

DTPA

RPH PHARMA

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 E CLÍNICAS ESPECIALIZADAS FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável.

Caixa 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 DTPA.

O conteúdo de cada frasco deve ser reconstituído com solução injetável de Pertecnetato de Sódio (Na^{99m}Tc) 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 (Na^{99m}Tc), 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 extrarenais. 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 cisternocintilografia 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 Özüiker 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.
ÖZÜIKER, F. Medical Oncology, 2011.

3. CARACTERÍSTICAS 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 do soro. 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 excipientes.

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. No período de lactação, o tecnécio-99m (99mTc) é excretado pelo leite. O aleitamento deve ser suspenso por pelo menos 24 horas após a administração do radiofármaco, e o leite produzido durante esse período deve ser eliminado. Evitar o contato próximo entre a mãe e o bebê durante as 24 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 (Na^{99m}Tc), 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. A preparação deve ser formulada dentro de 8 horas antes da sua utilização clínica. 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 não deve ser utilizada se estiver turva. A qualidade da imagem pode ser adversamente afetada pela obesidade do paciente, idade avançada, e insuficiência renal.

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, tetraciclina, 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-^{99m}TcO₄), sem a presença de ar, quando adicionada ao frasco de DTPA, 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).

8.1. INSTRUÇÕES DE PREPARO E CONSERVAÇÃO APÓS COMPLEXAÇÃO

- Usar normas de assepsia e precauções para evitar exposição à radiação.
- Retirar o reagente liofilizado 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 DTPA, 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 cisternocintilografia, 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 (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.

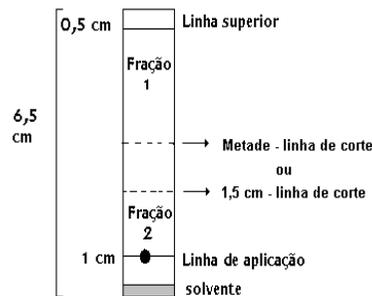


Figura 1 – Corte das placas cromatográficas

PLACA 1: % 99mTcO₄⁻:

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

PLACA 2: % 99mTcO₂:

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

A pureza radioquímica deve ser $\geq 90\%$.

100 – (impureza placa 1 + impureza placa 2) = $\geq 90\%$

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

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

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).

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

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.

*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 DTPA (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 radionúclideo resultante da interposição de várias espessuras de chumbo está descrita na tabela 5.

ESPESSURA DA BLINDAGEM DE CHUMBO (Pb) cm	COEFICIENTE DE ATENUAÇÃO
0,017	0,5
0,08	0,1
0,15	0,01
0,25	0,001
0,33	0,0001

Tabela 5 - Atenuação da radiação através da blindagem de chumbo.

O Molibdênio 99Mo decai para tecnécio 99mTc com uma meia-vida de 2,75 dias. As características físicas de decaimento de molibdênio 99Mo são tais que apenas 86,8% dos núcleos de molibdênio 99Mo em decaimento formam

tecnécio 99mTc. As eluições do gerador podem ser feitas a qualquer momento, mas a quantidade de tecnécio 99mTc disponível dependerá do intervalo de tempo desde a última eluição. Depois de seis horas, aproximadamente 47% do máximo de tecnécio 99mTc está disponível. Noventa e cinco por cento é atingida após 24 horas. Para corrigir para o decaimento físico de cada um dos radionuclídeos, as frações que permanecem em intervalos de tempo selecionados são mostradas na Tabela 6.

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

Tabela 6 - Decaimento físico; meia-vida do tecnécio-99m (99mTc): 6,02 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer efeitos indesejáveis após a administração do radiofármaco.

As reações são consideradas muito raras.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Quando administrada uma superdose de radiação com DTPA (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.XXXX.XXXX

Farmacêutico Responsável: Guilherme Oliveira Petersen

CRF-RS: 13752

GRUPORPH

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 e clínicas especializadas.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).



Papel