

# RPHPYRO

**20,12 mg pirofosfato tetrassódico decaidratado componente não radiativo para preparação de pirofosfato de sódio (99m Tc) injetável.**

**LEIA COM ATENÇÃO ANTES DE USAR O PRODUTO. ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA. USO ADULTO E PEDIÁTRICO. MEDICAMENTO PARA USO DIAGNÓSTICO EM MEDICINA NUCLEAR. USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**
Pó liofilizado para solução injetável.
Kit com 05 frascos-ampola de 7,5 mL de vidro tipo I transparente, estéreis e apirogênicos, sob atmosfera de nitrogênio, contendo pó liofilizado para solução injetável equivalente a 20,12 mg de pirofosfato tetrassódico decaidratado.

## COMPOSIÇÃO

Cada frasco do kit contém:

COMPOSIÇÃO	QUANTIDADE
pirofosfato tetrassódico decaidratado	20,12 mg
cloreto estanso di-hidratado	4,05 mg
ácido clorídrico	q.s.p.
água para injetáveis qsp	1,1 mL

**Tabela 1** - Composição dos frascos do kit RPHPYRO.

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, 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 AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O radiofármaco RPHPYRO(99m Tc) é usado principalmente na cintilografia miocárdica para avaliação de infarto agudo e da extensão do processo de necrose. Pode ser utilizado como um agente de imagem do esqueleto usado para demonstrar áreas de osteogênese alterada. Também pode ser utilizado como agente para imagens de pool sanguíneo, ventriculografia e pesquisas de sangramentos, quando administrado 20 a 30 minutos antes da marcação do sangue.

### 2. RESULTADOS DA EFICÁCIA

A eficácia do radiofármaco pirofosfato de sódio (99m Tc) para realização de imagens pós-infarto agudo do miocárdio foi demonstrada (Kelly et al., 1979; Zolle, 2007). Autores também avaliaram sua eficácia na realização de imagens ósseas (Eckelman et al., 1982; Rudd et al., 1977; Zolle, 2007) e marcação de hemácias para realização de angiografia (Zolle, 2007).

Referências:

Kelly RJ, Chilton HM, Hackshaw BT, Ball JD, Watson NE, Kahl FR, Cowan RJ (1979). Comparison of Tc-99m pyrophosphate and Tc-99m methylene diphosphonate in acute myocardial infarction: concise communication. J Nucl Med 20:402-406.

Rudd TG, Allen DR, Hartnett DE (1922) Tc-99m methylene diphosphonate versus Tc-99m pyro-phosphate: biologic and clinical comparison. J Nucl Med 18:822-826.

Eckelman WC, Volkert WA. In vivo chemistry of 99mTc-chelates. Int J Appl Radiat Isot. 1982 Oct;33(10):945-51. doi: 10.1016/0020-708x(82)90140-5.

Zolle I, (2007)Technetium-99m Pharmaceuticals Preparation and Qaulity Control in Nuclear Medicine p. 271-277.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 FARMACODINÂMICA

O radiofármaco pirofosfato de sódio (99m Tc), quando administrado por via endovenosa, possui afinidade para áreas de osteogênese alterada. Uma a duas horas após a injeção endovenosa de PIRO-Tc-99m, de 40 a 50% da dose injetada concentra-se no esqueleto. Também é captado em miocárdio lesionado, principalmente em áreas que possuem células miocárdicas irreversivelmente danificadas, de 0,01 a 0,02% por grama do radiofármaco concentra-se em áreas de infarto agudo do miocárdio.

Após administração intravenosa, o pirofosfato de sódio (99m Tc) se distribui facilmente no fluido extracelular e sendo captado pelos ossos, em áreas de osteogênese ativa e ao redor de áreas infartadas do coração. A atividade é maior em áreas com formação óssea ativa em comparação com osso maduro e cerca de 50 % da dose de RPHPYRO(99m Tc) administrada se localiza na matriz óssea e é excretada pelos rins. O pirofosfato está sujeito a hidrólise enzimática pelas fosfatases, que estão presentes em ossos, rins e outros tecidos (KORNBERG, 1962; RUSSEL, CASH., 1979).

3.2 FARMACOCINÉTICA
Dentro de uma hora, 10 a 11% da atividade permanece no sistema vascular, diminuindo para cerca de 2 a 3% 24 horas após a injeção. O pirofosfato de sódio (99m Tc) também pode ser utilizado na marcação de hemácias. Quando administrado 20 a 30 minutos antes da marcação das hemácias, aproximadamente 77% da atividade injetada permanece no pool sanguíneo.

A excreção urinária pode chegar a 60% da dose administrada 24h após a injeção, e essa demora no clearance ocorre pela alta ligação da molécula junto as proteínas plasmáticas, que é cerca de 24% em duas horas após a injeção (SAHA, BOYD, 1978). O pirofosfato está sujeito a hidrólise enzimática pelas fosfatases, que estão presentes em ossos, rins e outros tecidos, sendo transformado em ortofosfato no intestino (KORNBERG, 1962; RUSSEL, CASH., 1979).

Uma pequena fração ainda pode ser encontrada no leite materno. Em estudo com lactantes, pacientes foram injetados com 600 MBq (16 mCi) de pirofosfato de sódio (99m Tc), sendo encontrada uma atividade média de 0,28% da dose inicial até 24 h após a injeção (RUBOW *et al.*, 1993). Por isso caso seja necessário a realização de exame, é indicado a interrupção da amamentação nesse período. A marcação de células sanguíneas por estanho possui um efeito residual longo, podendo ser observado por até 8 dias (ANCRI *et al.*, 1977).

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Não existem contraindicações relatadas.

### 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.

No período de lactação, o tecnécio-99m (99m Tc) é excretado pelo leite. O aleitamento deve ser suspenso por pelo menos 24 horas após a injeção, e o leite produzido durante esse período deve ser eliminado.

Evitar o contato próximo entre a mãe e o bebê durante as 12 horas seguintes à injeção.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A administração concomitante com glicocorticóides, antiácidos, citostáticos, medicamentos que contenham ferro em sua formulação, fosfatos sódicos, gentamicina, gluconato de cálcio e estrogênios podem gerar uma redução da captação óssea e aumento da captação renal e extra-óssea.

Excesso de alumínio em pacientes que fazem uso de outras medicações pode ser um fator interferente na distribuição do RPHPYRO (99m Tc), pois a radiação tende a se encontrar preferencialmente no fígado e baço (HLADIK *et al.*, 1987). Também já foi demonstrado ocorrer uma diminuição da marcação da porção de células vermelhas do sangue pelo uso concomitante de algumas medicações: heparina, metildopa, digoxina, beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, nitratos, agentes de contraste com iodo (HLADIK *et al.*, 1987). Quando o RPHPYRO(99m Tc) é utilizado em cateter heparinizado para marcação de células vermelhas *in vivo* pode haver diminuição da atividade no tecido cardíaco e aumento na atividade renal. Uma interpretação plausível para essa situação é a formação do <sup>99m</sup>Tc-heparina que tem atração pelos rins, fato que restringe o uso <sup>99m</sup>Tc-Pirofosfato em cateter com heparina (HEGGE *et al.*, 1978).

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento é válido por 12 meses a partir da data de fabricação. Transportar sob temperatura ambiente e armazenar sob refrigeração, em temperatura de 2° a 8°C e ao abrigo da luz.

A solução estéril e apirogênica de pertecnato de sódio (Na 99mTcO<sub>4</sub>), sem presença de ar, quando adicionada ao frasco de RPHPYRO, produz uma marcação rápida que permanece estável *in vitro* durante um período de 4 horas.

Após complexação com tecnécio-99m (99m Tc), manter entre 15° e 30 °C e ao abrigo da luz.

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

### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: intravenosa.

A atividade recomendada para cintilografia óssea em pacientes adultos com 70 Kg é de 740 MBq (20 mCi) a 1110 MBq (30 mCi). A atividade recomendada para cintilografia do miocárdio em pacientes adultos com 70 Kg é de 740 MBq (15-20 mCi). Pool sanguíneo: marcação *in vivo*: 555-740 MBq (15-20 mCi) e *In vitro*: 74-740 MBq (2-20 mCi). Para pacientes pediátricos, a dose deve ser ajustada de acordo com a idade, peso e massa corporal. No caso de hemácias marcadas, deve ser administrada uma quantidade de estanho de 0,02 mg/kg até 0,05 mg/Kg para pacientes adultos. Para pacientes pediátricos, a dose deve ser ajustada de acordo com a idade, peso e massa corporal.

**A ATIVIDADE ADMINISTRADA EM IDOSOS E CRIANÇAS 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.

O eluato do gerador IPEN-TEC, fabricante IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares), foi testado e aprovado para complexação com RPHPYRO.

- Colocar o frasco, previamente desinfetado com álcool etílico 70%, em blindagem de chumbo e aguardar que atinja temperatura ambiente.
- 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 pertecnato de sódio 99mTcO<sub>4</sub><sup>-</sup> (se necessário completar o volume com NaCl 0,9%, entre 3 – 5 mL) com atividade máxima de 3700 MBq (100 mCi) ao frasco 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 particulas.
- Deixar em repouso, à temperatura ambiente, por 30 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.

**MARCAÇÃO DE HEMÁCIAS**
Método in vivo:

- Aguardar que o frasco atinja a temperatura ambiente (15 a 25 °C).
- A quantidade de estanho que deve ser injetado no paciente é baseada na proporção 0,02mg a 0,05mg de estanho por Kg do paciente.
- Solubilizar o liofilizado com 2 – 3 mL de solução de cloreto de sódio 0,9 % estéril, sem adição de conservantes e homogeneizar.
- Realizar o cálculo do volume conforme peso do paciente e administrar.
- Após 20 minutos, administrar de 740 – 925 MBq (20 - 25 mCi) de solução estéril de pertecnato de sódio.

**Método in vitro**

- Aguardar que o frasco atinja a temperatura ambiente (15 a 25 °C).
- A quantidade de estanho que deve ser injetado no paciente é baseada na proporção 0,02mg a 0,05mg de estanho por Kg do paciente.
- Solubilizar o liofilizado com 2 – 3 mL de solução de cloreto de sódio 0,9 % estéril, sem adição de conservantes e homogeneizar.
- Realizar o cálculo do volume conforme peso do paciente e administrar.
- Após 20 minutos, coletar de forma lenta, 20 mL de sangue do paciente, utilizando uma seringa contendo anticoagulante ACD e 740 - 925 MBq (20 - 25 mCi) de solução estéril de pertecnato de sódio (99m Tc).
- Homogeneizar cuidadosamente e periodicamente por no mínimo 15 minutos. Reinjetar o sangue ao paciente de forma lenta.

### 8.2 CONTROLE DE QUALIDADE - RADIOQUÍMICO

Utilizar duas placas de papel Whatman 3mm, de 6,5 centímetros de comprimento e 1 centímetro de largura, como ilustrado na figura 1. Após transcorrido o tempo de incubação, adicionar uma a duas gotas do material na linha de aplicação de cada uma das placas. Colocar a PLACA 1 em uma cuba cromatográfica, contendo Butanona PA, e a PLACA 2 numa cuba cromatográfica contendo NaCl 0,9%. Aguardar para que os solventes migrem até as linhas superiores das respectivas 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 eficiência de marcação conforme as fórmulas abaixo. Analisar os resultados da eficiência de marcação conforme a tabela 2.

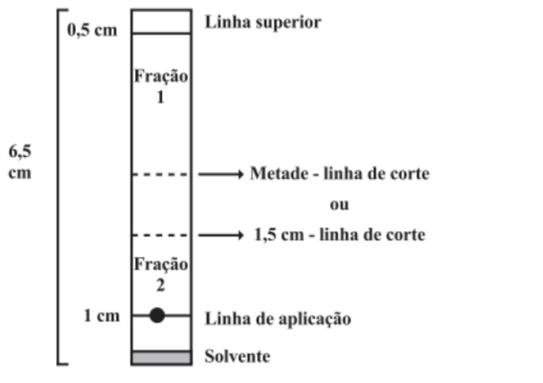


Figura 1 – Corte das placas cromatográficas

### Eficiência de marcação (%)

100–(% 99mTcO4 + % 99mTcO2) ≥ 90%, na qual

**PLACA 1:** % 99mTcO<sub>4</sub><sup>-</sup>:

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

**PLACA 2:** % 99mTcO<sub>2</sub>:

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

**A eficiência de marcação deve ser igual ou superior a 90%.**

ANÁLISE CROMATOGRAFICA DO RPHPYRO(99m Tc)			
Sistema Cromatográfico		Espécies de (99m Tc)	
Fase estacionária	Fase móvel	Origem	Fronte
Placa 1 (Whatman 3mm)	Butanona PA	RPHPYRO(99m Tc) 99mTcO <sub>2</sub>	99mTcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
Placa 2 (Whatman 3mm)	NaCl 0,9%	99mTcO <sub>2</sub>	RPHPYRO(99m Tc) 99mTcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>

**Tabela 2** - Sistemas cromatográficos para controle radioquímico do RPHPYRO(99m Tc).

### 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 RPHPYRO(99m Tc) deve ser entre 5,0 – 7,0.

### 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 apirogênicos. Para preservar a esterilidade do produto, deve-se manipular atendendo às boas práticas de manipulação de produtos estéreis (produto endovenoso). 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 CARACTERISTICAS FÍSICAS DO TECNÉCIO-99-METAESTÁVEL

O tecnécio-99-metaestável (99m Tc) tem propriedades físicas ideais para estudo de imagens cintilográficas. O (99m Tc) 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 \*Kocher, David C., “Radioactive Decay Data Tables,” DOE/ TIC-11026. 108(1981).

### 8.6 DOSIMETRIA

A dose absorvida por um paciente de 70 Kg para a administração de pirofosfato de sódio (99m Tc) é observada na tabela 4:

Órgãos	Dose absorvida (mGy/MBq)
Adrenais	0,0021
Bexiga	0,048
Ossos	0,063
Cérebro	0,0017
Mama	0,00071
Vesícula Biliar	0,0014
Estômago	0,0012
Intestino	0,0107
Coração	0,0012
Rins	0,0073
Fígado	0,0012
Pulmões	0,0013
Músculos	0,0019
Esôfago	0,001
Ovários	0,0036
Pâncreas	0,0016
Medula Óssea	0,0092
Baço	0,0014
Testículos	0,0024
Timo	0,001
Tireoide	0,0013
Útero	0,0063
Outros órgãos e tecidos	0,0027
Dose efetiva (mSv/MBq)	0,0057

**Tabela 4** - Dosimetria Baseado em dados da Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP 80, 1998).

### 8.7 RADIAÇÃO EXTERNA

A constante de dose para o tecnécio-99m (99m Tc) é de 0,78 R/mCi\*h a 1 cm. O valor da primeira camada semi-redutora é 0,017 cm de chumbo (Pb). A atenuação

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.

A tabela 6 ilustra a correção de decaimento físico do tecnécio-99m (99m Tc), após tempo de calibração.

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 (99m Tc): 6,02 horas

### 8.8 PREPARO DO PACIENTE

Não é necessário preparo prévio ao exame.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas ao radiofármaco RPHPYRO(99m Tc) são raras (0,01 % – 0,1 %) ou muito raras (< 0,01 %), mas podem ocorrer e incluem: rubor facial, hipotensão, febre, calafrios, náuseas, vômitos, tonturas e síncopes, bem como reações de hipersensibilidade, como coceira e várias erupções cutâneas. Geralmente estas reações são leves e resolvidas naturalmente, sem necessidade de intervenção. Caso a intensidade não seja suportada pelo paciente, intervenção médica pode ser necessária. Como todo o medicamento radiofármaco, o uso repetitivo e/ou por longo prazo de substâncias radioativas pode promover alterações somáticas ou dano genético.

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

### 10. SUPERDOSE

Quando administrada uma superdose de radiação com RPHPYRO(99m Tc), a dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida o máximo possível. A ingestão de líquidos para eliminação do radionuclídeo do corpo é recomendada.

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

**DIZERES LEGAIS**
FARMACÊUTICO RESPONSÁVEL
Amanda Minossi Cardoso
CRF-RS: 11443

MS 1.7359.0006.001-0

### FABRICADO E DISTRIBUIDO POR:

**GRUPO RPH**

MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA
Avenida Ipiranga, 6681 – Prédio 93 – Sala 101
TECNOPUC – Porto Alegre – RS – 90619-900
CNPJ: 04.891.262/0001-44

Indústria Brasileira

SAC: (51) 3336.7134

Uso restrito a hospitais

Uso sob prescrição médica

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/08/2022.**



# RPHPYRO

**RPH**PHARMA

**20.12 mg tetrasodium pyrophosphate decahydrate non-radioactive component for radiopharmaceutical preparation of Technetium Tc 99m Pyrophosphate Injection**

**READ CAREFULLY BEFORE USING THE PRODUCT**

**INTRAVENOUS ADMINISTRATION**

**ADULT AND PEDIATRIC USE**

**FOR DIAGNOSTIC USE IN NUCLEAR MEDICINE**

**RESTRICTED USE TO HOSPITALS AND SPECIALIZED CLINICS**

## PHARMACEUTICAL FORM AND PRESENTATION

Lyophilized powder for injectable solution.

Kit with 05 vials of 7.5 mL of clear, sterile and apyrogenic type I glass, under nitrogen atmosphere, containing lyophilized powder for injectable solution equivalent to 20.12 mg of tetrasodium pyrophosphate decahydrate.

## COMPOSITION

Each vial of the kit contains:

COMPOSITION	QUANTITY
tetrasodium pyrophosphate decahydrate	20.12 mg
stannous chloride dihydrate	4.05 mg
hydrochloric acid	q.s.p
water for injection qsp	1.1 mL

Table 1 - Composition of the RPHPYRO kit vials.

The contents of each vial must be reconstituted with sodium pertechnetate solution for injection (Na99mTc) eluted from a technetium generator (99mTc), sterile, pyrogenic and free of oxidizer, as per preparation instructions. No bacteriostatic preservative is present in the contents of the bottle, which is stored under a nitrogen atmosphere.

## 1. INDICATIONS

Sodium pyrophosphate when labeled with 99mTc is used primarily in myocardial scintigraphy for evaluation of acute infarction and the extent of the necrosis process. It can be used as a skeletal imaging agent used to demonstrate areas of altered osteogenesis. It can also be used as an agent for blood pool imaging, ventriculography, and bleeding investigations when administered 20 to 30 minutes prior to blood staining.

## 2. EFFICACY RESULTS

The efficacy of the radiopharmaceutical sodium pyrophosphate (99m Tc) for imaging after acute myocardial infarction has been demonstrated (Kelly et al., 1979; Zolle, 2007). Authors have also evaluated its efficacy in bone imaging (Eckelman et al., 1982; Rudd et al., 1977; Zolle, 2007) and red blood cell labeling for angiography (Zolle, 2007).

## References:

Kelly RJ, Chilton HM, Hackshaw BT, Ball JD, Watson NE, Kahl FR, Cowan RJ (1979). Comparison of Tc-99m pyrophosphate and Tc-99m methylene diphosponate in acute myocardial infarction: concise communication. J Nucl Med 20:402-406.

Rudd TG, Allen DR, Hartnett DE (1922) Tc-99m methylene diphosponate versus Tc-99m pyro-phosphate: biologic and clinical comparison. J Nucl Med 18:822-826.

Eckelman WC, Volkert WA. In vivo chemistry of 99mTc-chelates. Int J Appl Radiat Isot. 1982 Oct;33(10):945-51. doi: 10.1016/0020-708x(82)90140-5. Zolle I, (2007)Technetium-99m Pharmaceuticals Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine p. 271-277.

## 3. PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS

### 3.1 PHARMACODYNAMICS

The radiopharmaceutical 99mTc-sodium pyrophosphate, when administered intravenously, has affinity for areas of altered osteogenesis. Between one and two hours after intravenous injection of 99mTc- RPHPYRO, 40 to 50% of the injected dose is concentrated in the skeleton. It is also up taken by injured myocardium, mainly in areas that have irreversibly damaged myocardial cells, 0.01 to 0.02% per gram of the radiopharmaceutical is concentrated in areas of acutely myocardial infarction.After intravenous administration, 99mTc-RPHPYRO flows easily into the extracellular fluid and is taken up by bone, in areas of active osteogenesis and around infarcted areas of the heart. The activity is higher in areas of active bone formation compared to mature bone and about 50 % of the administered dose of 99mTc- RPHPYRO binds to the bone matrix and is excreted by the kidneys.

### 3.2 PHARMACOKINETICS

Within a period of one hour, 10 to 11% remains in the vascular system, declining to approximately 2 to 3% twenty-four hours post injection. 99mTc- RPHPYRO can also be used for labeling RBCs. When administered 20 to 30 minutes before labeling the RBCs, approximately 77% of the injected activity remains in the blood pool. The urinary excretion can reach 60% of the administered dose 24 hours after injection, and this delay in clearance occurs due to the high binding of the molecule to plasma proteins, which is about 24% in two hours after injection (Saha, Boyd, 1978). Pyrophosphate is prone to enzymatic hydrolysis by phosphatases present in bones, kidneys, and other tissues, and is transformed into orthophosphate in the intestine (Russel, Cash, 1979).

A small fraction can still be found in breast milk. In a study with nursing mothers, patients were injected with 600 MBq (16 mCi) of 99mTc-sodium pyrophosphate and an average activity of 0.28% of the initial dose was found up to 24 h after injection (Rubow et al., 1994). Therefore, if an examination is necessary, it is recommended that breastfeeding be interrupted during this period.

Tin labeling of blood cells has a long residual effect and can be observed for up to 8 days (Ancrì et al., 1977).

## 4. CONTRAINDICATIONS

There are no reported contraindications.

## 5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

**Pregnancy risk category:** C. This drug should not be used by pregnant women without medical advice.

During pregnancy or lactation, use this radiopharmaceutical only in case of extreme necessity, when the risks of exposure of the fetus or newborn to radiation are justified by the importance of the diagnosis.

The administration of a radiopharmaceutical during pregnancy can cause mutagenic changes in the fetus.

During lactation, technetium-99m (99mTc) is excreted in the milk. Lactation should be stopped for at least 24 hours after injection, and milk produced during this period should be discarded.

Avoid close contact between mother and baby during the 12 hours following the injection.

## 6. DRUG INTERACTIONS

Concomitant administration with glucocorticoids, antacids, cytostatic agents, iron-containing drugs, sodium phosphates, gentamicin, calcium gluconate and estrogens may result in reduced bone uptake and increased renal and extra-bone uptake.

Excess aluminum in patients taking other medications may be an interfering factor in the distribution of RPHPYRO (99m Tc), as the radiation tends to be preferentially found in the liver and spleen (Hladik et al., 1987). The concomitant use of some medications (heparin, methyl dopa, digoxin, beta-blockers, calcium channel blockers, nitrates, iodine contrast agents) has also been shown to decrease the labeling of the red blood cell portion (Hladik et al., 1987).

When 99mTc-RPHPYRO is used in a heparinized catheter for red cell labeling in vivo there may be decreased activity in cardiac tissue and increased renal activity. One plausible interpretation for this situation is the formation of 99mTc-heparin which has an attraction to the kidneys, a fact that restricts the use 99mTc-Pyrophosphate in a heparin catheter (Hegge et al., 1978).

## 7. STORAGE PRECAUTIONS

This medicine is valid for 12 months from the date of manufacturing. Transport at room temperature and store refrigerated at 2 °C to 8 °C and protected from light. Sterile, apyrogenic sodium pertechnetate (Na 99mTcO4) solution, without the presence of air, when added to the RPHPYRO vial, produces a rapid labeling that remains stable in vitro for a period of 4 hours.

After complexation with technetium-99m, keep at 15° e 30 °C and protected from light.

**Batch number, manufacturing and expiry dates: see package.**  
**Do not use medicine after expiration date. Store in its original package.**  
**All medication should be kept out of the reach of children.**  
**Before administering to the patient, observe the aspect of the marked product, which must 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 (CNEN).**

## 8. DOSAGE AND DIRECTIONS FOR USE

Route of administration: intravenous.

The recommended activity for bone scintigraphy in adult patients weighing 70 Kg is 740 MBq (20 mCi) to 1110 MBq (30 mCi). The recommended activity for myocardial scintigraphy in adult patients weighing 70 kg is 740 MBq (15-20 mCi). Blood pool: in vivo labeling: 555-740 MBq (15-20 mCi) and in vitro: 74-740 MBq (2-20 mCi). For pediatric patients, the dose should be adjusted according to age, weight and body mass.

For labeled RBCs, a tin amount of 0.02 mg/kg up to 0.05 mg/Kg should be administered for adult patients. For pediatric patients, the dose should be adjusted according to age, weight, and body mass.

## THE ACTIVITY ADMINISTERED IN THE ELDERLY AND CHILDREN SHOULD BE CALCULATED ACCORDING TO THE BODY SURFACE.

## 8.1. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION AND STORAGE AFTER COMPLEXATION

Use aseptic standards and precautions to avoid exposure to radiation.
- Place the vial, previously disinfected with ethyl alcohol 70%, in lead shielding and wait until it reaches room temperature.
- Avoid air entering the vial and eliminate air bubbles from the syringe before adding the sodium pertechnetate solution.
- Add 1 to 3 mL of 99mTcO4- (if necessary, complete the volume with 0.9% NaCl) with a maximum activity of 3700 MBq (100 mCi) to the vial aseptically.
- Without removing the needle, aspirate an equal volume of air to maintain pressure inside the vial.
- Place lead cap on the shielding.
- Shake the vial gently by inversion for 30 seconds until the lyophilized is completely dissolved. The solution should be clear and free of particles.
- Leave it to stand at room temperature for 30 minutes for the complete labeling reaction.
- Perform quality control.
- After passing quality control, withdraw doses according to the patient's body weight, avoiding air entering while handling the vial. Use sterile, disposable syringe and needle.

## RBC LABELING

In vivo method:

- Wait for the vial to reach room temperature (15 to 25 °C).
- The amount of tin that should be injected into the patient is based on the ratio 0.02mg to 0.05mg of tin per kg of patient.
- Solubilize the lyophilized material with 2 - 3 mL of sterile 0.9% sodium chloride solution, without the addition of preservatives, and homogenize.
- Calculate the volume according to the patient's weight and administer.
- After 20 minutes, administer 740 - 925 MBq (20 - 25 mCi) of sterile sodium pertechnetate solution.

## In vitro method

- Wait for the vial to reach room temperature (15 to 25 °C).
- The amount of tin that should be injected into the patient is based on the proportion 0.02mg to 0.05mg of tin per kg of patient.
- Solubilize the lyophilized material with 2 - 3 mL of sterile 0.9% sodium chloride solution, without the addition of preservatives, and homogenize.
- Calculate the volume according to the patient's weight and administer.
- After 20 minutes, slowly draw 20 mL of blood from the patient using a syringe containing ACD anticoagulant and 740 - 925 MBq (20 - 25 mCi) of sterile sodium pertechnetate (99m Tc) solution.
- Homogenize thoroughly and periodically for at least 15 minutes. Re-inject the blood to the patient slowly.

## 8.2. QUALITY CONTROL - RADIOCHEMICAL

Use two Whatman 3mm paper plates, 6.5 centimeters long and 1 centimeter wide, as illustrated in figure 1. After the incubation time has elapsed, add one to two drops of the material in the application line of each of the plates. Place PLATE 1 in a chromatography tank, containing Butanone PA, and PLATE 2 in a chromatography tank containing 0.9% NaCl. Wait for the solvents to migrate to the top rows of the respective plates. This can take place at different times. Remove the plates from the chromatography trays. Cut PLATE 1 in half and PLATE 2 1.5 cm from the application point. Calculate the labeling efficiency

according to the formulas below. Analyze the results of the labeling efficiency according to Table 2.

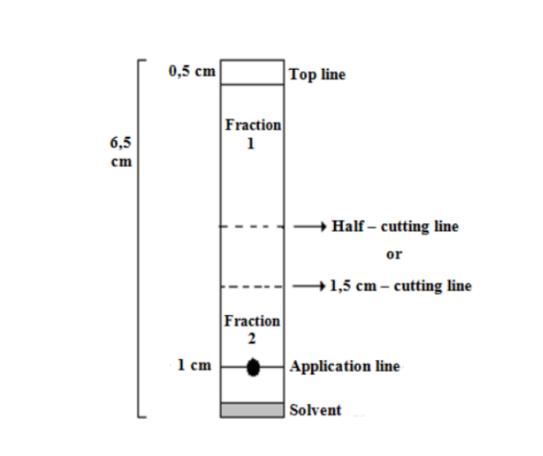


Figure 1 – Cutting chromatography plates

**PLATE 1: 99mTcO4-:**

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

**PLATE 2: 99mTcO2:**

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

**Labeling efficiency/radiochemical purity should be ≥ 90%**

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

TLC RPHPYRO(99m Tc)			
Chromatographic System		Results	
Stationary phase	Mobile phase	Rf 0 (origin)	Rf 1 (front)
Plate 1 (Whatman 3mm)	Butanone PA	RPHPYRO(99m Tc) 99mTcO2	99mTcO4-
Plate 2 (Whatman 3mm)	NaCl 0,9%	99mTcO2	RPHPYRO(99m Tc) 99mTcO4-

Table 2 - Chromatographic systems for radiochemical control of RPHPYRO(99m Tc).

## 8.3 QUALITY CONTROL - pH

Apply a sample of the radiopharmaceutical on the pH strip indicator paper. Wait 30 seconds and compare the color acquired by the strip with the parameters on the strip box. The pH range for the radiopharmaceutical 99mTc-RPHPYRO should be between 5.0 - 7.0.

## 8.4. ADMINISTRATION PRECAUTIONS

This drug becomes radioactive after the addition of sodium pertechnetate solution. Care such as the use of appropriate shielding, gloves and goggles should be mandatory.

Reagent sets are sterile and nonpyrogenic. To preserve the sterility of the product, it should be handled according to good handling practices for sterile products (intravenous product).

Care should be taken with the use of ionizing radiation. Thus, the disposal of radioactive waste (used materials, containers and other waste) should be done in an appropriate place, following the radioprotection standards.

## 8.5. PHYSICAL CHARACTERISTICS OF TECHNETIUM-99-METASTABLE

Technetium-99-metastable (99m Tc) has ideal physical properties for scintigraphic imaging studies.

The (99m Tc) decays through isomeric transition to technetium-99 (99Tc). It has a physical half-life of 6.02 hours.

Radiation	Mean Percent/Disintegration (%)	Energy (keV)
Gama -2	89,07	140,5

Table 3 - Principal Radiation Emission Data "Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables," DOE/ TIC-11026. 108(1981).

## 8.6. DOSIMETRY

The absorbed dose for a 70 kg patient for the administration of sodium pyrophosphate (99m Tc) is shown in table 4:

Organs	Absorbed Dose (mGy/MBq)
Adrenals	0.0021
Bladder	0.048
Bone	0.063
Brain	0.0017
Breast	0.00071
Gall Bladder	0.0014
Stomach	0.0012
Intestine	0.0107
Heart	0.0012
Kidney	0.0073
Liver	0.0012
Lungs	0.0013

Muscles	0.0019
Esophagus	0.001
Ovaries	0.0036
Pancreas	0.0016
Bone Marrow	0.0092
Spleen	0.0014
Testicles	0.0024
Thymus	0.001
Thyroid	0.0013
Uterus	0.0063
Other organs and tissues	0.0027
Effective Dose (mSv/MBq)	0.0057

Table 4 - Dosimetry Based on data from the International Commission on Radiological Protection (ICRP 80, 1998).

## 8.7. EXTERNAL RADIATION

The dose constant for technetium-99m (99m Tc) is 0.78 R/mCi\*h at 1 cm. The value of the first semi-reducing layer is 0.017 cm of lead (Pb). The attenuation resulting from the interposition of various thicknesses of lead is described in Table 5.

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

Table 5 - Radiation attenuation through lead shielding.

## 8.8. PATIENT PREPARATION

Table 6 shows the physical decay correction of technetium-99m (99m Tc) after calibration time.

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

## 8.8. PATIENT PREPARATION

No preparation prior to the exam is necessary.

## 9. ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions to the radiopharmaceutical 99mTcRPHPYRO are rare (0.01 % - 0.1 %) or very rare (< 0.01 %), but can occur and include: facial flushing, hypotension, fever, chills, nausea, syncope, vomiting and dizziness, as well as hypersensitivity reactions such as itching and various skin rashes.

Usually, these reactions are mild and resolve naturally, without the need for intervention. If the intensity is not supported by the patient, medical intervention may be required.

As with any radiopharmaceutical, repetitive and/or long-term use of radioactive substances may promote somatic changes or genetic damage. genetic damage.

**In cases of adverse events, notify through the VigiMed System, available at Anvisa's website.**

## 10. OVERDOSE

When administered a radiation overdose with 99mTcRPHPYRO, the dose absorbed by the patient should be reduced as much as possible. Fluid intake to eliminate the radionuclide from the body is recommended.

**In case of intoxication, call 0800 722 6001 if you need further advice.**

## LEGAL NOTICE

Qualified person

Amanda Minossi Cardoso CRF-RS: 11443

Marketing Authorization nº 1.7359.0006.001-0

## MANUFACTURED BY:

# GRUPORPH

MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA

Ipiranga Avenue, 6681 – Building 93 – Room 101

TECNOPUC – Porto Alegre – RS – 90619-900

CNPJ: 04.891.262/0001-44

SAC/Costumer Service:+55 (51) 3336.7134

Restricted use to hospitals and specialized clinics.

This product requires a doctor's prescription to purchase

Code 003354