

**10 mg de ácido medrônico componente não radioativo para preparação do medronato 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 medronato 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 medrônico               | 10,0 mg    |
| Ácido paraminobenzóico        | 2,0 mg     |
| Cloreto estanoso di-hidratado | 1,2 mg     |

**Tabela 1** – Composição dos frascos do kit RPHOSTEO.

O conteúdo de cada frasco deve ser reconstituído com solução injetável de Pertecnetato de Sódio (Na<sup>99m</sup>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<sup>99m</sup>Tc), o radiofarmaco medronato de sódio (99mTc) obtido pode ser usado como um agente de imagem óssea para delinear áreas de osteogênese alterada. O uso pediátrico deve ser considerado cuidadosamente, considerando a necessidade clínica e a relação risco/benefício nos pacientes desse grupo.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Testes *in vitro* e em roedores sugerem que o medronato de sódio (99mTc) se acumula nos ossos por adsorção e incorporação à estrutura da hidroxiapatita. Estudos clínicos demonstraram que a cintilografia com medronato de sódio (99mTc) possui alta sensibilidade (86%) e alta especificidade (81,4%) para avaliação de metástases ósseas. A sensibilidade da cintilografia óssea depende da intensidade da atividade osteoblástica, o que significa que, no caso dessas lesões, um rastreamento ósseo pode revelar áreas de intensa captação

precocemente, quando comparado às técnicas radiológicas tradicionais. A eficácia e segurança para uso pediátrico não foram estabelecidas.

Referências bibliográficas:

BOMBARDIERI, E. European Association of Nuclear Medicine 2003.  
HEGLLI, et. al. European Journal of Nuclear Medicine, 1988.  
CHOPRA, A. National Center for Biotechnology Information, 2009.  
YANG, et. al. European Society of Radiology. 2011.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Após a administração intravenosa, o medronato de sódio (99mTc) é rapidamente extraído da circulação, deslocando-se para a superfície dos ossos, pela absorção dos cristais de hidroxiapatita. A captação nos ossos começa praticamente de imediato e progride rapidamente. Trinta minutos após a injeção, 10% da dose inicial ainda se encontra presente no sangue total. Na primeira hora, cerca de 5% da dose se encontra na circulação, valor que cai para 3% na segunda hora, para 1,5% na terceira hora e para cerca de 1% na quarta hora após administração. A excreção do radiofarmaco dá-se por via renal. Cerca de 30% da atividade administrada é removida durante a primeira hora, 48% no espaço de duas horas e 60% em 6 horas. A meia-vida biológica do medronato de sódio (99mTc) é de 26 horas.

Fosfonatos complexados com tecnécio-99-metaestável também podem ser acumulados em infarto do miocárdio devido à absorção do fosfato de cálcio amorfo ou pela complexação de proteínas desnaturadas e outras macromoléculas. Após três horas da injeção do radiofarmaco, a atividade total na circulação sanguínea é  $3,22 \pm 0,269\%$ . A eliminação dos fosfatos complexados com tecnécio-99-metaestável (99mTc) é feita através dos rins.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao medronato 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 radiofarmaco 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 radiofarmaco, 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 radiofarmaco. Aproximadamente 1,5-3% do medronato de sódio (99mTc) é excretado no leite.

Cerca de 1% das cintilografias ósseas pode apresentar captação intestinal em determinado grau, sem que esta seja resultante da marcação. O mecanismo de absorção intestinal ainda não está claro em alguns dos pacientes (Nucl. Med. Commun. 2006 Nov; 27(11):877-85).

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<sup>99m</sup>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 radiofarmaco medronato 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.

Reações anafiláticas/anafilactóides fatais podem ocorrer com o uso do medronato de sódio (99mTc). As manifestações incluem: choque, hipotensão, perda de consciência, dispnéia, cianose, sibilos, erupção cutânea generalizada e prurido. Equipamentos avançado de suporte de vida e pessoal treinado devem estar prontamente disponíveis.

Esta classe de compostos é conhecida por formar complexos com cátions como o cálcio. Um cuidado especial deve ser usado com pacientes que têm ou que podem estar predispostos a hipocalcemia (isto é, alcalose).

Para minimizar a dose de radiação absorvida pela bexiga, o paciente deve ser instruído a ingerir grandes quantidades de água, capaz de garantir a micção imediatamente antes da realização do exame, bem como nas 24 horas posteriores à realização do exame.

A injeção com medronato de sódio (99mTc) não contém conservantes bacteriostáticos. A preparação deve ser formulada dentro de 10 horas antes da sua utilização clínica. Resultados de imagiologia favoráveis são obtidos de 1 a 4 horas após a administração. A injeção com medronato de sódio (99mTc) deve ser descartada 10 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 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 radiofarmacos usados em estudos ósseos. O medronato de sódio (99mTc) interage direta ou indiretamente com compostos contendo ferro, anfotericina B, gentamicina, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, antiácidos contendo alumínio, bifosfonatos, dextranos, vitamina D3, metotrexato, diatrizola sódica, gluconato de cálcio, heparina, meperidina, estrogênio e corticosteroides, 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 2°C a 8°C), ao abrigo da luz. A solução estéril e apirogênica de pertecnetato de sódio (Na-<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>), sem a presença de ar, quando adicionada ao frasco de RPHOSTEO, produz uma marcação rápida que permanece estável *in vitro* durante um período de 10 horas. Após complexação com tecnécio-99m (99mTc), conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo da luz, por até 10 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 óssea é de 300-740 MBq (8-20 mCi) para pacientes adultos. Para pacientes adultos acentuadamente obesos, a atividade administrada pode ser aumentada para 11-13 MBq/kg (300-350 µCi/kg). 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.

### 8.1. INSTRUÇÕES DE PREPARO E CONSERVAÇÃO APÓS COMPLEXAÇÃO

- Usar normas de assepsia e precauções para evitar/reduzir 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 3 a 5 mL de solução estéril, apirogênica e sem oxidantes de  $^{99m}\text{TcO}_4$ , (se necessário, completar o volume com NaCl 0,9%) com atividade máxima de 12.950 MBq (350 mCi) ao frasco de RPHOSTEO, de forma asséptica.
- Sem remover a agulha, aspirar um volume igual de ar para manter a pressão atmosférica dentro do frasco.
- Colocar tampa de chumbo na blindagem.
- Agitar o frasco suavemente por inversão, por 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 duas placas 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 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, o que 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 pureza radioquímica conforme as fórmulas abaixo. Analisar os resultados da eficiência de marcação conforme a tabela 2.

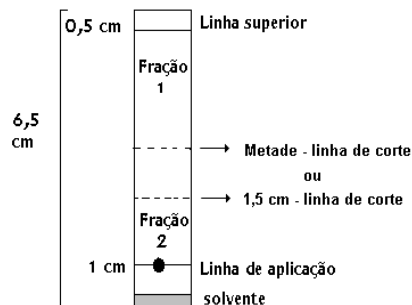


Figura 1 - Corte das placas cromatográficas

PLACA 1: %  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ :

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

PLACA 2: %  $^{99m}\text{TcO}_2$ :

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

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

$$100 - (\text{impureza placa 1} + \text{impureza placa 2}) \geq 90\%$$

| ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DO RPHOSTEO ( $^{99m}\text{Tc}$ ) |            |  |  |
|--|------------|--|--|
| Sistema Cromatográfico                                   |            | Espécies de ( $^{99m}\text{Tc}$ )                      |  |
| Fase estacionária  | Fase móvel | Origem   | Fronte   |
| PLACA 1  | Acetona    | RPHOSTEO ( $^{99m}\text{Tc}$ )<br>$^{99m}\text{TcO}_2$ | $^{99m}\text{TcO}_4^-$                                   |
| PLACA 2  | NaCl 0,9%  | $^{99m}\text{TcO}_2$                                   | RPHOSTEO ( $^{99m}\text{Tc}$ )<br>$^{99m}\text{TcO}_4^-$ |

Tabela 2 – Sistemas cromatográficos para controle radioquímico do RPHOSTEO ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

### 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 RPHOSTEO ( $^{99m}\text{Tc}$ ) deve ser entre 4,0 – 7,8.

### 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 ( $^{99m}\text{Tc}$ ) tem propriedades físicas ideais para estudo de imagens cintilográficas.

O  $^{99m}\text{Tc}$  decai através de transição isomérica a tecnécio-99 ( $^{99}\text{Tc}$ ). 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.

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.

Estas estimativas foram feitas levando-se em conta o tempo de 4,8 horas após a administração do traçador. As doses de radiação para a bexiga, ovários e testículos dependem da frequência da micção.

| ESTIMATIVA DE DOSE DE RADIAÇÃO ABSORVIDA |                  |                 |                  |
|--|------------------|-----------------|------------------|
| Órgão                                    | Adulto (mGy/MBq) | Órgão           | Adulto (mGy/MBq) |
| Glândulas supra-renais                   | 0,0019           | Pulmões         | 0,0013           |
| Parede da bexiga                         | 0,05             | Ovários         | 0,0035           |
| Superfície óssea                         | 0,063            | Pâncreas        | 0,0016           |
| Mama                                     | 0,00088          | Medula vermelha | 0,0096           |
| Parede do estômago                       | 0,0012           | Baço            | 0,0014           |
| Intestino delgado                        | 0,0023           | Testículos      | 0,0024           |
| Intestino grosso                         | 0,0038           | Tireoide        | 0,001            |
| Rins                                     | 0,0073           | Útero           | 0,0061           |
| Fígado                                   | 0,0013           | Outros tecidos  | 0,0019           |
| Dose efetiva (mSv/MBq)                   |                  | 0,008 mSv/MBq   |                  |

Tabela 4 – Dosimetria para administração do RPHOSTEO ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Os dados relativos à dosimetria foram retirados da publicação 53 do ICRP (Comissão Internacional de Proteção Radiológica) para fosfonatos.

### 8.7. RADIAÇÃO EXTERNA

A constante específica de radiação gama para o tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 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 ( $\leq 1/10.000$ ): coceira generalizada, tontura, enxaqueca, náuseas e vômitos, letargia, mialgia, artralgia, sensação ardente na garganta durante as primeiras três horas após administração.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Quando administrada uma superdose de radiação com RPHOSTEO (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 1.7359.0001.001-3

Farmacêutico Responsável: Guilherme Oliveira Petersen

CRF-RS: 13752

# GRUPORPH

MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO LTDA.

Avenida Ipiranga, 6681 – Prédio 93 – Sala 101

TECNO PUC – 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 (08/Outubro/2018).**



Papel