



**DISI-TEC<sup>®</sup>**

**IPEN-CNEN**

Pó liofilizado para solução injetável

4,0 mg/mL de disofenina (maior volume de marcação)

e 6,67 mg/mL (menor volume de marcação)

---

**DISI-TEC<sup>®</sup>**  
**disofenina**  
**Componente não radioativo para preparação da**  
**disofenina (99m Tc) injetável**

---

## ATENÇÃO

**O DISI-TEC É PARA USO EXCLUSIVO EM DIAGNÓSTICO NA MEDICINA NUCLEAR**

## APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável.

4 mg/mL de disofenina (maior volume de marcação) e 6,67 mg/mL (menor volume de marcação).

Embalagem com 5 frascos-ampola contendo pó para reconstituição.

O radioisótopo não faz parte do componente não radioativo.

## ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

## USO ADULTO E PEDIÁTRICO

## COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 20,0 mg de disofenina.

Excipientes: cloreto estanoso di-hidratado, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O radiofármaco preparado a partir do DISI-TEC é indicado para **cintilografia do sistema hepatobiliar** para investigação de síndromes de dor funcional biliar em crianças e adultos; coleocistite aguda; variantes de dor no quadrante superior; vazamento de bile; hiperbilirrubinemia neonatal; avaliação da circulação biliar-entérica; avaliação de transplante hepático; avaliação de cistos no colédoco; cálculo da fração de ejeção da vesícula; avaliação funcional do fígado anterior à hepatectomia; demonstração de lobulação anômala do fígado; avaliação de refluxo enterogástrico; disfunção do esfíncter de Oddi.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos multicêntricos envolvendo centenas de pacientes foram realizados com a disofenina (99m Tc) para **cintilografia do sistema hepatobiliar** sob diversas condições.

A cintilografia hepatobiliar com disofenina (99m Tc) demonstrou ser uma técnica não-invasiva útil para avaliação de pacientes com suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi e com fibrose cística; para diagnóstico de obstrução biliar com sensibilidade e especificidade de 93-94 e 88-97 %, respectivamente; para diagnóstico de carcinoma hepatocelular, com captação por 70 % dos tumores bem diferenciados, 30 % dos tumores moderadamente diferenciados e nenhum dos tumores pouco diferenciados.

A cintilografia de vias biliares é eficaz na diferenciação de colestase intra-hepática e dano ao hepatócito, sendo que os critérios cintilográficos de captação da disofenina (99m Tc) foram eficazes na diferenciação entre dano ao hepatócito de baixo e alto grau com  $p < 0,0001$  e os critérios de excreção foram eficazes na diferenciação entre colestase de baixo e alto grau com  $p < 0,002$ .

A técnica com o radiofármaco apresenta 96 % de sensibilidade, 56 % de especificidade, 69 % de valor preditivo positivo, 93 % de valor preditivo negativo e 76,5 % de acurácia para diagnóstico de atresia biliar extra-hepática em neonatos.

### Referências bibliográficas

TULCHINSKY, M. *J Nucl Med Technol*, v. 38, n. 4, p. 210-218, 2010; FULLARTON, G. M. *Gut*, v. 29, n. 10, p. 1397-1401, 1988; CALVET, X. *J Nucl Med*, v. 29, n. 12, p. 1916-1920, 1988; KUNI, C. C. *J Nucl Med*, v. 32, n. 8, p. 1545-1547, 1991; FERRETTI-CISNEROS, M. C. *Arq Gastroenterol*, v. 32, n. 2, p. 85-90, 1995; SPIVAK, W. *J Pediatr*, v. 110, n. 6, p. 855-861, 1987; O'CONNOR, P. J. *Hepatology*, v. 23, n. 2, p. 281-287, 1996; KIM, J. S. *Eur J Nucl Med*, v. 27, n. 2, p. 170-175, 2000; KIM, J. S. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v. 29, n. 4, p. 473-479, 2002; VON MOLL, L. K. *J Nucl Med*, v. 29, n. 2, p. 259-262, 1988; JEONG, H. J. *Yonsei Med J*, v. 46, n. 3, p. 394-398, 2005; XIA, C. S. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, v. 6, n. 2, p. 204-207, 2007; JACOBS, F. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v. 32, n. 5, p. 581-588, 2005; SILINDIR, M. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 33, p. 109-117, 2008; UEDA, C. E. *Clinical Nuclear Medicine*, v. 39, p. 74-76, 2014; SINICATO, N. A. *Journal of Immunology Research*, v. 2014, p. 1-6, 2014.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

A disofenina (99m Tc) se liga fortemente às proteínas plasmáticas, minimizando o clareamento renal. O radiofármaco é transportado para dentro do hepatócito por um mecanismo aniônico de clareamento, de alta capacidade, medida por carreador. O radiofármaco é então levado para os canalículos biliares por um sistema de transporte ativo pela membrana e ao chegar aos canalículos biliares, o radiofármaco segue o fluxo da bilirrubina para a vesícula biliar, passando pelo canal cístico para o duodeno via colédoco. O fluxo relativo para cada um é determinado pela patenticidade dos ductos biliares, do tônus do esfíncter e Oddi e das pressões intraluminais. A bile é concentrada na vesícula biliar e armazenada para ser descarregada posteriormente no intestino. A vesícula se contrai e se esvazia em resposta a colecistoquinina endógena produzida e secretada pela mucosa duodenal em resposta a alimentos gordurosos ingeridos. Simultaneamente, a colecistoquinina relaxa o esfíncter de Oddi, permitindo que a bile passe para o intestino delgado.

#### Propriedades Farmacocinéticas

Dez minutos após a administração endovenosa da disofenina (99m Tc), 80 % da atividade total administrada se concentra no fígado e apenas 8 % ainda está presente na circulação após 30 minutos. A captação da disofenina (99m Tc) é facilitada por um mediador, de via aniônica orgânica não dependente de sódio, e é inibida por bilirrubina. Distribuição normal é vista no sangue, rins e no sistema hepatobiliar. A eliminação se dá predominantemente pelo glomérulo renal, com cerca de 9 % da atividade eliminada pelos rins até duas horas após a administração. O aumento da concentração sérica de bilirrubina promove um aumento da eliminação renal.

#### Toxicologia

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico ou se o disofenina (99m Tc) afeta a fertilidade em machos ou fêmeas. Há evidências de toxicidade reprodutiva e mutagenicidade em leucócitos humanos *in vitro*. O valor de DL50 em ratos após injeção intravenosa é de 7,8 mg/kg.

#### Dosimetria

A solução injetável apresenta características nucleares do radioisótopo de marcação tecnécio-99m. Decai por transição isomérica com período de semidesintegração de 6,02 horas e emissão gama de energia de 140,5 keV com abundância de 89%.

As doses de radiação absorvidas por indivíduos sadios adultos estão listadas na tabela a seguir:

Órgãos	Dose absorvida (mGy/185 MBq)
Fígado	0,19
Vesícula biliar	0,60
Cólon	1,90
Bexiga	0,46
Ovários	0,41
Testículos	0,03

Órgãos	Dose absorvida (mGy/185 MBq)
Medula Óssea	0,14
Corpo Inteiro	0,08

Dados baseados na publicação da Comissão Internacional de Proteção Radiológica- ICRP - 80 (1998)

#### Referências bibliográficas

THRALL, J. H. e IESSMAN, H. A. *Sistema hepatobiliar*. In: (Ed.). *Medicina Nuclear*. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap. 10; GALBRAITH, W. *Radiopharmaceuticals in nuclear medicine*. In: SMITH, B. T. (Ed.). *Nuclear Pharmacy*. Londres: Pharmaceutical Press, 2010. cap. 6, p.111-186. ICRP Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. In: (Ed.). *Annals of ICRP*, 28. Oxford: Pergamon Press, 1998. p.3; Dados obtidos em <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09164> - referente ao produto “Kit for the Preparation of Technetium Tc99m Disofenin” - Pharmalucence, Inc. (EUA). Consultado em 21/12/2017.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O DISI-TEC é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade a disofenina (99m Tc) ou a qualquer um de seus componentes (ver Composição).

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco:** Nenhuma informação está disponível em relação a pacientes geriátricos. A eficácia e segurança para uso pediátrico não foram estabelecidas. O uso pediátrico deve ser considerado cuidadosamente, com base nas necessidades clínicas e na avaliação da relação risco/benefício nos pacientes desse grupo. Para cálculo da atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças, recomenda-se a utilização do Dosage Card da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI). A dosagem calculada pelo Dosage Card depende da classe do radiofármaco e do peso da criança, indicando ainda a atividade mínima a ser administrada.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Este medicamento pode causar malformação ao bebê durante a gravidez.**

Amamentação deve ser interrompida quando possível por 24 horas após a administração do radiofármaco.

**Hipersensibilidade à DISI-TEC radiomarcado deve ser notificada.**

Este produto só pode ser preparado e administrado por profissionais credenciados e autorizados pelas entidades de controle nuclear e deverá ser manipulado em estabelecimentos clínicos especializados. A utilização e transferência do produto marcado e controle de rejeitos radioativos estão sujeitos aos regulamentos dos organismos oficiais competentes.

Este radiofármaco deve ser preparado de forma que seja preservada a qualidade radiofarmacêutica. Para tanto, deve-se seguir rigorosamente as instruções de preparo descritas, e observar os cuidados necessários de assepsia para preparo de produtos injetáveis.

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Derivados da merperidina e da morfina atrasam o trânsito gastrointestinal do radiofármaco, podendo acarretar a não visualização da vesícula biliar.

Infusão de quimioterápicos na artéria hepática e nutrição parenteral total podem retardar ou impedir a visualização da vesícula biliar em pacientes que não apresentam doenças na vesícula.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O reagente liofilizado DISI-TEC deve ser armazenado sob refrigeração (de 2 a 8 °C).

Após preparo, manter em temperatura ambiente (15 a 30 °C) por até 4 horas.

Este produto possui prazo de validade de 6 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não utilize o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Pó liofilizado branco. Após reconstituição origina solução límpida e incolor.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**Manipulação, armazenamento e descarte de materiais radioativos devem ser realizados em conformidade com as normas da CNEN.**

**Cuidados de conservação após a marcação:** a solução final pode ser utilizada até 4 horas após a marcação se conservada em temperatura ambiente (15 a 30 °C), e mantendo-se o lacre do frasco. Evitar a entrada de ar ao retirar as doses do frasco de marcação. Identificar o frasco com etiqueta indicando material radioativo, retirar amostra para controle de qualidade e manter ao abrigo da luz.

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A atividade recomendada de DISI-TEC para um paciente adulto de 70 kg e para crianças é apresentada na tabela a seguir. A faixa é baseada nas recomendações da Sociedade Americana de Medicina Nuclear (SNM).

Indicação do radiofármaco	Faixa de atividade recomendada	
	Adultos	Crianças (5 anos)
Cintilografia do sistema hepatobiliar	111 - 185 MBq (3 - 5 mCi)	1,8 MBq/kg

Para cálculo da atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças (AAC), recomenda-se a utilização do Dosage Card da EANMMI, que divide os radiofármacos em três classes (A, B ou C). A AAC para cada classe de radiofármaco depende da indicação requerida e pode ser calculada da utilizando a equação e as tabelas a seguir.

$AAC (MBq) = \text{Atividade de Base} \times \text{Fator Multiplicador}$

Atividade de base e atividade mínima administrada de ácido iminoacético ( $^{99m}\text{Tc}$ ), conforme indicado no Dosage Card da EANMMI.

Indicação e Classe	Atividade de Base	Atividade mínima administrada*
Cintilografia do sistema hepatobiliar – Classe B	32 MBq	110 MBq (3 mCi)

\*Os valores indicados podem ser menores, de acordo com a eficiência de contagem do equipamento utilizado.

Fator multiplicador (FM) para cálculo da atividade de disofenina ( $^{99m}\text{Tc}$ ) a ser administrada em crianças.

Peso (kg)	FM	Peso (kg)	FM	Peso (kg)	FM
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

**Informações sobre o preparo do paciente, cuidados na administração e protocolo de aquisição da imagem poderão ser obtidas nos guidelines das Sociedades de Medicina Nuclear (SBMN, EANM ou SNMMI).**

### Instruções de preparo

Devem ser respeitadas precauções usuais relacionadas à esterilidade e radioproteção.

- I. Colocar o frasco do reagente liofilizado em uma blindagem de chumbo. Aguardar que atinja a temperatura ambiente (15 a 30 °C).
- II. Diluir a solução injetável de pertecnetato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) utilizando solução de cloreto de sódio 0,9 % estéril, sem adição de conservantes.
- III. Adicionar 3 – 5 mL de solução injetável de pertecnetato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) com atividade máxima de 3700 MBq (100 mCi). Evitar a entrada de ar no frasco e eliminar as bolhas de ar da seringa antes da adição de pertecnetato de sódio (<sup>99m</sup>Tc). O frasco liofilizado é fechado a vácuo e a solução injetável de pertecnetato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) deverá fluir naturalmente para dentro do frasco. Caso contrário, indicará a presença de ar dentro do frasco, e o mesmo deverá ser inutilizado. Agitar até completa dissolução.
- IV. Após adição da solução injetável de pertecnetato de sódio (<sup>99m</sup>Tc), deixar o frasco em posição vertical à temperatura ambiente por 15 minutos.
- V. Medir o pH da solução final com o auxílio de uma fita indicadora de pH. O pH deve estar entre 4,0 e 5,0. A solução final deve ser límpida e incolor e pode ser utilizada até 4 horas após a marcação se conservada em temperatura ambiente (15 a 30 °C) e mantendo-se o lacre do frasco. Evitar a entrada de ar ao retirar as doses do frasco de marcação. Identificar o frasco com etiqueta indicando material radioativo, retirar amostra para controle de qualidade e manter ao abrigo da luz.
- VI. Realizar o controle de pureza radioquímica da marcação (vide controle de qualidade).

**Fabricante de gerador de radionuclídeo cujo eluato foi testado e considerado compatível com o produto**

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) – GERADOR-IPEN-TEC

**Controle de qualidade**

**Determinação de pureza radioquímica**

É de responsabilidade do serviço de medicina nuclear a realização do controle de qualidade do radiofármaco antes da administração ao paciente. No caso do DISI-TEC radiomarcado, realizar o controle de qualidade de acordo com as instruções abaixo.

Suporte: Fita papel Whatman 3 MM de 1,0 cm de largura x 8,0 cm de comprimento e fita de HPTLC celulose de 1,5 cm de largura x 9,5 cm de comprimento ou fita de fibra de vidro com sílica-gel ITLC-SG de 1,5 cm de largura x 17,5 cm de comprimento.

Solvente: NaCl 30 % para a fita de papel Whatman 3MM e metanol 85 % para a fita de HPTLC celulose ou a fita de ITLC-SG.

Ponto de aplicação: A amostra deve ser aplicada a 1,0 cm da base na fita de papel Whatman 3MM e a 1,5 cm da base na fita de HPTLC celulose ou na ITLC-SG.

Corte após a cromatografia: As fitas deverão ser cortadas em dois fragmentos, por meio do corte a 5,0 cm da base para as fitas de Whatman 3MM e HPTLC celulose e, em 8,0 cm da base na fita de ITLC-SG, dando origem a dois fragmentos – o primeiro, que contém o ponto de aplicação (Rf 0,0) e o segundo que contém a frente de solvente (Rf 1,0).

Fatores de retenção em cromatografia ascendente.

Espécie radioquímica	Rf	
	NaCl 30 %	metanol 85 %
disofenina ( <sup>99m</sup> Tc)	0,0	1,0
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	0,9-1,0	0,9-1,0
<sup>99m</sup> TcO <sub>2</sub>	0,0	0,0

Efetuar a leitura de cada fragmento da fita em medidor de atividade. Determinar a pureza radioquímica da seguinte forma:

- I. Calcular a porcentagem da contagem do segundo fragmento (Rf 1,0) em relação ao total na fita que estava no NaCl 30 %.
- II. Calcular a porcentagem da contagem no primeiro fragmento (Rf 0,0) em relação ao total na fita que estava no metanol 85 %.

Calcular: 100 – (Soma das % calculadas acima). Essa porcentagem é a pureza radioquímica da marcação.

É considerado adequado para utilização clínica o radiofármaco com pureza radioquímica ≥ 90 %.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Embora raras, as reações adversas à administração da disofenina (99m Tc) incluem calafrios, náuseas, vômitos, eritema multiforme e dor no local da injeção.

O uso repetitivo, por longo prazo, de substâncias radioativas pode promover alterações somáticas ou dano genético.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Não existem informações disponíveis acerca de sintomas por superdose de radiação com este radiofármaco. Caso isto ocorra, o tratamento deverá ser direcionado para a manutenção das funções vitais.

A dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida o quanto possível através do aumento da eliminação do radiofármaco pelo organismo forçando a diurese com ingestão de líquidos e aumentando-se a frequência do esvaziamento da bexiga.

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

## **11. DIZERES LEGAIS**

**MS 1.8100.0006**

### **Farmacêutica responsável:**

Dra. Elaine Bortoleti de Araújo – CRF/SP 12.527

### **REGISTRADO POR:**

Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN

Rua General Severiano, 90, Botafogo

Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22290-901

CNPJ 00.402.552/0001-26

### **Indústria Brasileira**

### **FABRICADO POR:**

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) – Centro de Radiofarmácia

Av. Prof. Lineu Prestes, 2.242, Cidade Universitária, Butantã

São Paulo, SP, Brasil, CEP 05508-000

### **SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)**

Fone: 0800 121 2030, (11) 2810-5954 e 2810-5984

e-mail: sac@ipen.br

### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 13/11/2023.**

