

RPHNEFRO

10 mg de ácido pentético componente não radioativo para preparação do pentetato 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 pentetato 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 pentético	10,0 mg
ácido ascórbico	1,0 mg
cloreto de cálcio di-hidratado	1,44 mg
cloreto estanoso di-hidratado	0,50 mg

Tabela 1 - Composição dos frascos do kit RPHNEFRO.

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 pentetato de sódio (99mTc) obtido é utilizado para a obtenção de dados quantitativos *in vivo* da filtração glomerular. O pentetato de sódio (99mTc) é um radiotraçador renal versátil, que possibilita avaliar o fluxo sanguíneo renal, a função do parênquima e a permeabilidade do sistema coletor intra e extrarrenais. Com esse radiotraçador, pode ser avaliada a existência de estenose da artéria renal, a hipertensão renovascular e algumas complicações dos transplantes renais, principalmente as clínicas. É, também, utilizado para cistografias radioisotópicas direta e indireta; para as cintilografias cerebrais na avaliação de alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica; para confirmação diagnóstica de morte cerebral; para a detecção de tumores do sistema nervoso central; para a cintilografia da ventilação pulmonar sob a forma de aerossóis; para a detecção de sangramento gastrointestinal e para a avaliação da circulação líquórica através da cistemocintilografia radioisotópica.

2. RESULTADOS DA EFICÁCIA

A partir de estudos em modelos animais de nefrotoxicidade renal por cisplatina, McAfee e colaboradores demonstraram que o radiofármaco pentetato de sódio (99mTc) se mostrou muito eficiente em diferenciar a função normal da anormal dos rins. Nos mesmos estudos, quando comparados com outros radiofármacos com a mesma função, o pentetato de sódio (99mTc) mostrou-se superior aos demais testados. Em um estudo realizado por Özüllker e colaboradores, em 2011, foi concluído que a estimativa da taxa de filtração glomerular com o pentetato de sódio (99mTc) é um método mais sensível do que as dosagens plasmáticas de ureia e de creatinina na detecção da nefrotoxicidade por cisplatina. Além disso, é um método diagnóstico barato, reproduzível, facilmente aplicável, não invasivo, amplamente disponível e fornece resultados altamente precisos próximos à taxa de filtração glomerular real. Deep e colaboradores, em 2008, concluiu, em um estudo com 90 crianças, sendo 70 HIV-positivas, que o estudo de ventilação pulmonar com pentetato de sódio (99mTc) foi sensível e seguro, além de ser uma ferramenta diagnóstica não invasiva para a detecção precoce de pneumonia pneumocística.

Referências bibliográficas:

DEEP, A. Journal of Tropical Pediatrics, 2008.

MCAFEE, JG. Journal of Nuclear Medicine, 1986.

MCAFEE, JG. Journal of Nuclear Medicine, 1988.

MCAFEE, JG. Journal of Nuclear Medicine, 1989.

ÖZÜLKER, F. Medical Oncology, 2011.

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Após a administração intravenosa, a fase vascular arterial permite acessar a perfusão renal em nível capilar. O pentetato de sódio (99mTc) rapidamente se distribui por todo o espaço de fluido extracelular, do qual é prontamente excretado via filtração glomerular. Aproximadamente 3,7% do pentetato de sódio (99mTc) liga-se às proteínas plasmáticas. A fração de filtração de primeira passagem é de 10% a 20%, nos pacientes com função renal normal, sendo menor naqueles com baixa função. O pico de captação cortical ocorre em 3 a 5 minutos após administração do radiotraçador. A excreção é dependente da taxa de filtração glomerular, cujo valor normal é de 120 mL/minuto. A meia-vida biológica do pentetato de sódio (99mTc) é de aproximadamente 2,5 horas, com aproximadamente 95% da dose administrada, sendo eliminada em 24 horas nos indivíduos normais. O pentetato de sódio (99mTc) pode, ainda, ligar-se a lesões intracranianas com neovascularidade excessiva ou em casos de alterações na barreira hematoencefálica

Referências bibliográficas:

ARNOLD, EW. Journal of Nuclear Medicine, 1975.

KLOPPER, JF. Journal of Nuclear Medicine, 1971.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao pentetato 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.

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 pentetato 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.

A injeção com pentetato de sódio (99mTc) não contém conservantes bacteriostáticos. Resultados de imagiologia favoráveis são obtidos imediatamente após a administração ou conforme protocolo específico. A injeção com pentetato de sódio (99mTc) deve ser descartada 8 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.

RPHPHARMA

Deve-se tomar precauções 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. O complexo pentetato de sódio (99mTc), interage direta ou indiretamente com compostos contendo alumina, acetazolamida, ciclosporina, mitomicina, anticoncepcionais orais, tetraciclinas, anestésicos, furosemida e amiodarona, podendo comprometer a qualidade das imagens.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento é válido por 24 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-99mTcO₄), sem a presença de ar, quando adicionada ao frasco de RPHNEFRO, produz uma marcação rápida que permanece estável *in vitro* durante um período de 8 horas.

Após complexação com tecnécio-99m (99mTc), conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo da luz, por até 08 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 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 cintilografia renal é de 185 a 555 MBq (5-15 mCi) para pacientes adultos. No caso da cintilografia cerebral, a atividade recomendada é de 1110 MBq (30 mCi). Para cintilografia para diagnóstico de hipertensão renovascular, a atividade recomendada é de 185-370 MBq (5-10 mCi). Para a localização de sangramento gastrointestinal, a atividade recomendada é de 740-925 MBq (20-25 mCi). Para estudo das fístulas líquóricas, a atividade recomendada é de 185 MBq (5 mCi). No estudo de possíveis complicações dos transplantes renais, a atividade recomendada é de 370 MBq (10 mCi). No caso da ventilação pulmonar, a atividade recomendada é de 1110-1480 MBq (30-40 mCi). Quando utilizado para cistografia radioisotópica direta, a atividade recomendada é de 74-92,5 MBq (2-2,5 mCi) e, quando utilizado para cistografia radioisotópica indireta, de 74 MBq (2 mCi).

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 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 1-5 mL de solução estéril, apirogênica e sem oxidantes de Na-99mTcO₄ (se necessário, completar o volume com NaCl 0,9%) com atividade máxima de 5550 MBq (150 mCi) ao frasco de RPHNEFRO, de forma asséptica.

- Sem remover a agulha, aspirar um volume igual de ar para manter a pressão dentro do frasco.

- Colocar a 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 no mínimo 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, 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.

- Recomenda-se que no caso de administração por via intratecal para a realização de cistemocintilografia, que o radiofármaco seja filtrado previamente, com filtro 0,22µm. A filtração deverá ser realizada para um novo frasco a vácuo.

8.2. CONTROLE DE QUALIDADE – RADIOQUÍMICO

Utilizar duas placas de papel Whatman, 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. Isso 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 a pureza radioquímica conforme as fórmulas abaixo. Analisar os resultados da pureza radioquímica conforme a tabela 2.

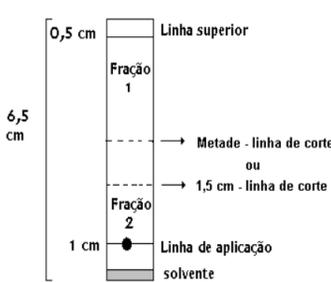


Figura 1 – Corte das placas cromatográficas

PLACA 1: % 99mTcO₄⁻:

atividade
fração
1

atividade
fração
1
+
2

×
100

{\displaystyle }

PLACA 2: % 99mTcO₂:

atividade
fração
2

atividade
fração
1
+
2

×
100

{\displaystyle }

A pureza radioquímica deve ser ≥ 90%.

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

ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DO RPHNEFRO (99mTc)			
Sistema Cromatográfico		Espécies de (99mTc)	
Fase estacionária	Fase móvel	Origem	Fronte
PLACA 1	Acetona PA	RPHNEFRO (99mTc) 99mTcO ₂	99mTcO ₄ ⁻
PLACA 2	NaCl 0,9%	99mTcO ₂	RPHNEFRO (99mTc) 99mTcO ₄ ⁻

Tabela 2 - Sistemas cromatográficos para controle radioquímico do RPHNEFRO (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 RPHNEFRO (99mTc) deve ser entre 3,8 – 7,5.

8.4. CUIDADOS NA ADMINISTRAÇÃO

O tecnécio-99m-metaestável (99mTc) tem propriedades físicas ideais para estudo de imagens cintilográficas. 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.

Órgão	Adulto (mGy/MBq)
Rins	0,017
Bexiga	0,062
Baço	0,0012
Adrenais	0,0013
Fígado	0,0012
Pâncreas	0,009
Medula óssea vermelha	0,0014
Estômago	0,0013
Intestino delgado	0,0025
Útero	0,0079
Ovários	0,0042
Superfícies ósseas	0,0023
Pulmões	0,0009
Testículos	0,0029
Dose efetiva (mSv/MBq)	0,0049 mSv/MBq

Tabela 4 - Dosimetria para administração do pentetato de sódio (99mTc). Os dados relativos à dosimetria foram retirados da publicação 53 e 80 do ICRP (Comissão Internacional de Proteção Radiológica).

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.

ESPESURA 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): calafrios, náuseas, eritema, rubor, exantema difuso, prurido, urticária, hipertensão, hipotensão, reação respiratória, taquicardia, síncope, desmaio, dor de cabeça, cianose, anafilaxia, artralgia, dor, ardor no local da administração, tosse; se administrado por via intratecal, pode causar alterações neurológicas.

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

10. SUPERDOSE

Quando administrada uma superdose de radiação com RPHNEFRO (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 sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS 1.7359.0003

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 (17/08/2020).

Cód. 002504



RPHNEFRO

10 mg of pentetic acid for radiopharmaceutical preparation of Technetium Tc99m Pentetate Injection

PLEASE 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 pentetate, for radiopharmaceutical preparation. The radioisotope is not part of the component.

INTRAVENOUS ADMINISTRATION

ADULT USE

COMPOSITION

Each 7.5 ml vial contains:

COMPOSITION	QUANTITY
pentetic acid	10.0 mg
ascorbic acid	1.0 mg
calcium chloride dihydrate	1.44 mg
stannous chloride dihydrate	0.50 mg

Table 1 – Composition of the RPHNEFRO kit vials.

The contents of each vial should be reconstituted with Sodium Perchnetate (Na99mTc) injectable solution derived 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 medicinal product is for diagnostic use only. After reconstitution with Sodium Perchnetate (Na99mTc) solution, the pentetate (99mTc) obtained is used to obtain quantitative data in vivo from glomerular filtration. The pentetate (99mTc) is a versatile renal radiotracer, which allows to evaluate the renal blood flow, the parenchyma function and the permeability of the intra and extrarenal collecting system. With this radiotracer, the existence of stenosis of the renal artery, renovascular hypertension and some complications of renal transplants, especially clinical ones, can be evaluated. It is also used for direct and indirect radioisotopic cystography; for brain scintigraphy to evaluate changes in the permeability of the blood-brain barrier; for diagnostic confirmation of brain death; for detection of central nervous system tumors; for scintigraphy of pulmonary ventilation in the form of aerosols; for detection of gastrointestinal bleeding and for evaluation of liquor circulation by radioisotopic cystemocintigraphy.

2. EFFICACY RESULTS

From studies in animal models of renal nephrotoxicity by cisplatin, McAfee and collaborators demonstrated that the pentetate (99mTc) was very efficient in differentiating normal from abnormal kidney function. In the same studies, when compared to other radiopharmaceuticals with the same function, 99mTc proved to be superior to the others tested. In a study carried out by Özüiker and colleagues in 2011, it was concluded that the estimation of the glomerular filtration rate with pentetate (99mTc) is a more sensitive method than plasma dosages of urea and creatinine in the detection of nephrotoxicity by cisplatin. In addition, it is an inexpensive, reproducible, easily applicable, noninvasive, widely available diagnostic method and provides highly accurate results close to the actual glomerular filtration rate. Deep and collaborators in 2008 concluded in a study of 90 children, 70 of whom were HIV-positive, that the study of pulmonary ventilation with pentetate (99mTc) was sensitive and safe, as well as being a non-invasive diagnostic tool for the early detection of pneumocystic pneumonia.

Bibliographic References:

DEEP, A. Journal of Tropical Pediatrics, 2008. MCAFEE, JG. Journal of Nuclear Medicine, 1986. MCAFEE, JG. Journal of Nuclear Medicine, 1988. MCAFEE, JG. Journal of Nuclear Medicine, 1989. ÖZÜLKER, F. Medical Oncology, 2011.

3. PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS

Following intravenous administration, the arterial vascular phase allows access to renal perfusion at the capillary level. The pentetate (99mTc) is rapidly distributed throughout the extracellular fluid space, which is readily excreted via glomerular filtration. Approximately 3.7% of pentetate (99mTc) binds to plasma proteins. The first pass filtration fraction is 10% to 20% in patients with normal renal function, being lower in those with low function. The peak cortical uptake occurs within 3 to 5 minutes after radiotracer administration. Excretion is dependent on the glomerular filtration rate, whose normal value is 120 ml/minute. The biological half-life of pentetate (99mTc) is approximately 2.5 hours, with approximately 95% of the administered dose being eliminated within 24 hours in normal subjects. The pentetate (99mTc) can also to bind to intracranial lesions with excessive neovascularity or in cases of alterations in the blood-brain barrier.

Bibliographic References:

ARNOLD, EW. Journal of Nuclear Medicine, 1975. KLOPPER, JF. Journal of Nuclear Medicine, 1971.

4. CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to 99mTc (DTPA) or any other component of the product.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

Pregnancy: This medicinal product must not be used by pregnant women without medical advice.

There are no studies demonstrating safety for the administration of a radiopharmaceutical during pregnancy. 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 medicinal product 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.

The kit components before 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 only for use in the preparation of the radiopharmaceutical pentetate (99mTc) 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 to adopt strict aseptic procedures during preparation.

Injection with pentetate (99mTc) does not contain bacteriostatic preservatives. Favorable imaging results are obtained immediately after administration or according to specific protocol.

The injection with pentetate (99mTc) should be discarded 8 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. Caution should be exercised regarding the use of ionizing radiation. Therefore, the disposal of radioactive waste (materials used, containers and other waste) must be done in an appropriate place, following the radioprotection regulations.

6. DRUG INTERACTIONS

Several drugs and conditions demonstrate interference in the biodistribution of radiopharmaceuticals. The pentetate (99mTc) interacts directly or indirectly with alumina-containing compounds, acetazolamide, cyclosporin, mitomycin, oral contraceptives, tetracyclines, anesthetics, furosemide and amiodarone, which can compromise the quality of the images.

RPHPHARMA

7. STORAGE PRECAUTIONS

This medicinal product is valid for 24 months from the date of manufacture. Store the kit in a refrigeration (2°C - 8°C) out of the light. The sterile and non-pyrogenic solution of sodium pertechnetate (Na99mTcO4) without the presence of air when added to the RPHNEFRO vial produces a rapid label that remains stable *in vitro* during a period of 8 hours.

After complexation with technetium-99m (99mTc) store at room temperature (15°C - 30°C) out of the light for up to 8 hours.

Batch number, manufacturing date and expiry date: see packaging

Do not use medicine with the expiry date.

All medicines should be kept out of the reach of children.

Before administering to the patient, observe the appearance of the marked product, which should be clear and colorless.

Handling, storage, and disposal of radioactive materials should be performed with care to minimize exposure to radiation.

8. DOSAGE AND USE INSTRUCTIONS

For intravenous administration.

The recommended activity for renal scintigraphy is 185-555 MBq (5-15 mCi) for adult patients. In the case of cerebral scintigraphy, the recommended activity is 1110 MBq (30 mCi). For scintigraphy for the diagnosis of renovascular hypertension, the recommended activity is 185-370 MBq (5-10 mCi). For the location of gastrointestinal bleeding, the recommended activity is 740-925 MBq (20-25 mCi). For the study of CSF fistulas, the recommended activity is 185 MBq (5 mCi). In the study of possible renal transplant complications, the recommended activity is 370 MBq (10 mCi). In the case of pulmonary ventilation, the recommended activity is 1110-1480 MBq (30-40 mCi). When used for direct radioisotopic cystography, the recommended activity is 74-92.5 MBq (2-2.5 mCi) and when used for indirect radioisotope cystography, of 74 MBq (2 mCi).

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

8.1 INSTRUCTIONS FOR PREPARATION AND STORAGE AFTER COMPLEXATION

- Use asepsis standards and precautions to avoid exposure to radiation.
- Remove the vial from the refrigerator and wait until it reaches room temperature.
- Remove the plastic cap and perform top asepsis with 70% ethyl alcohol.
- Place the vial properly inside the lead shield carefully.
- Prevent air from entering the vial and remove air bubbles from the syringe prior to addition of the sodium pertechnetate solution.
- Add 1-5 mL of sterile, non-pyrogenic and non-oxidizing Na99mTcO4 (if necessary, make up to 0.9% NaCl) with maximal activity of 5550 MBq (150 mCi) to the RPHNEFRO vial aseptically.
- Without removing the needle, aspirate an equal volume of air to maintain the pressure inside the bottle.
- Place the lead cap on the shield.
- Shake the vial gently by inversion for 30 seconds until the lyophilizate is completely dissolved. The solution must be clear and free of particles.
- Allow to stand at room temperature for at least 10 minutes for complete marking reaction.
- Perform quality control
- After approval in quality control, withdraw doses according to the body weight of the patient, avoiding the entrance of air during the handling of the vial. Use sterile, disposable syringe and needle.
- Whenever solution and container allow, products intended for intravenous injection should be visually inspected to ensure no particulate matter is present.
- It is recommended that in the case of intrathecal administration for cystoscintigraphy that the radiophase is previously filtered, with 0.22um filter. Filtration should be performed for a new vacuum flask.

8.2 QUALITY CONTROL - RADIOCHEMICAL

Use two Whatman paper plates, 6.5cm long and 1.0cm wide, as shown in figure 1. After the incubation time for complexation has elapsed, add one drop of material to the application line of each plate. Place one plate in an Acetone chromatographic tank (Plate 1) and the other plate in a 0.9% NaCl chromatographic tank (Plate 2). Wait for the solvents to migrate to the upper lines of the plates. This may occur at different times. Remove the plates from the chromatographic vessels. Cut Plate 1 in half and Plate 2 to 1.5 cm from the point of application. Calculate the radiochemical purity according to the formulas below. Analyze the radiochemical purity results according to Table 2.

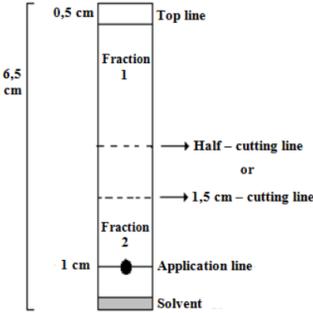


Figure 1 – Cutting chromatography plates

PLATE 1: % 99mTcO₄⁻:

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

PLATE 2: % 99mTcO₂:

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

The radiochemical purity should be ≥ 90%.

100 – (impurity plate 1 + impurity plate 2) = ≥ 90%

CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF RPHNEFRO (99mTc)			
Chromatography System		(99mTc) Species	
Stationary Phase	Mobile Phase	Origin	Front
PLATE 1	Acetone	pentetate (99mTc) 99mTcO ₂	99mTcO ₄ ⁻
PLATE 2	0.9% NaCl	99mTcO ₂	pentetate (99mTc) 99mTcO ₄ ⁻

Table 2 – Chromatography systems for radiochemical control of RPHNEFRO (99mTc).

8.3 QUALITY CONTROL - pH

Apply a sample of the radiopharmaceutical on the indicator paper of the pH tape. Wait 30 seconds and compare the color acquired by the tape with the parameters in the box. The pH range for the RPHNEFRO (99mTc) should be between 3.8 – 7.5.

8.4 PRECAUTIONS ON ADMINISTRATION

This medicinal product becomes radioactive after adding of sodium pertechnetate solution. Care, such as the use of appropriate shields, gloves and goggles, should be mandatory during radiopharmaceutical administration. The reactive sets are sterile and non-pyrogenic. To preserve the sterility of the product, it must be handled considering the Good Practices of Handling of sterile products (intravenous product).

8.5 PHYSICAL CHARACTRERISTICS OF METASTABLE TECHNETIUM-99m

Technetium-99m (99mTc) has ideal physical properties for the study of scintigraphy images.

The 99mTc decays through 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 from the main radiation emitted.

Source: KOCHER, David C., “Radioactive Decay Data Tables,” DOE/ TIC-11026. 108(1981).

8.6 DOSIMETRY

Estimates of absorbed dose of total body and selected organs are listed in Table 4.

Organ	mGy/MBq
Kidneys	0.017
Bladder	0.062
Spleen	0.0012
Adrenals glands	0.0013
Liver	0.0012
Pancreas	0.009
Red bone marrow	0.0014
Stomach	0.0013
Small Intestine	0.0025
Uterus	0.0079
Ovaries	0.0042
Bone surfaces	0.0023
Lungs	0.0009
Testicles	0.0029
Effective dose (mSv/MBq)	0.0049 mSv/MBq

Table 4 - Dosimetry for administration of pentetate (99mTc). Data on dosimetry were taken from publication 53 and 80 of the International Commission on Radiological Protection (ICRP).

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 various lead thicknesses 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.

HOOR	REMAINING FRACTION	HOOR	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

Adverse reactions may occur after administration of the radiopharmaceutical. The reactions are considered very rare. Very rare reactions (≤1 / 10,000): chills, nausea, erythema, flushing, rash, pruritus, hives, hypertension, hypotension, respiratory reaction, tachycardia, syncope, fainting, headache, cyanosis, anaphylaxis, arthralgia, burning at the site of administration, cough; if given through intra-thecal route, may cause neurological changes.

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

10. OVERDOSE

When an overdose radiation with pentetate (99mTc), is administered, the dosage absorbed by the patient should be reduced as much as possible. The ingesting larger amounts of liquids to eliminate the radionuclide from the body by increasing the frequency of urination should be indicated.

LEGAL NOTICE

Marketing Authorization n°: 1.7359.0003

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

Marketing Authorization holder and Manufacturer:

GRUPORPH

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: 002504