

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Para

Technescan Sestamibi, conjunto para preparações radiofarmacêuticas.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Technescan Sestamibi

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 1 mg [Tetrakis(2-metoxi-2-metilpropil-1 isocianeto) cobre (I)] tetrafluoroborato.

O radionuclídeo não faz parte do conjunto.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Conjunto para preparações radiofarmacêuticas.

Pélete ou pó branco ou quase branco.

Para ser reconstituído com pertecnetato (99mTc) de sódio solução injetável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. É indicado para adultos. Para a população pediátrica, ver secção 4.2.

Após radiomarcagem com solução de pertecnetato (99mTc) de sódio, a solução de tecnécio (99mTc) sestamibi obtida é indicada para:

Cintigrafia de perfusão do miocárdio para a deteção e localização de doença arterial coronária (angina de peito e enfarte do miocárdio)

Avaliação da função ventricular global

Técnica de primeira passagem para determinação da fração de ejeção e/ou SPECT com gating por ECG para avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda, volumes e movimento regional da parede.

Cintimamografia para deteção de suspeita de cancro da mama quando a mamografia é equívoca, inadequada ou indeterminada.

Localização de tecido paratiroideu hiperfuncionante em doentes com doença recorrente ou persistente, tanto no hiperparatiroidismo primário e secundário, e em doentes com hiperparatiroidismo primário programados para cirurgia inicial das glândulas paratiroideias.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e população idosa

A posologia pode variar conforme as características da câmara gama e as modalidades de reconstrução. A injeção de atividades superiores aos NRD locais (níveis de referência para diagnóstico) deverá ser justificada.

O intervalo de atividades recomendado para administração intravenosa a um doente adulto de peso médio (70 kg) é para:

Diagnóstico de perfusão coronária diminuída e de enfarte do miocárdio

400 – 900 MBq

O intervalo de atividades recomendado para o diagnóstico da doença cardíaca isquémica de acordo com a orientação europeia para procedimentos é

– Protocolo de dois dias: 600 – 900 MBq/estudo

– Protocolo de um dia: 400 – 500 MBq para a primeira injeção, três vezes mais para a segunda injeção.

Não se deve administrar uma dose superior a um total de 2.000 MBq durante um protocolo de um dia e a um total de 1.800 MBq durante um protocolo de dois dias. Durante o protocolo de um dia, as duas injeções (em esforço e em repouso) devem ser administradas com um intervalo mínimo de duas horas, mas podem ser efetuadas independentemente da ordem. Depois da injeção em esforço, deve encorajar-se o exercício durante mais um minuto (se possível).

Para o diagnóstico de enfarte do miocárdio é geralmente suficiente uma injeção em repouso.

Para o diagnóstico de doença cardíaca isquémica são necessárias duas injeções (em esforço e em repouso) para diferenciar entre a captação miocárdica com diminuição transitória e a captação miocárdica com diminuição persistente.

Avaliação da função ventricular global:

600 – 800 MBq injetado sob a forma de um bólus.

Cintimamografia

700 - 1000 MBq injetado sob a forma de um bólus geralmente no braço oposto ao da lesão.

Localização de tecido paratiroideu hiperfuncional

200 – 700 MBq injetado sob a forma de um bólus. A atividade típica situa-se entre 500 – 700 MBq. A posologia pode variar conforme as características da câmara gama e as modalidades de reconstrução.

A injeção de atividades superiores aos níveis de referência para diagnóstico (NRD) locais deverá ser justificada.

Compromisso renal

É necessário haver uma consideração cuidadosa da atividade a ser administrada dado ser possível haver um aumento da exposição a radiação nestes doentes.

Compromisso hepático

Em geral, a seleção da atividade em doentes com uma função hepática diminuída deve ser cuidadosa, começando geralmente na extremidade inferior do intervalo de dose.

População pediátrica

A utilização em crianças e em adolescentes tem de ser cuidadosamente considerada com base nas suas necessidades clínicas e após avaliação da relação benefício- risco neste grupo de doentes. As atividades que serão administradas a crianças e adolescentes podem ser calculadas de acordo com as recomendações do cartão de posologia pediátrica da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM - European Association of Nuclear Medicine); a atividade a ser administrada a crianças e a adolescentes pode ser calculada multiplicando uma atividade inicial (para fins de cálculo) pelos múltiplos dependentes do peso apresentados na tabela abaixo.

$$A[\text{MBq}] \text{ Administrada} = \text{Atividade inicial} \times \text{Múltiplo}$$

A atividade inicial é de 63 MBq como agente de pesquisa de cancro. Para a imagiologia cardíaca, as atividades iniciais mínimas e máximas são de 42 e 63 MBq, respetivamente, para o protocolo de dois dias para o exame cardíaco, tanto em repouso como em esforço. No caso do protocolo de um dia para a imagiologia cardíaca, a atividade inicial é de 28 MBq em repouso e 84 MBq em esforço. A atividade mínima para qualquer estudo de imagiologia é de 80 MBq.

Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Modo de administração

Via intravenosa.

Dado o potencial para lesão tecidual, a injeção extravasal deste produto radioativo deve ser estritamente evitada.

Para uso em multidoses.

Precauções a tomar antes do manuseamento ou administração do medicamento

Este medicamento deve ser reconstituído antes da administração ao doente. Para obter as instruções sobre reconstituição e controlo da pureza radioquímica do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

Aquisição de imagem

Imagem Cardíaca

O exame imagiológico deverá começar decorridos aproximadamente 30 - 60 minutos após a injeção para permitir a depuração hepatobiliar. Pode ser necessário um atraso maior para imagens obtidas em repouso e para imagens em esforço com vasodilatadores isolados devido ao risco de uma atividade subdiafragmática mais elevada de tecnécio (^{99m}Tc). Não existe qualquer evidência de alterações significativas na concentração ou redistribuição do marcador no miocárdico, sendo portanto possível obter imagens até 6 horas após a injeção. O exame pode ser efetuado num protocolo de um dia ou de dois dias.

Deve realizar-se de preferência a imagiologia tomográfica (SPECT) com ou sem gating (ativação da abertura e encerramento do canal) por ECG.

Cintimamografia

A melhor altura para iniciar a imagiologia mamária é 5 a 10 minutos após a injeção com a doente posicionada em decúbito ventral com a mama livremente pendente.

O produto é administrado numa veia do braço contralateral à mama com suspeita de anomalia. Se a doença for bilateral, a injeção é idealmente administrada numa veia dorsal do pé.

Câmara gama convencional

Em seguida, a doente deve ser reposicionada de modo a que a mama contralateral fique pendente, devendo obter-se uma imagem lateral da mesma. Pode então obter-se uma imagem anterior com a doente em decúbito dorsal e os braços por trás da cabeça.

Detetor dedicado a imagiologia da mama

No caso de se utilizar um detetor dedicado a imagiologia da mama, deve seguir-se um protocolo relevante específico para o aparelho, de modo a obter-se o melhor desempenho possível em termos de imagiologia.

Imagiologia da paratiroide

A aquisição de imagiologia da paratiroide depende do protocolo escolhido. Os estudos mais utilizados consistem nas técnicas de subtração e/ou de fase dupla, as quais podem ser efetuadas em conjunto.

No caso da técnica de subtração, pode utilizar-se tanto o iodeto de sódio (^{123}I) como o pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) para a imagiologia da glândula tiroide, já que estes radiofármacos são captados pelo tecido tiroideu funcional. Esta imagem é subtraída à imagem do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi e o tecido paratiroideu patológico hiperfuncional permanece visível após a subtração. Quando se utiliza o iodeto de sódio (^{123}I), são administrados 10 a 20 MBq por via oral. Quatro horas após a administração, podem obter-se imagens do pescoço e do tórax. Após a aquisição de imagens com iodeto de sódio (^{123}I), injetam-se 200 a 700 MBq de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi e as imagens são adquiridas 10 minutos após a injeção em aquisição dupla com 2 picos de energia gama (140 keV para o tecnécio (^{99m}Tc) e 159 keV para o iodo (^{123}I)). Quando se utiliza o pertecnetato de sódio (^{99m}Tc), são injetados 40 a

150 MBq e são adquiridas imagens do pescoço e do tórax 30 minutos mais tarde. Depois são injetados 200 a 700 MBq de tecnécio (99mTc) sestamibi e é adquirida uma segunda aquisição de imagens 10 minutos mais tarde.

Se for utilizada uma técnica de fase dupla, são injetados 400 a 700 MBq de tecnécio (99mTc) sestamibi e as primeiras imagens do pescoço e do mediastino são obtidas 10 minutos depois. Após um período de eliminação de 1 a 2 horas, efetua-se novamente a imagiologia do pescoço e do mediastino.

As imagens planares podem ser complementadas por uma SPECT ou uma SPECT/CT efetuadas precocemente ou mais tardiamente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Em exames cintográficos do miocárdio em condições de esforço, devem considerar-se as contraindicações gerais associadas à indução de esforço ergométrico ou farmacológico.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Potencial para hipersensibilidade ou reações anafiláticas

Se ocorrer hipersensibilidade ou reações anafiláticas, a administração do medicamento deve ser imediatamente descontinuada e, se necessário, deve iniciar-se tratamento intravenoso. Para permitir a ação imediata em emergências, devem estar imediatamente disponíveis os medicamentos e equipamento necessários, tais como tubo endotraqueal e ventilador.

Justificação individual do benefício/risco

A exposição à radiação deve ser justificável para cada doente com base no benefício provável. A atividade administrada deve ser, em todos os casos, tão baixa quanto razoavelmente atingível de modo a obter a informação de diagnóstico necessária.

Compromisso renal ou hepático

É necessário considerar-se cuidadosamente a razão benefício-risco nestes doentes dado ser possível ocorrer um aumento da exposição à radiação (ver secção 4.2).

População pediátrica

Para obter informação sobre a utilização na população pediátrica, ver secção 4.2. É necessário ter-se uma consideração cuidadosa da indicação, já que a dose eficaz por MBq é superior à dos adultos (ver secção 11).

Preparação do doente

O doente deve estar bem hidratado antes do início do exame e deve ser aconselhado a urinar o mais frequentemente possível durante as primeiras horas após o exame, de modo a reduzir a radiação.

Imagiologia cardíaca

Se possível, os doentes devem jejuar durante, pelo menos, quatro horas antes do estudo. Recomenda-se que, antes da imagiologia, os doentes comam uma refeição

ligeira com gordura ou bebam um ou dois copos de leite após cada injeção. Assim promove-se a depuração hepatobiliar rápida do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi que resulta numa menor atividade hepática na imagem.

Interpretação das imagens de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi

Interpretação da cintimamografia

É possível que lesões mamárias com menos de 1 cm de diâmetro não sejam todas detetadas com cintimamografia dado que a sensibilidade de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi para a deteção destas lesões é baixa. Um exame negativo não exclui cancro da mama especialmente neste tipo de lesão tão pequena.

Após o procedimento

Deve restringir-se o contacto próximo com bebés e grávidas durante as primeiras 24 horas após a injeção.

Advertências específicas

Em exames cintigráficos do miocárdio em condições de esforço, devem considerar-se as contraindicações e precauções gerais associadas à indução de esforço ergométrico ou farmacológico.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Para precauções em relação aos riscos ambientais, ver secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos Cardiacos

Os medicamentos que afetam a função miocárdica e/ou o fluxo sanguíneo podem causar resultados falsos negativos no diagnóstico de doença arterial coronária. Em particular, os bloqueadores beta e os antagonistas do cálcio reduzem o consumo de oxigénio e, portanto, afetam também a perfusão, e os bloqueadores beta inibem o aumento da frequência cardíaca e a pressão arterial em condições de esforço. Por este motivo, deve ter-se em consideração a medicação concomitante durante a interpretação dos resultados do exame cintigráfico. Devem seguir-se as recomendações das diretrizes sobre testes ergométricos e farmacológicos sob esforço aplicáveis.

Inibidores da bomba de protões

A utilização de inibidores da bomba de protões demonstrou estar significativamente associada à captação pela parede gástrica. A sua proximidade à parede inferior do miocárdio pode levar a resultados falsos-negativos ou falsos-positivos e portanto, a um diagnóstico impreciso. Recomenda-se um período de retirada de pelo menos 3 dias.

Produtos Iodados

Quando se utiliza a técnica de subtração para imagiologia do tecido paratiroideu hiperfuncional, é provável que a utilização recente de meios de contraste radiológicos contendo iodo, medicamentos utilizados para tratar o hiper ou o hipotiroidismo ou outros medicamentos possa diminuir a qualidade da imagiologia da tireoide, chegando mesmo a tornar a subtração impossível. Para obter uma lista completa dos

medicamentos com interações consulte os RCMs do iodeto de sódio (^{123}I) ou do pertecnetato de sódio (^{99}Tc).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Gravidez e aleitamento

Fertilidade

Não foram efetuados estudos de fertilidade.

Mulheres com o potencial de engravidar

Quando se tenciona administrar radiofármacos a uma mulher com potencial para engravidar é importante determinar se ela está grávida ou não. Qualquer mulher com falha na menstruação deve-se presumir grávida, até prova em contrário. Em caso de dúvida de uma potencial gravidez (se houve omissão de um período menstrual, se o período for muito irregular, etc.), devem ser oferecidas à doente técnicas alternativas que não utilizam radiação ionizante (se as houver).

Gravidez

Os procedimentos com radionuclídeos efetuados em mulheres grávidas também envolvem uma dose de radiação para o feto. Portanto, só os exames essenciais devem ser realizados durante a gravidez, quando o benefício provável excede indiscutivelmente o risco a que ficam sujeitos a mãe e o feto.

Amamentação

Antes de se administrarem radiofármacos a uma mãe que está a amamentar, deve ter-se em consideração a possibilidade de se adiar a administração do radionuclídeo até a mãe deixar de amamentar, e qual a melhor escolha de radiofármaco, tendo em conta a atividade excretada no leite materno. No caso de se considerar que a administração é necessária, a amamentação deve ser interrompida durante 24 horas e o leite extraído deve ser eliminado.

O contacto íntimo com os bebés deve ser limitado durante as primeiras 24 horas após a injeção.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Technescan Sestamibi sobre a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela seguinte indica como as frequências são expressas nesta secção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sistema imunitário:

Raros: Reações de hipersensibilidade graves tais como dispneia, hipotensão, bradicardia, astenia e vômitos (geralmente no período de duas horas após administração), angioedema. Outras reações de hipersensibilidade (reações alérgicas na pele e mucosa com exantema (prurido, urticária, edema), vasodilatação).

Muito raros: Outras reações de hipersensibilidade foram descritas em doentes com predisposição.

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: Cefaleias

Raros: Convulsões (pouco após a administração), síncope.

Cardiopatias:

Pouco frequentes: Dor torácica/angina de peito, ECG anormal.

Raros: Arritmia.

Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes: Náuseas

Raros: Dor abdominal.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raros: Reações locais no local de injeção, hipoestesia e parestesia, rubores.

Desconhecido: Eritema multiforme.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: Pode observar-se, imediatamente após a injeção, ocorrência de um sabor metálico ou amargo, parcialmente associado a boca seca e a uma alteração do sentido do cheiro.

Raros: Febre, fadiga, tonturas, dor transitória de tipo artrítica, dispepsia.

Outras patologias

A exposição à radiação ionizante está relacionada com a indução de cancro e um potencial para o desenvolvimento de defeitos hereditários. Uma vez que a dose eficaz é de 16,4 mSv quando se administra uma atividade máxima recomendada de 2.000 MBq (500 MBq em repouso e 1.500 MBq em esforço) para um protocolo de 1 dia, é de se esperar que estas reações adversas ocorram com uma baixa probabilidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

No caso de administração de uma sobredosagem de radiação com tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi, a dose absorvida pelo doente deve ser diminuída sempre que possível aumentando a eliminação do radionuclídeo do organismo através de micção e defecação frequentes. Pode ser útil estimar a dose eficaz que foi aplicada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 19.5.8 — Meios de diagnóstico. Preparações radiofarmacêuticas (radiofármacos). Radiofármacos de tecnécio, código ATC: V09GA01.

Efeitos farmacodinâmicos

O tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi em solução não parece ter qualquer atividade farmacodinâmica nas concentrações químicas utilizadas para exames de diagnóstico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após reconstituição com pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio, forma-se o seguinte complexo tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi:
[^{99m}Tc (MIBI) 6] $^{+}$ Onde: MIBI corresponde a 2-metoxi-isobutilisonitrilo

Biodistribuição

Tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi do sangue distribui-se rapidamente pelos tecidos: 5 minutos após a injeção apenas cerca de 8% da dose injetada permanece no sangue. Na distribuição fisiológica, é possível observar-se uma concentração evidente de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi in vivo em vários órgãos. Em particular, é evidente uma captação normal de marcador nas glândulas salivares, tiroide, miocárdio, fígado, vesícula biliar, intestino delgado e grosso, rins, bexiga, plexo coroide e músculos esqueléticos, ocasionalmente, nos mamilos. É normal uma captação homogénea ligeira nas mamas ou axilas.

Cintigrafia de perfusão miocárdica

O tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi é um complexo catiónico que se difunde passivamente através dos capilares e da membrana celular. Localiza-se nas células ao nível das mitocôndrias, onde é retido e a retenção baseia-se em mitocôndrias intactas, refletindo miócitos viáveis. Após injeção intravenosa, distribui-se no miocárdio de acordo com a perfusão e viabilidade do miocárdio. A captação miocárdica que depende do fluxo coronário corresponde a 1,5% da dose injetada em esforço e a 1,2% da dose injetada em repouso. Contudo, as células com lesão irreversível não captam tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi. O nível de extração miocárdica é diminuído por hipoxia. Tem muito pouca

redistribuição e, portanto, são necessárias injeções separadas para estudos de esforço e em repouso.

Cintimamografia

A captação de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi pelos tecidos depende primariamente da vascularização, a qual geralmente aumenta no tecido tumoral. O tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi acumula-se em várias neoplasias e, de forma mais marcante, nas mitocôndrias. A sua captação está relacionada com um aumento do metabolismo dependente de energia e com a proliferação celular. A sua acumulação celular é reduzida quando há uma sobre-expressão de proteínas de resistência a múltiplos fármacos.

Imagiologia paratiroideia de tecido hiperfuncional

O tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi localiza-se tanto no tecido paratiroideu como no tecido tiroideu funcional, mas é geralmente eliminado do tecido tiroideu normal mais rapidamente do que do tecido paratiroideu anormal.

Eliminação

A eliminação do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi ocorre principalmente através dos rins e do sistema hepatobiliar. A atividade do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi proveniente da vesícula biliar aparece no intestino uma hora após a injeção. Cerca de 27% da dose injetada é depurada através de eliminação renal após 24 horas e aproximadamente 33% da dose injetada é depurada através das fezes em 48 horas. A farmacocinética em doentes com compromisso renal ou hepático não foi caracterizada.

Semivida

A semivida biológica miocárdica do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi é aproximadamente de 7 horas em repouso e em esforço. A semivida efetiva (que inclui as semividas biológica e física) é aproximadamente de 3 horas para o coração e, aproximadamente, 30 minutos para o fígado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade intravenosa aguda em ratinhos, ratos e cães, a dose mais baixa do conjunto de Sestamibi reconstituído que resultou em mortes foi de 7 mg/kg (expresso sob a forma do teor em $\text{Cu (MIBI)}_4 \text{BF}_4$) em ratos fêmea. Esta dose corresponde a 500 vezes a dose humana máxima (DHM) de 0,014 mg/kg para adultos (70 kg). Nem os ratos nem os cães apresentaram efeitos relacionados com o tratamento nas doses do conjunto de Sestamibi reconstituído respetivamente de 0,42 mg/kg (30 vezes a DHM) e de 0,07 mg/kg (5 vezes a DHM), durante 28 dias. Na administração de doses repetidas, os primeiros sintomas de toxicidade manifestaram-se durante a administração de 150 vezes a dose diária durante 28 dias.

A administração com extravasamento em animais indicou inflamação aguda com edema e hemorragias no local injetado.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva.

$\text{Cu (MIBI)}_4 \text{BF}_4$ não revelou atividade genotóxica nos testes de Ames, de CHO/HPRT e de troca de cromatídeos irmãos. Em concentrações citotóxicas, observou-se um aumento da aberração cromossómica no ensaio de linfócitos humanos in vitro. Não se

observou atividade genotóxica no ensaio do micronúcleo de ratinho in vivo na dose de 9 mg/kg.

Não se realizaram estudos para avaliar o potencial carcinogénico do conjunto do radiofármaco.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Estanho, cloreto di-hidratado
Cisteína, cloridrato mono-hidratado
Citrato de sódio
Manitol
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 12.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após radiomarcção: 10 horas. Não conservar acima de 25°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação após radiomarcção do medicamento, ver secção 6.3.

A conservação de radiofármacos deve estar em conformidade com a regulamentação nacional para materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro multidoso de 10 ml, de vidro de borossilicato tipo I (Ph. Eur.) selados com uma rolha de borracha de clorobutilo.

Tamanho da embalagem:

5 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Advertências gerais

Os radiofármacos devem ser recebidos, utilizados e administrados apenas por pessoas autorizadas em enquadramentos clínicos designados. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação estão sujeitas a regulamentos e/ou licenças apropriadas da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados pelo utilizador de forma a satisfazer simultaneamente os requisitos de segurança radioativa e os de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas apropriadas.

O conteúdo do frasco para injetáveis destina-se apenas a utilização na preparação de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi e não deve ser administrado diretamente ao doente sem ser primeiro submetido ao procedimento preparatório.

Para obter as instruções de preparação extemporânea do medicamento antes da sua administração, ver secção 12.

Se em qualquer altura, durante a preparação deste produto, a integridade do frasco para injetáveis estiver comprometida, o mesmo não deverá ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser efetuados de modo a minimizar o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos operadores. É obrigatório haver proteção adequada.

O conteúdo do conjunto antes da preparação extemporânea não é radioativo. Contudo, depois de se adicionar pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio, deve manter-se uma proteção adequada em relação à preparação final.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas que resultam de irradiação externa ou de contaminação proveniente de derrame de urina, vômitos ou quaisquer outros fluidos biológicos. Portanto, é necessário tomarem-se precauções de proteção radiológica de acordo com os regulamentos nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para materiais radioativos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten,
Holanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5147236 – 5 frascos para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de novembro de 2008
Data da última renovação: 30 de janeiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO
15 de outubro de 2020

11. DOSIMETRIA

O tecnécio (^{99m}Tc) é produzido utilizando um gerador ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) e desintegra-se com emissão de radiação gama com uma energia média de 140 keV e uma semivida de 6,02 horas em tecnécio (^{99}Tc) que, devido à sua semivida longa de $2,13 \times 10^5$ anos, pode ser considerado como quase estável.

Os dados abaixo indicados foram obtidos na publicação 80 da ICRP e são calculados de acordo com as seguintes hipóteses: após injeção intravenosa, a substância é rapidamente depurada do sangue e absorvida predominantemente nos tecidos musculares (incluindo o coração), fígado e rins e, com uma quantidade mais pequena, nas glândulas salivares e na tiroide. Quando a substância é injetada juntamente com uma prova de esforço, verifica-se um aumento considerável da captação no coração e músculos esqueléticos, havendo uma captação correspondentemente mais baixa em todos os outros órgãos e tecidos. A substância é excretada pelo fígado e pelos rins nas proporções de 75% e 25%, respetivamente.

Órgão	Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq) (Sujeito em repouso)				
	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Suprarenais	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Bexiga	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Superfícies ósseas	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cérebro	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Mama	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Vesícula biliar	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Trato gastrointestinal:					
Estômago	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Intestino delgado	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Cólon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,15
Intestino grosso superior	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Intestino grosso inferior	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Coração	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Rins	0,036	0,043	0,059	0,085	0,15
Fígado	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Pulmões	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Músculos	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Esófago	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovários	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pâncreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039

Medula vermelha	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Glândulas salivares	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Pele	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Baço	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testículos	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Timo	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Tiroide	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Útero	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Restantes órgãos	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose eficaz (mSv/MBq)	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Órgão	Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq) (Exercício)				
	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Suprarrenais	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Bexiga	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Superfícies ósseas	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cérebro	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Mama	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Vesícula biliar	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Trato gastrointestinal:					
Estômago	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Intestino delgado	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Cólon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Intestino superior	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Intestino inferior	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Coração	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Rins	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Fígado	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Pulmões	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Músculos	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Esófago	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovários	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pâncreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Medula vermelha	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Glândulas salivares	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Pele	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017

Órgão	Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq) (Exercício)				
	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Baço	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testículos	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Timo	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Tiroide	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Útero	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Restantes órgãos	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dose eficaz (mSv/MBq)	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

A dose eficaz foi calculada de acordo com uma frequência miccional de 3,5 horas em adultos.

Imagiologia cardíaca

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade máxima recomendada de 2.000 MBq de tecnécio (99mTc) sestamibi para um adulto com um peso de 70 kg é de cerca de 16,4 mSv no caso de se implementar o protocolo de um dia, com a administração de 500 MBq em repouso e 1.500 MBq em esforço.

Para esta atividade administrada de 2.000 Mbq, a dose de radiação típica para o órgão alvo coração é de 14 mGy e as doses de radiação típicas nos órgãos críticos vesícula biliar, rins e intestino grosso superior são de 69, 57 e 46,5 mGy, respetivamente.

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade máxima recomendada de 1.800 MBq (900 MBq em repouso e 900 MBq em esforço) de tecnécio (99mTc) sestamibi para o protocolo de dois dias, para um adulto com um peso de 70 kg é de cerca de 15,2 mSv.

Para esta atividade administrada de 1.800 Mbq, a dose de radiação típica para o órgão alvo coração é de 12,2 mGy e as doses de radiação típicas nos órgãos críticos vesícula biliar, rins e intestino grosso superior são de 64,8; 55,8 e 44,1 mGy, respetivamente.

Cintimamografia

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade máxima recomendada de 1.000 MBq de tecnécio (99mTc) sestamibi para um adulto com um peso de 70 kg é de cerca de 9 mSv.

Para uma atividade administrada de 1.000 Mbq, a dose de radiação típica para o órgão alvo mama é de 3,8 mGy e as doses de radiação típicas nos órgãos críticos vesícula biliar, rins e intestino grosso superior são de 39, 36 e 27 mGy, respetivamente.

Imagiologia da paratiroide

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade máxima recomendada de 700 MBq de tecnécio (99mTc) sestamibi para um adulto com um peso de 70 kg é de cerca de 6,3 mSv.

Para uma atividade administrada de 700 Mbq, a dose de radiação típica para o órgão alvo tiroide é de 3,7 mGy e as doses de radiação típicas nos órgãos críticos vesícula biliar, rins e intestino grosso superior são de 27,3; 25,2 e 18,9 mGy, respetivamente.

APROVADO EM
29-07-2021
INFARMED

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

O produto deve ser retirado do frasco para injetáveis em condições assépticas. Os frascos para injetáveis não devem ser abertos antes de se desinfetar a rolha; a solução deve ser retirada através da rolha utilizando uma seringa de dose única adaptada com uma cobertura de proteção adequada e com uma agulha estéril descartável ou utilizando um sistema de aplicação automatizado autorizado.

Se a integridade deste frasco para injetáveis estiver comprometida, o produto não deve ser utilizado.

Instruções de preparação de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi

Preparação de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi a partir do conjunto de Technescan Sestamibi é efetuada em condições assépticas de acordo com o seguinte procedimento. O aquecimento da preparação pode ser efetuado utilizando um banho-maria ou num bloco de aquecimento. Ambos os métodos são descritos a seguir:

Modo de preparação

Procedimento de ebulição:

Durante o procedimento de preparação devem usar-se luvas impermeáveis. Remova a cápsula de destacar do frasco para injetáveis do conjunto de Technescan Sestamibi e limpe o topo do fecho do frasco para injetáveis com uma compressa com álcool para desinfetar a superfície.

Coloque o frasco para injetáveis num protetor blindado contra radiações apropriado devidamente rotulado com a data, hora de preparação, volume e atividade.

Com uma seringa blindada estéril, obtenha um máximo de 11,1 GBq de solução apirogénica, estéril, sem conservantes, de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio em aproximadamente 1 a 3 ml. Não serão utilizados mais de 3 ml de solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio para a atividade máxima de 11,1 GBq.

Adicione asepticamente a solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio no frasco para injetáveis acondicionado no protetor de chumbo. Sem retirar a agulha, remova um volume igual de espaço suprajacente para manter a pressão atmosférica no frasco para injetáveis.

Agite vigorosamente, movendo rapidamente de cima para baixo cerca de 5 a 10 vezes. Remova o frasco para injetáveis do protetor de chumbo e coloque-o na vertical num banho-maria devidamente protegido e controlado, de tal modo que o frasco para injetáveis fique suspenso acima do fundo do banho-maria e ferva durante 10 minutos. O banho deve ser colocado num protetor blindado. A cronometragem dos 10 minutos começa logo que a água começa novamente a ferver. Nota: O frasco para injetáveis deve permanecer na vertical durante o passo de ebulição. Utilize um banho-maria no qual a rolha fique acima do nível da água.

Remova o frasco para injetáveis com a proteção blindada do banho-maria e deixe arrefecer durante quinze minutos.

Inspecione visualmente quanto à ausência de partículas e descoloração antes da administração.

Se necessário, pode efetuar-se a diluição com solução salina a 0,9%.

Retire o material de forma asséptica utilizando uma seringa blindada estéril. Utilize num período de dez (10) horas após a preparação.

A pureza radioquímica deve ser verificada antes da administração ao doente em conformidade com o método da radiocromatografia em camada fina (Radio-TLC) como se descreve a seguir.

Procedimento num bloco de aquecimento:

Durante o procedimento de preparação devem usar-se luvas impermeáveis. Remova a cápsula de destacar do frasco para injetáveis do conjunto de Technescan Sestamibi e limpe o topo do fecho do frasco para injetáveis com uma compressa com álcool para desinfetar a superfície.

Coloque o frasco para injetáveis num protetor blindado contra radiações apropriado, devidamente rotulado com a data, hora de preparação, volume e atividade.

Com uma seringa blindada estéril, obtenha assepticamente um máximo de 11,1 GBq de solução apirogénica, estéril, sem conservantes, de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio em aproximadamente 3 ml. Não serão utilizados mais de 3 ml de solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio para a atividade máxima de 11,1 GBq.

Adicione assepticamente a solução de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio ao frasco para injetáveis acondicionado no protetor de chumbo. Sem retirar a agulha, remova um volume igual de espaço sobrejacente para manter a pressão atmosférica no frasco para injetáveis.

Agite vigorosamente, movendo rapidamente de cima para baixo cerca de 5 a 10 vezes.

Coloque o frasco para injetáveis no bloco de aquecimento, previamente aquecido a 120°C , e incube durante 10 minutos. O bloco de aquecimento deve ser adaptado ao tamanho do frasco para injetáveis a fim de permitir uma transferência de calor correta do dispositivo de aquecimento para o conteúdo do frasco para injetáveis.

Remova o frasco para injetáveis do bloco de aquecimento e deixe arrefecer até atingir a temperatura ambiente.

Inspecione visualmente quanto à ausência de partículas e descoloração antes da administração.

Se necessário, pode efetuar-se a diluição com solução salina a 0,9%.

Retire o material de forma asséptica utilizando uma seringa blindada estéril. Utilize num período de dez (10) horas após a preparação.

A pureza radioquímica deve ser verificada antes da administração ao doente em conformidade com o método da radiocromatografia em camada fina (Radio-TLC) como se descreve a seguir.

Nota: o potencial de quebra e de contaminação significativa existe sempre que são aquecidos frascos para injetáveis que contêm material radioativo.

Controlo de qualidade

Método de Radio-TLC para a quantificação de Tecnécio (^{99m}Tc) Sestamibi

1. Materiais:

1.1 Placa de cromatografia de óxido de alumínio Baker-Flex, n.º 1 B-F, pré-cortada com as seguintes dimensões 2,5 cm x 7,5 cm.

1.2 Etanol (> 95 %)

1.3 Capintec, ou aparelho equivalente para medição da radioatividade no intervalo de 0,7 – 11,1 GBq.

1.4 Seringa de 1 ml com uma agulha de calibre 22-26.

1.5 Câmara cromatográfica pequena com tampa (é suficiente um copo graduado de 100 ml coberto com Parafilm®).

2. Procedimento

2.1 Coloque etanol suficiente na câmara cromatográfica (copo graduado) de modo a ter uma altura de solvente de 3 - 4 mm. Cubra a câmara (copo graduado) com Parafilm® e aguarde aproximadamente 10 minutos para que seja atingido o equilíbrio.

2.2 Aplique uma (1) gota de etanol a 1,5 cm da parte inferior da placa de TLC de óxido de alumínio utilizando uma seringa de 1 ml com agulha de calibre 22-26. Não permita que a mancha seque.

2.3 Aplique uma (1) gota da solução do conjunto no topo da mancha de etanol. Seque a mancha. Não aqueça!

2.4 Deixe que a frente do solvente suba até uma distância de 5,0 cm da mancha.

2.5 Corte a tira a 4,0 cm do fundo e meça a atividade de cada uma das partes no calibrador de doses.

2.6 Calcule a pureza radioquímica (%) como se segue:
 $\% (99\text{mTc}) \text{ Sestamibi} = (\text{Atividade da parte superior}) / (\text{Atividade das duas partes}) \times 100.$

2.7 A % de (99mTc) Sestamibi deve ser $\geq 94 \%$, caso contrário a preparação deve ser eliminada.

Nota: Não utilize o medicamento se a pureza radioativa for inferior a 94%.