RPHLIMPHA

20 mg de ácido fítico componente não radioativo para preparação do fitato 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 20 mg de fitato 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 fítico	20,0 mg
cloreto estanoso di-hidratado	1,0 mg

Tabela 1 - Composição dos frascos do kit RPHLIMPHA.

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 fitato de sódio (99mTc) obtido pode ser usado como um agente de imagem de patologias hepáticas, esplênicas, visualização dos canais linfáticos regionais e linfonodos (linfocintilografia).

2. RESULTADOS DA EFICÁCIA
Testes com ratos e coelhos mostram que o radiofármaco detecta linfonodos sentinela com taxas de identificação de mais de 95%. Além disso foi demonstrada sua indicação em patologias esplênicas, onde ratos esplectomizados tem alteração na biodistribuição do fitato de sódio (99mTc).
Estudos clínicos demonstraram que a cintilografia com fitato de sódio (99mTc) possui alta sensibilidade (98,8%) para detecção de linfonodo sentinela (Giammarile et al., 2013).

Referências bibliográficas:
ALAVI E SHESOL, J, Nucl. Med, 1978.
COELHO-OLIVEIRA ET AL., Radiol Bras v.37 nº 4, 2004.
GIAMMARILE ET AL, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013.
KAPLAN ET AL., J Nucl Med, 1979. Strand e Persson, Technetium-99m Pharmaceuticals, 1979.
SAPIENZA ET AL., An bras Dermato, 2004.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
Após a administração intravenosa, o radiofármaco fitato de sódio (99mTc) forma um coloide insolúvel com o cálcio endógeno. Os tamanhos das partículas formadas são 1-30 µm (≥ 90%), 30-40 µm (8%) e 40-45 µm (2%). Cerca de 85% do coloide é captado pelo fígado, 7% pelo baço e 5% pela medula óssea através do sequestro pelas células retículo-endoteliais nesses órgãos, principalmente as células de Kupffer. O fitato de sódio (99mTc), quando injetado intersticialmente, migra através dos canais linfáticos e se acumula nos linfonodos regionais. A partir deles, pode difundir-se para o sistema vascular, de onde são eliminados pelos órgãos excretores. A meia-vida do coloide na corrente sanguínea é menos de 5 minutos.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao fitato 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.
O tecnécio-99m é excretado pelo leite materno, portanto o aleitamento deve ser suspenso por 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 fitato 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 fitato de sódio (99mTc) não contém conservantes bacteriostáticos. A injeção com fitato de sódio (99mTc) deve ser descartada 4 horas após a reconstituição. A solução deve ser límpida e livre de partículas. A qualidade da imagem pode ser adversamente afetada pela obesidade do paciente, idade avançada, e insuficiência renal.
Deve-se tomar cuidado com relação ao uso de radiações ionizantes. Assim, o descarte de rejeitos radioativos (materiais utilizados, recipientes e demais resíduos) deve ser feito em local apropriado, seguindo as normas de radioproteção.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Diversas drogas e condições demonstram interferências na biodistribuição de radiofármacos. O fitato de sódio (99mTc), interage direta ou indiretamente com compostos contendo andrógenos, estrógenos, compostos com alumínio ou magnésio, citarabina, metotrexato, nitrosoureas, halotano e outros anestésicos halogenados, glicocorticoides, heparina, vitamina B12, imunossupressores, atropina, betanecol, analgésicos, narcóticos, nutrição parenteral total, podendo comprometer a qualidade das imagens.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Este medicamento é válido por 12 meses a partir da data de fabricação.
Armazenar sob refrigeração (de 2ºC a 8°C), ao abrigo da luz.
A solução estéril e apirogênica de pertecnetato de sódio (Na-99m-TcO_4), sem presença de ar, quando adicionada ao frasco de RPHLIMPHA, 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 04 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 hepática para pacientes adultos, via intravenosa, é de 185-555 MBq (5-15 mCi) e para linfocintilografia (via intradérmica) é de 37-74 MBq (1-2 mCi). A dose a ser administrada ao paciente deve ser medida por um sistema de calibração de radioatividade adequado imediatamente antes da administração (EANM, 2016).
Atividade menor pode ser usada quando equipamentos com detectores de alta sensibilidade e resolução forem usados, resultando em imagem de qualidade equivalente.

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

8.1. INSTRUÇÕES DE PREPARO E CONSERVAÇÃO APÓS COMPLEXAÇÃO
- Usar normas de assepsia e precauções para evitar/reduzir exposição à radiação.
- Retirar o frasco do refrigerador e aguardar até que atinja a temperatura ambiente.
- Destacar a tampa plástica do frasco e realizar assepsia da parte superior com álcool etílico 70%.
- Colocar o frasco adequadamente dentro do 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 a 6 mL de ($99mTcO_4^-$) (se necessário, completar o volume com NaCl 0,9%), com atividade máxima de 5920 MBq (160 mCi), ao frasco de RPHLIMPHA de forma asséptica.
- Sem remover a agulha, aspirar um volume igual de ar para manter a pressão dentro do frasco.
- Colocar tampa de chumbo na blindagem.
- Agitar o frasco suavemente por inversão, por 30 segundos, até que o liofilizado esteja completamente dissolvido. A solução deve ser límpida e livre de partículas.
- Deixar em repouso, à temperatura ambiente, por 10 minutos, para completa reação de marcação.
- Realizar o controle de qualidade.
- Após aprovação no controle de qualidade, retirar doses conforme o peso corporal do paciente, sempre evitando a entrada de ar durante o manuseio do frasco. Utilizar seringa e agulha estéreis e descartáveis.
- Sempre que a solução e o recipiente permitirem, os produtos destinados à injeção intravenosa devem ser inspecionados visualmente, para garantir a não ocorrência de material particulado.

8.2. CONTROLE DE QUALIDADE - RADIOQUÍMICO
Utilizar uma placa de papel Whatman 3MM, de 6,5 centímetros de comprimento e 1,0 centímetro de largura, como ilustrado na figura 1. Após, transcorrido o tempo de incubação para complexação, adicionar uma gota do material na linha de aplicação da placa. Colocar a placa em uma cuba cromatográfica contendo Butanona PA. Aguardar para que o solvente migre até a linha superior da placa. Retirar a placa da cuba cromatográfica, cortar na metade e calcular a pureza radioquímica conforme a fórmula a seguir. Analisar os resultados da pureza radioquímica conforme a tabela 2.

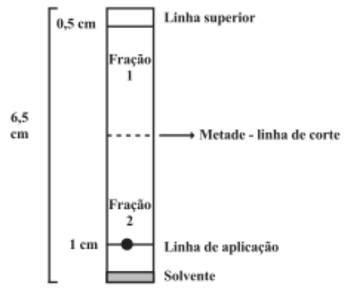

Figura 1 - Corte da placa cromatográfica

PLACA: % $99mTcO_4^-$ = $\frac{\text{atividade fração 1}}{\text{atividade fração 1} + 2} \times 100 = \leq 5\%$

A pureza radioquímica deve ser ≥ 95%

100 – (impureza placa) = ≥ 95%

Análise cromatográfica do RPHLIMPHA (99mTc)			
Sistema Cromatográfico		**Espécies de (99mTc)**	
Fase estacionária	**Fase móvel**	**Origem**	**Fronte**
Placa Whatman	Butanona PA	RPHLIMPHA (99mTc) $99mTcO_2$	$99mTcO_4^-$

Tabela 2 - Sistema cromatográfico para controle radioquímico do RPHLIMPHA (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 RPHLIMPHA (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 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 (99-Tc). 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	**mGy/MBq**	**Órgão**	**mGy/MBq**
Adrenais	0,01	Fígado	0,074
Bexiga	0,000091	Pulmões	0,0054
Ossos	0,0079	Ovários	0,0023
Mama	0,0025	Pâncreas	0,012
Estômago	0,006	Medula óssea	0,015
Intestino delgado	0,0043	Baço	0,077
Intestino grosso superior	0,0055	Testículos	0,00048
Intestino grosso inferior	0,0018	Tireoide	0,00069
Rins	0,0097	Útero	0,0018
Outros tecidos	0,0027	Dose efetiva (mSv/MBq)	0,014

Tabela 4 – Dosimetria para administração do RPHLIMPHA (99mTc). Os dados relativos à dosimetria foram retirados da publicação 53 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.

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
Não foram encontradas, nas fontes consultadas, reações adversas no que se refere à forma coloidal do RPHLIMPHA. Também não houve qualquer referência a experiências realizadas em animais de laboratório.
A administração intradérmica do medicamento pode causar dor ou irritação localizada no ponto de administração.

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

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

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.7359.0005
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
CEP 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 21/12/2020

Cód. 003136

RPHLIMPHA

RPHPHARMA

20 mg of phytic acid for radiopharmaceutical preparation of Technetium Tc99m Phytate 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.
Box with 5 type-I transparent glass, sterile, non-pyrogenic, 7.5 mL vials, containing lyophilized powder for injectable solution, equivalent to 20 mg of phytate, for radiopharmaceutical preparation. The radioisotope is not part of the component.

INTRAVENOUS ADMINISTRATION
ADULT USE

COMPOSITION
Each 7.5 vial contain:

COMPOSITION	QUANTITY
phytic acid	20.0 mg
stannous chloride dihydrate	1.0 mg

Table 1 – Composition of the RPHLIMPHA kit vials.

The contents of each vial should be reconstituted with Sodium Pertechnetate (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 drug is for diagnostic use only. After reconstitution with Sodium Pertechnetate (Na99mTc) solution, the (99mTc) phytate can be used as an imaging agent for hepatic and splenic disease, visualization of regional lymph channels and lymph nodes (lymphoscintigraphy).

2. EFFICACY RESULTS
Tests with rats and rabbits show that the radiopharmaceutical detects sentinel lymph nodes with identification rates of more than 95%. In addition, it has been demonstrated its indication in splenic pathologies, where esplectomized rats have a change in the biodistribution of (99mTc) phytate. Clinical studies have shown that scintigraphy with phytic acid (99mTc) has high sensitivity (98.8%) for detection of sentinel lymph node (Giammarile et al., 2013).

Bibliographic References:
ALAVI E SHESOL, J, Nucl. Med, 1978.
COELHO-OLIVEIRA ET AL., Radiol Bras v.37 n° 4, 2004.
GIAMMARILE ET AL, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013.
KAPLAN ET AL., J Nucl Med, 1979. Strand e Persson, Technetium-99m Pharmaceuticals, 1979.
SAPIENZA ET AL., An bras Dermato, 2004.

3. PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS
Following intravenous administration, the radiopharmaceutical (99mTc) phytate forms an insoluble colloid with endogenous calcium. The particle sizes formed are 1-30 µm (≥ 90%), 30-40 µm (8%) and 40-45 µm (2%). About 85% of the colloid is taken up by the liver, 7% by the spleen and 5% by the bone marrow through sequestration by the reticuloendothelial cells in these organs, especially the Kupffer cells. When injected interstitially (99mTc) phytate migrates through the lymphatic channels and accumulates in the regional lymph nodes. From them, it can diffuse into the vascular system, from where they are eliminated by the excretory organs. The colloid half-life in the bloodstream is less than 5 minutes.

4. CONTRAINDICATIONS
Hypersensitivity to (99mTc) phytate 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.
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 drug 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 drug becomes radioactive and adequate shielding of the final preparation should 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 (99mTc) phytate and should not be administered directly to the patient.
Kit components are sterile and non-pyrogen. It is essential to follow the preparation instructions carefully and to adopt strict aseptic procedures during preparation.
Injection with (99mTc) phytate does not contain bacteriostatic preservatives. The injection with (99mTc) phytate should be discarded 4 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. (99mTc) phytate interacts directly or indirectly with compounds containing androgens, estrogens, aluminum or magnesium compounds, cytarabine, methotrexate, nitrosoureas, halothane and other halogenated anesthetics, glucocorticoids, heparin, vitamin B12, immunosuppressants, atropine, betanecol, analgesics, narcotics, total parenteral nutrition, and could compromise the quality of the images.

7. STORAGE PRECAUTIONS
This drug is valid for 12 months from the date of manufacture. Store under refrigeration (2°C to 8°C), away from light. The sterile and pyrogen-free sodium pertechnetate solution (Na99mTc04) without the presence of air when added to the RPHLIMPHA vial produces a rapid label that remains stable in vitro for a period of 4 hours.
After complexation with technetium-99m (99mTc) store at room temperature (15°C - 30°C) out of the light for up to 04 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 intravenous liver scintigraphy for adult patients is 185-555 MBq (5-15 mCi), for intradermal lymphocintigraphy is 37-74 MBq (1-2 mCi) and for gastroesophageal reflux (oral) is 18.5-37 MBq (0.5-1 mCi). The dose to be administered to the patient should be measured by an appropriate radioactivity calibration system immediately prior to administration (EANM, 2016). Minor activity may be used when equipment with detectors of high sensitivity and resolution is used, resulting in imaging of equivalent quality.

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

8.1 INSTRUCTIONS FOR PREPARATION AND STORAGE AFTER COMPLEXATION
- Use aseptic standards and precautions to avoid / reduce radiation exposure.
- 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 to 6 mL of (99mTcO4) (if necessary, complete the volume with 0,9% NaCl), with maximum activity of 5920 MBq (160 mCi), to the RPHLIMPHA vial in an aseptic way.
- Without removing the needle, aspirate an equal volume of air to maintain the pressure inside the vial.
- Put a lead cover 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 10 minutes for complete marking reaction.
- Perform quality control.
- After approval in quality control, remove doses according to the patient's body weight, always 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.

8.2 QUALITY CONTROL - RADIOCHEMICAL
Use a Whatman 3MM chromatography paper (Plate), 6.5cm long and 1.0cm wide, as shown in figure 1. After the incubation time has elapsed for complexation, add one drop of the material to the plate application line. Place the plate in a chromatographic tank containing Butanone (methyl ethyl ketone) PA. Wait for the solvent to migrate to the top line of the plate. Remove the plate from the chromatographic tank, cut in half and calculate the radiochemical purity according to the following formula. Analyze the results of radiochemical purity according to Table 2.

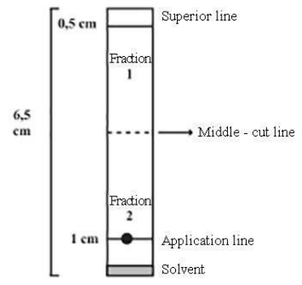

Figure 1 – Cutting the chromatography plate

PLATE: % $99mTcO_4^-$ =

$$\frac{\text{activity fraction 1}}{\text{activity fraction 1} + 2} \times 100 = \leq 5\%$$

Radiochemical purity should be ≥ 95%

$$\mathbf{100 - (impurity\ plate) = \geq 95\%}$$

Chromatography Analysis of (99mTc) RPHLIMPHA			
Chromatography System		**(99mTc) Species**	
Stationary Phase	**Mobile Phase**	**Origin**	**Front**
Whatman Plate	Butanone PA	(99mTc) RPHLIMPHA $99mTcO_2$	$99mTcO_4^-$

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

8.3 QUALITY CONTROL - pH
Apply a sample of the radiopharmaceutical on the indicator paper of the pH strip. Wait 30 seconds and compare the color acquired by the tape with the parameters in the box. The pH range for the radiopharmaceutical (99mTc) RPHLIMPHA should be between 5,0 – 7,0.

8.4 PRECAUTIONS ON ADMINISTRATION
This drug becomes radioactive after addition of sodium pertechnetate solution. Cautions, such as the use of appropriate shields, gloves and goggles, should be mandatory during administration of the radiopharmaceutical. The reactive sets are sterile and non-pyrogenic. To preserve the sterility of the product, it must be handled taking into account the Good Practices of Handling of sterile products (intravenous product).

8.5 PHYSICAL CHARACTERISTICS 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 whole body and selected organs are listed in Table 4.

Organ	mGy/MBq	Organ	mGy/MBq
Adrenals glands	0.01	Liver	0.074
Bladder	0.000091	Lungs	0.0054
Bones	0.0079	Ovaries	0.0023
Breasts	0.0025	Pancreas	0.012
Stomach	0.006	Bone marrow	0.015
Small Intestine	0.0043	Spleen	0.077
Upper large intestine	0.0055	Testicles	0.00048
Lower large intestine	0.0018	Thyroid	0.00069
Kidneys	0.0097	Uterus	0.0018
Other tissue	0.0027	Effective dose (mSv/MBq)	0.014

Table 4 – Dosimetry for administration (99mTc) RPHLIMPHA. Data on dosimetry were taken from publication 53 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 several thicknesses of lead is described in table 5.

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

Table 5- Radiation attenuation by lead shielding.

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

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

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

9. SIDE EFFECTS
Adverse reactions were not found in the sources consulted regarding the colloidal form of RPHLIMPHA. There was also no reference to experiments performed on laboratory animals.
Intradermal administration of the drug may cause localized pain or irritation at the point of administration.

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

10. OVERDOSE
When a radiation overdose is administered with (99mTc) RPHLIMPHA, the dose absorbed by the patient should be reduced as much as possible, with the ingestion of larger amounts of fluids to eliminate the radionuclide from the body by increasing 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.

Customer Services: +55 (51) 3336.7134

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

Code: 003136