mCi).

Para avaliação da função ventricular global: 740 - 925 MBq (20 - 25 mCi).

Para cintilografia mamária: 740 - 1110 MBq (20 - 30 mCi).

Para imagem de paratireoide: 555 - 740 MBq (15 - 20 mCi).

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

8.1. INSTRUÇÕES DE PREPARO E CONSERVAÇÃO APÓS COMPLEXAÇÃO

- Usar normas de assepsia e precauções para evitar 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.

- Utilizar a solução de pertecnato de sódio (99mTcO₄) recém eluída, no máximo uma hora após a eluição.

- Evitar a entrada de ar no frasco e eliminar as bolhas de ar da seringa antes da adição da solução de pertecnato de sódio.

- Adicionar 3 a 6 mL de solução estéril, apirrogênica e sem oxidantes de Na-99mTcO₄, com atividade máxima de 22.200 MBq (600 mCi), recentemente eluída de um gerador (menos de 1 hora), com período de intereluição não maior que 24 horas.

- 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 20 segundos, até que o liofilizado esteja completamente dissolvido. A solução deve ser límpida e livre de partículas.

- Remover o frasco da blindagem de chumbo e colocá-lo em posição vertical no banho-maria, com água já fervente, durante 10 minutos.

- Após esse período, remover o frasco do banho-maria e transferi-lo novamente para a blindagem de chumbo.

- Deixar esfriar, à temperatura ambiente, por 10 minutos.

- 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 seringas e agulhas 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

Antes da administração do radiofármaco ao paciente, é responsabilidade do serviço de medicina nuclear a realização do controle de qualidade do radiofármaco, seguindo-se as orientações abaixo:

Utilizar uma placa de papel Whatman (placa 1) e uma de sílica gel 60 (placa 2), de 6,5 cm de comprimento e 1 cm de largura, conforme a **Figura 1**. Depois de transcorrido o tempo de resfriamento, adicionar uma gota do material na linha de aplicação (a 1 cm da linha de base) de cada uma das placas. Colocar a placa de papel Whatman (placa 1) em uma cuba cromatográfica contendo metanol PA, e a placa de Sílica gel 60 (placa 2) numa cuba cromatográfica contendo NaCl 0,9%. 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 ambas as placas a 1,5 cm do ponto de aplicação. Calcular as eficiências de marcação conforme as fórmulas abaixo. Analisar os resultados da eficiência de marcação conforme a tabela 2.

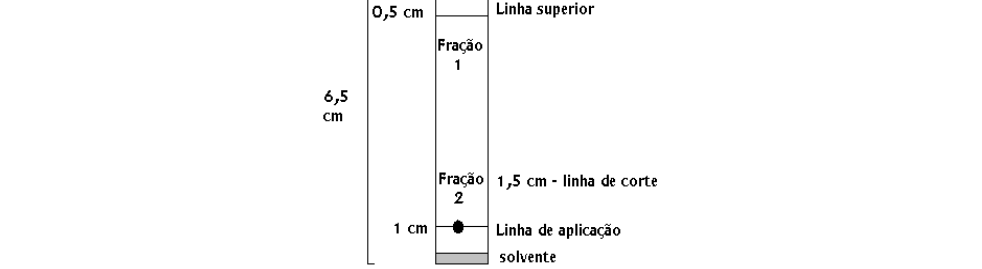


Figura 1 - Corte das placas cromatográficas

PLACA 1: % 99mTcO₂ =

atividade fração 2
atividade fração 1
+
2

×
100

{\displaystyle }

PLACA 2: % 99mTcO₄⁻ =

atividade fração 1
atividade fração 1
+
2

×
100
=

{\displaystyle }

100 – (impureza placa 1 + impureza placa 2) ≥ 90%

A eficiência de marcação/pureza radioquímica deve ser ≥ 90%

ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DO RPHKARDIA (99mTc)			
Sistema Cromatográfico		Espécies de (99mTc)	
Fase estacionária	Fase móvel	Origem	Fronte
PLACA 1 Whatman	Metanol PA	99mTcO ₂	RPHKARDIA (99mTc) e 99mTcO ₄ ⁻
PLACA 2 Sílica gel 60	NaCl 0,9%	RPHKARDIA (99mTc) e 99mTcO ₂	99mTcO ₄ ⁻

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

8.3. CONTROLE DE QUALIDADE – pH

Aplicar uma amostra do radiofármaco sobre o papel indicador da fita de pH, fazendo com que toda a fita seja umedecida com o radiofármaco. Aguardar 30 segundos e comparar a cor adquirida pela fita com os parâmetros constantes na caixa desta. A faixa de pH para o radiofármaco RPHKARDIA (99mTc) deve ser entre 5,0 – 6,0.

8.4. CUIDADOS NA ADMINISTRAÇÃO

Este medicamento torna-se radioativo após a adição da solução de pertecnato de sódio. Cuidados, como o uso de blindagens, luvas e óculos adequados devem ser obrigatórios.

Os conjuntos de reativos são estéreis e apirrogênicos. Para preservar a esterilidade do produto, deve-se manipular atendendo às Boas Práticas de Manipulação de Produtos Estéreis (produto injetável).

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.

8.5. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DO TECNÉCIO-99-METAESTÁVEL

O tecnécio-99m tem propriedades físicas ideais para estudo de imagens cintilográficas. O (99mTc) decai através de transição isomérica a tecnécio-99. 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

As estimativas de doses de radiação absorvidas por órgãos e tecidos (em repouso e em estresse) por um paciente adulto de peso médio (70 Kg) para 1100 MBq (30 mCi) de sestamibi (99mTc) injetado por via intravenosa são mostradas na tabela 4.

ESTIMATIVA DE DOSE DE RADIAÇÃO ABSORVIDA (mGy/MBq)					
Órgão	REPOUSO	ESFORÇO	Órgão	REPOUSO	ESFORÇO
Adrenais	0,0075	0,0066	Esôfago	0,0041	0,0040
Bexiga	0,0110	0,0098	Ovários	0,0091	0,0081
Ossos	0,0082	0,0078	Pâncreas	0,0077	0,0069
Cérebro	0,0052	0,0044	Medula Óssea	0,0055	0,0050
Mama	0,0038	0,0034	Glândulas Salivares	0,0140	0,0092
Vesícula Biliar	0,0390	0,0330	Pele	0,0031	0,0029
Estômago	0,0065	0,0059	Baço	0,0065	0,0058
Intestino Delgado	0,0150	0,0120	Testículos	0,0038	0,0037
Cólon	0,0240	0,0190	Timo	0,0041	0,0040
Coração	0,0063	0,0072	Tireoide	0,0053	0,0044
Rins	0,0360	0,0260	Útero	0,0078	0,0072
Fígado	0,0110	0,0092	Demais órgãos	0,0031	0,0043
Pulmões	0,0046	0,0044	Dose Efetiva (mSv/MBq)	0,0090	0,0079
Músculos	0,0029	0,0032			

Tabela 4 – Estimativa de dose de radiação recebida.

Fonte: Comissão Internacional de Proteção Radiológica – ICRP 80 (1998).

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

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 incomuns ou raras. Imediatamente após a administração, uma pequena porcentagem dos pacientes pode sentir um gosto amargo e metálico e dor de cabeça passageira.

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100): dor no peito, angina de peito, ECG anormal, dor de cabeça, náusea, prurido e vermelhidão e gosto metálico na boca.

Reação rara (>1/10.000 e < 1.000): convulsões logo após a administração, dor abdominal, alergia cutânea e reação na mucosa com exantema e arritmia.

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

10. SUPERDOSE

RPHKARDIA

1 mg of copper tetramibi tetrafluoroborate for radiopharmaceutical preparation of Technetium Tc99m Sestamibi Injection

READ CAREFULLY BEFORE USE

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, pyrogenic-free, 7.5 mL vials, containing lyophilized powder for injectable solution, equivalent to 1 mg of copper tetramibi tetrafluoroborate for radiopharmaceutical preparation. The radioisotope is not part of the kit.

INTRAVENOUS ADMINISTRATION

ADULT USE

COMPOSITION

Each 7.5-ml vial contains:

COMPOSITION	QUANTITY
copper tetramibi tetrafluoroborate	1.0 mg
sodium citrate	5.0 mg
stannous chloride dihydrate	0.12 mg
cysteine hydrochloride monohydrate	1.11 mg
mannitol	20.0 mg

Table 1 – Composition of the RPHKARDIA 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 product is for diagnostic use only. After reconstitution with sodium pertechnetate (Na99mTc) solution, the radiopharmaceutical sestamibi (99mTc) is evaluated for the evaluation of coronary artery disease. Among its uses, it is possible to emphasize the differentiation of the normal and abnormal, the location of the abnormalities in patients with suspected myocardial infarction and the evaluation of coronary ischemic diseases. In the case of ischemic heart disease, a review is done with techniques of rest and physical-pathological or pharmacological effort. It can also be used in parathyroid scintigraphy and breast scintigraphy to assist in the evaluation / diagnosis of breast lesions in patients with an abnormal mammogram or palpable breast mass (differential diagnosis).

2. EFFICACY RESULTS

The utility of sestamibi (99mTc) in the performance of myocardial perfusion images has been demonstrated by several clinical studies (Wackers et al., 1989). The advantages of sestamibi (99mTc) were demonstrated in normal patients and in patients with ischemic heart disease compared to Thallium-201, and validated for use in SPECT (Wackers et al., 1989; Verzijlbergen et al., 1996; Zolle, 2007). Another proven diagnostic use of sestamibi (99mTc) is in the evaluation / diagnosis of breast lesions in patients with an abnormal mammogram or palpable breast mass, whose studies have already shown a high diagnostic accuracy for the detection of primary breast cancer (Palmedo et al. Alley et al., 2001, Tiling et al., 1997). As a complementary method, scintigraphy with sestamibi (99mTc) may aid in the diagnosis of breast cancer at an earlier stage in patients with dense breasts (Prats et al., 1999; Uriarte et al., 1998). Bamako et al., 1995) and a specificity between 72% (Waxman et al., 1997) and 94% (Taillefer et al., 1994). In addition to a 60% detection rate in patients with false negatives in mammography (Palmedo et al., 1997). In parathyroid scintigraphy, Carty et al., 1997, found that sestamibi (99mTc) scintigraphy is as safe, effective, rapid and cost effective as conventional approaches for parathyroidectomy. Caveny et al., 2012, further reported that the combination of sestamibi (99mTc) with 123I increases the accuracy in the detection of parathyroid adenomas. Moreover, sestamibi (99mTc) used in the detection of abnormal parathyroid glands in cases of recurrence and persistence of hyperparathyroidism, guarantees an important gain in sensitivity when compared to the same procedure performed with 201Tl (Billotey et al., 1994). Safety and efficacy in children and adolescents under 18 years of age have not been established.

3. PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS

After reconstitution with sodium pertechnetate solution (Na99mTc) a cationic complex sestamibi (99mTc): (99mTc) (RPHKARDIA) 6+, in which RPHKARDIA corresponds to 2-methoxyisobutylisonitrile, is formed. RPHKARDIA contains as active principle copper tetramibi tetrafluoroborate. Sestamibi (99mTc) accumulates in viable myocardial tissue, proportionally to the coronary region of the blood flow. There is physiological uptake in various organs such as salivary glands, thyroid, myocardium, liver, gallbladder, small and large intestines, kidneys, bladder, choroid plexus and skeletal muscle. A discrete and homogeneous uptake into the breasts and / or underarms is considered normal. Due to its lipophilicity and its positive charge, sestamibi (99mTc) crosses the cell membrane and concentrates in the most negatively charged cell compartment, the mitochondria. The sestamibi (99mTc) of the bloodstream is rapidly distributed into the tissues. Five minutes after the injection, only 8% of the injected dose still remains in the circulation. Pulmonary activity is negligible, even immediately after injection. The main route of elimination of sestamibi (99mTc) is through the hepatobiliary system. Activity in the gallbladder and intestine appears within the first hour after injection. Twenty-seven percent (27%) of the injected dose is eliminated in the urine, and approximately thirty-three percent (33%) of the injected dose is eliminated through feces within 48 hours. The agent is excreted without any evidence of metabolism. The biological half-life of sestamibi (99mTc) in myocardium is approximately 7 hours, in rest or effort stages. The effective half-life (which takes into account the biological and physical half-lives) is about 3 hours in the myocardium and about 30 minutes in the liver.

MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY

Following intravenous administration, sestamibi (99mTc) is distributed into the myocardium according to the perfusion and viability of that tissue. It diffuses passively through the capillaries and cell membrane and concentrates on viable mitochondria. Uptake into myocardial tissue is equal to 1.5% of the dose injected under stress and 1.2% of the dose injected at rest. There is no uptake in irreversibly damaged cells. Redistribution in the tissue is negligible. therefore, two administrations of the radiopharmaceutical are necessary for the evaluation of the stress and rest stages.

SCINTIMAMMOGRAPHY / BREAST IMAGING

Absorption of sestamibi (99mTc) by tissues mainly depends on vascularization, which is generally increased in tumor tissue. Sestamibi (99mTc) accumulates in several neoplasms and more markedly in mitochondria. Its uptake is related to increased energy-dependent metabolism and cell proliferation in the tumor.

PARTIREOID SCINTIGRAPHY

Sestamibi (99mTc) concentrates on parathyroid and thyroid with normal function. Rapidly this uptake is reduced in the thyroid but remains in abnormal parathyroid tissue.

4. CONTRAINDICATIONS

There are no reported contraindications. Hypersensitivity to copper tetramibi tetrafluoroborate or any other component of the formula. Absolute contraindications to physical stress: unstable angina of high risk; decompensated heart failure; uncontrolled arterial hypertension; uncontrolled cardiac arrhythmias; acute myocardial infarction in the first days of evolution; acute pulmonary embolism; acute aortic syndromes; severe symptomatic aortic stenosis; severe pulmonary arterial hypertension; myocarditis or acute pericarditis; any unstable acute clinical conditions such as sepsis, acute anemia. Contraindications related to physical stress: previously known significant left coronary trunk lesion; severe asymptomatic aortic stenosis; electrolyte disturbances; high-grade atrioventricular block; obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Contraindications to the pharmacological test with vasodilators (dipyridamole, adenosine): history of severe bronchospasm, active asthma; severe aortic stenosis, severe obstructive hypertrophic cardiomyopathy; pregnant or lactating women; adenosine or dipyridamole should not be used in patients with atrioventricular block of 2nd or 3rd degree and atrial node disease, hypotension and / or history of allergy to these drugs. Contraindications to the pharmacological test with ino/chronotropic agent (dobutamine): ventricular tachyarrhythmia; uncontrolled arterial hypertension; should be used with caution in patients with unstable angina, recent acute myocardial infarction, hypertrophic or obstructive cardiomyopathy.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

Pregnancy category: C. This medicinal product must not be used by pregnant women without medical advice. During pregnancy or lactation, use this radiopharmaceutical only in cases of extreme need, when the risks of exposure of the fetus or neonate to radiation are justified by the importance of the diagnosis. Administration of a radiopharmaceutical during pregnancy may 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.

This medicine should be prepared and administered only in Nuclear Medicine Services duly regularized with the nuclear control and sanitary entities, by professionals with training and qualification in the safe handling of radioactive material, in order to comply with the requirements of radiation protection and 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.

6. DRUG INTERACTIONS

Medications that affect myocardial function and / or blood flow are responsible for false negative results in the diagnosis of coronary artery disease. For this reason, concomitant medication should be taken into account when interpreting the results of scintigraphy examinations. Some medications should be discontinued prior to the examination but only under doctor's authorization:
- Beta blockers should be discontinued for 3 days: Propranolol, Nadolol, Atenolol, Carvedilol, Bisoprolol, Sotalol, Metoprolol, Pindolol, Labetalol, (Seloken, Selosok, Ablok, Angipress, Inderal, Tenoretic, Sotacor, Coreg, Corgard, Atenol, Visken, etc.);
- Calcium channel blockers should be suspended for 3 days: Nifedipine (Adalat, Cardalin, Diaflux, Nifelat, Oxcord, Vasicor), Lacidipine (Lacipil), Verapamil (Dilacoron), Diltiazem (Angiolong, Balcor, Carizem, Diltizem;
- Calcium channel blockers should be discontinued for 5 days: Amlodipine (Amlodipine, Amilopil, Cordarex, Norvasc, Pressat, Tensodin, etc.), Felodipine (Splendil), Nisoldipine (Syscor), among others: suspended for at least 12 hours before the examination: Ex: Neosaldina, Benegripe, Beserol, Dorflex, Dorlax, Ormigrein, Cefalium, Algiflex, Coristina D, Cibalena A, Mejoral, etc.
- Nitrates should be suspended for 12 hours: Isordil, Sustrate, Monocordil and Isosorbide.
- Other medicines that must be discontinued for 48 hours: Aminophylline, Theophylline, Bamifex.

7. STORAGE PRECAUTIONS

This medicine is valid for 12 months from the date of manufacture. Store in a refrigerator at 2°C-8°C, away from light. The sterile and apyrogenic solution of sodium pertechnetate (Na-99mTcO4), without the presence of air, when added to the RPHKARDIA bottle, produces a rapid label that remains stable *in vitro* for a period of 12 hours. After complexation with technetium-99m (99mTc), store at room temperature (15°C to 30°C), under the light, for up to 12 hours.

Batch number, manufacturing and expiry dates: see packaging. Do not use medicine with the expiry 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 Local Nuclear Regulatory Agency regulations.

8. DOSAGE AND USE INSTRUCTIONS

Intravenous use.

Recommended mean activity for an adult patient weighing 70 kg:

For myocardial scintigraphy: 400 - 900 MBq (11-24 mCi).

For the diagnosis of ischemic heart disease, two administrations, one under stress and one at rest, are recommended to differentiate the radiopharmaceutical perfusion in the cardiac muscle. From 400 - 500 MBq (11 - 13.5 mCi) for the first injection and three times more for the second injection.

Two - day protocol: 600 - 900 MBq (16 - 24 mCi) per study. For diagnosis of reduced coronary perfusion and myocardial infarction: 185 - 740 MBq (5-20 mCi).

For evaluation of global ventricular function: 740 - 925 MBq (20 - 25 mCi).

For mammary scintigraphy: 740-1110 MBq (20-30 mCi).

For parathyroid imaging: 555-740 MBq (15-20 mCi).

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

8.1 INSTRUCTIONS FOR PREPARATION AND STORAGE AFTER COMPLEXATION

- Use aseptic procedures and take precautions to prevent exposure to radiation
- Remove the vial from refrigeration and wait until it reaches room temperature.
- Remove the plastic cap and aseptically sterilize the upper section using 70% ethyl alcohol.
- Correctly and carefully place the inside the lead shield.
- Use freshly eluted sodium pertechnetate solution (99mTcO₄⁻) within one hour of elution.
- Do not allow air to enter the vial and remove air bubbles from the syringe before adding the sodium pertechnetate solution.
- Add 3 to 6 mL of a sterile, pyrogen-free and oxidant-free solution of Na-99mTcO₄, with maximum activity of 22.200 MBq (600 mCi), recently eluted from a generator (less than 1 hour), with an inter-elution period no greater than 24 hours.
- Without removing the needle, aspirate an equal volume of air to maintain atmospheric pressure within the bottle.
- Use a lead cap for shielding purposes.
- Swirl the vial gently for 20 seconds until the lyophilizate has completely dissolved. The solution should be clear and free of particles.
- Remove the vial from the lead shield and place it upright in a water bath of boiling water for 10 minutes.
- Next, remove the vial from the water bath and transfer it back to the lead shield.
- Allow to cool at room temperature for 10 minutes.
- 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.
- Whenever the solution and vial permit it, products intended for intravenous injection should be visually inspected to ensure there is no particulate matter present.

8.2 QUALITY CONTROL – RADIOCHEMICAL

Before administering the radiopharmaceutical to the patient, it is the responsibility of the nuclear medicine service to perform the quality control of the radiopharmaceutical, following the guidelines below:

Use a Whatman paper plate (plate 1) and a silica gel 60 (plate 2), 6.5 cm long and 1 cm wide, as shown in figure 1. After the cooling time has elapsed, add one drop of the material in the application line (1 cm from the baseline) of each of the plates.

Place the whatman paper plate (plate 1) in a chromatographic vessel containing methanol PA, and the silica gel plate 60 (plate 2) in a chromatographic vessel containing 0.9% NaCl. Wait for the solvents to migrate to the top rows of the plates, which may occur at different times.

Remove the plates from the chromatographic vats. Cut both plates 1.5 cm from the application point.

Calculate marking efficiencies according to the formulas below. Analyze the results of the marking efficiency according to table 2.

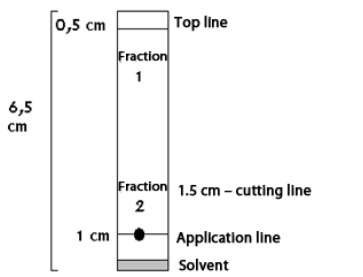


Figure 1 – Cutting chromatography plates

PLATE 1: % 99mTcO₂ =

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

PLATE 2: % 99mTcO₄⁻ =

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

100 – (impurity plate 1 + impurity plate 2) = ≥ 90%
Labeling efficiency/radiochemical purity should be ≥ 90%

CHROMATOGRAPHY ANALYSIS OF RPHKARDIA-Tc-99m			
Chromatography System		99m Tc) Species	
Stationary Phase	Mobile Phase	Origin	Front
PLATE 1 Whatman	Methanol PA	99mTcO ₂	RPHKARDIA (99mTc) and 99mTcO ₄ ⁻
PLATE 2 Silica gel 60	NaCl 0.9%	RPHKARDIA (99mTc) and 99mTcO ₂	99mTcO ₄ ⁻

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

8.3 QUALITY CONTROL - pH

Apply a sample of the radiopharmaceutical on the pH indicator strip, ensuring the entire strip is wet. Wait 30 seconds and compare the color of the strip against the parameters in this box. The pH range for the radiopharmaceutical RPHKARDIA should be between 5.0 and 6.0.

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 sets of reagents are sterile and pyrogen-free. To preserve the sterility of the product, it should be handled in accordance with the Good Practices on Handling Sterile Products (intravenous products).

Precautions should be taken when using ionizing radiation. As such, radioactive waste (used materials, recipients and other waste) should be correctly disposed of in compliance with radiation protection guidelines.

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

Doses for organs and tissues of an average weight patient (70 Kg) for 1110 MBq (30 mCi) of technetium (99mTc) sestamibi injected intravenously are shown in table 4.

Absorbed dose per unit activity administered (mGy/MBq)					
Organ	REST	EXERCISE	Organ	REST	EXERCISE
Adrenals	0,0075	0,0066	Oesophagus	0,0041	0,0040
Bladder	0,0110	0,0098	Ovaries	0,0091	0,0081
Bone surfaces	0,0082	0,0078	Pancreas	0,0077	0,0069
Brain	0,0052	0,0044	Red marrow	0,0055	0,0050
Breast	0,0038	0,0034	Salivary glands	0,0140	0,0092
Gall bladder	0,0390	0,0330	Skin	0,0031	0,0029
Stomach	0,0065	0,0059	Spleen	0,0065	0,0058
Small intestine	0,0150	0,0120	Testes	0,0038	0,0037
Colon	0,0240	0,0190	Thymus	0,0041	0,0040
Heart	0,0063	0,0072	Thyroid	0,0053	0,0044
Kidneys	0,0360	0,0260	Uterus	0,0078	0,0072
Liver	0,0110	0,0092	Remaining organs	0,0031	0,0043
Lungs	0,0046	0,0044	Effective dose (mSv/MBq)	0,0090	0,0079
Muscles	0,0029	0,0032			

Table 4 – Estimated radiation dose received. Source: International Commission on Radiological Protection - ICRP 80 (1998).

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 of Tc 99m by lead shielding.

Molybdenum 99Mo decays for 99mTc technetium with a half-life of 2.75 days. The physical decay characteristics of 99Mo 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.

HOOR	REMAINING FRACTION	HOOR	REMAINING FRACTION
0*	1	7	0.447
1	0.891	8	0.398
2	0.794	9	0.355
3	0.708	10	0.316
4	0.631	11	0.282
5	0.562	12	0.251
6	0.501		

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

9. SIDE EFFECTS

Side effects may occur after the radiopharmaceutical is administered. These reactions are considered unusual or rare. Immediately after administration, a small percentage of patients may experience a bitter, metallic taste in their mouths and a slight headache.

Unusual reaction (>1/1.000 e <1/100): chest pain, angina, abnormal ECG, headache, nausea, itching and redness and metallic taste in the mouth.

Rare reaction (>1/10.000 e < 1.000): seizures immediately after administration, abdominal pain, skin allergy and mucosal reaction with rash and arrhythmia.

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 (99mTc) sestamibi 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°: 1.7359.0002

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

Marketing Authorization holder and Manufacturer:

GRUPO RPH

MJM PRODUTOS FARMACÉUTICOS 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: 002514