



ECD-TEC[®]

IPEN-CNEN

Pó liofilizado para solução injetável

0,25 mg/mL de dicloridrato de etilenodicisteína dietiléster (maior volume de marcação)
e 0,33 mg/mL (menor volume de marcação)

ECD-TEC[®]
dicloridrato de etilenodicisteína dietiléster
Componente não radioativo para preparação de
bicisato (99 mTc) injetável

ATENÇÃO

ECD-TEC É PARA USO EXCLUSIVO EM DIAGNÓSTICO NA MEDICINA NUCLEAR

APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para solução injetável.

0,25 mg/mL de dicloridrato de etilenodicisteína dietiléster (maior volume de marcação) e 0,33 mg/mL (menor volume de marcação).

Embalagem com 5 frascos-ampola contendo pó para reconstituição.

Acompanha frasco de solução tampão para radiomarcação.

O radioisótopo não faz parte do componente não radioativo.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco do liofilizado contém 1,0 mg de dicloridrato de etilenodicisteína dietiléster.

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

Cada frasco de solução tampão pH 7,5 contém: fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico monoidratado e água para injetável.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O radiofármaco preparado a partir do ECD-TEC é indicado para **cintilografia de perfusão cerebral**, para avaliação de doença vascular cerebral isquêmica, hemorrágica e do risco pré-operatório; localização e laterização pré-operatória de foco de epilepsia; avaliação da suspeita de demência, tais como doença de Alzheimer, demência de corpos de Lewy, doença de Parkinson com demência e demência fronto-temporal; avaliação de traumatismo craniano; avaliação de suspeita de inflamação cerebral; diagnóstico de morte cerebral.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cintilografia de perfusão cerebral na avaliação de doença vascular cerebral ou do risco pré-operatório:

Estudos clínicos multicêntricos envolvendo milhares de pacientes demonstraram que a cintilografia de perfusão cerebral com bicisato (99m Tc) é útil ou extremamente útil para o diagnóstico clínico de doença vascular cerebral, com especificidade e sensibilidade de 98 e 86 %, respectivamente. Além disso, a técnica diagnóstica é capaz de prever o prognóstico de pacientes após acidente vascular cerebral e o risco para desenvolvimento de doença vascular cerebral como complicação de grandes cirurgias.

Cintilografia de perfusão cerebral na avaliação de epilepsia e doenças psiquiátricas: Estudos clínicos multicêntricos demonstraram que a cintilografia de perfusão cerebral com bicisato (99m Tc) é útil na avaliação do fluxo sanguíneo cerebral de pacientes com epilepsia e outras doenças psiquiátricas, bem como das alterações desse fluxo após introdução de medicação.

Cintilografia de perfusão cerebral na avaliação de demências: Estudos clínicos multicêntricos demonstraram que a cintilografia de perfusão cerebral com bicisato (99m Tc) é útil para diagnóstico inicial e avaliação da progressão de doença de Alzheimer e diagnóstico diferencial e avaliação do fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com doença de Parkinson idiopática.

Cintilografia de perfusão cerebral na avaliação de traumatismo craniano, inflamação e morte cerebral: A cintilografia de perfusão cerebral com bicisato (^{99m}Tc) foi capaz de prever morte cerebral com sensibilidade de 82 % e especificidade de 98 %, além de diagnosticar traumatismo craniano e ser uma ferramenta útil na avaliação dos métodos terapêuticos para essa condição.

Referências bibliográficas

KAPUCU, O. L. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009; YONEKURA, Y. *Kaku Igaku*, v. 29, n. 9, p. 1113-1125, 1992; YONEKURA, Y. *Kaku Igaku*, v. 30, n. 4, p. 397-410, 1993; BRASS, L. M. *J Cereb Blood Flow Metab*, v. 14 Suppl 1, p. S91-98, 1994; NUUTINEN, J. *Nucl Med Commun*, v. 21, n. 5, p. 425-429, 2000; BARTHEL, H. *Stroke*, v. 32, n. 7, p. 1588-1597, 2001; NAKAGAWA, T. *Nucl Med Commun*, v. 26, n. 10, p. 919-923, 2005; MATSUMURA, K. *Kaku Igaku*, v. 33, n. 3, p. 223-231, 1996; LANCMAN, M. E. *Epilepsia*, v. 38, n. 4, p. 466-471, 1997; NOVAK, B. *Neuro Endocrinol Lett*, v. 26, n. 6, p. 685-689, 2005; KOGURE, D. *Kaku Igaku*, v. 36, n. 2, p. 91-101, 1999; BOSMAN, T. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v. 30, n. 1, p. 16-24, 2003; UCHIDA, Y. *Clin Nucl Med*, v. 31, n. 12, p. 764-773, 2006; BEUTHIEN-BAUMANN, B. *Nucl Med Commun*, v. 24, n. 6, p. 643-649, 2003; 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; DEUS-SILVA, L. *Frontiers in neurology*, v. 4, p. 3869238, 2013; AMORIM, B. J. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 69, p. 682-686, 2011; AMORIM, B. J. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 68, p. 153-160, 2010.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo de ação está relacionado à retenção do radiofármaco no cérebro, após metabolização do complexo lipofílico da espécie L-diéster, a complexos não lipofílicos, resultantes da hidrólise dos grupamentos éster. Desta forma, a metabolização do bicisato (^{99m}Tc) resulta na formação de produtos ácidos que são seletivamente aprisionados no cérebro.

Propriedades Farmacocinéticas

O bicisato (^{99m}Tc) é um radiofármaco lipofílico, sofrendo captação de primeira passagem pelo cérebro de 60 a 70 %. Poucos minutos após a administração, a captação atinge o equilíbrio, com pico de 5 a 6 % do total da atividade administrada, e o radiofármaco permanece no cérebro por aproximadamente duas horas. O clareamento do sangue é rápido. Uma hora após a administração, menos de 5 % da atividade permanece no sangue.

Toxicologia

Estudos de toxicidade por administração intravenosa, dose única e de múltiplas doses, realizados em roedores, cachorro e macaco não mostraram sinais de toxicidade do ingrediente ativo com doses 123 a 5882 vezes a máxima dose utilizada em seres humanos. Em coelhos, a formulação mostrou leve, porém reversível, irritação perivascular. Não foram realizados estudos em reprodução animal e estudos teratogênicos com o bicisato (^{99m}Tc). Também não foram realizados estudos de longa duração para avaliar potencial teratogênico e efeito sobre a fertilidade. Estudos *in vitro* e *in vivo* indicam que o ingrediente ativo não é genotóxico.

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 emissão gama de energia de 140,5 keV com abundância de 89 %.

As doses de radiação absorvidas pela administração intravenosa de bicisato (^{99m}Tc) por indivíduos sadios estão listadas nas tabelas a seguir:

Órgãos	Dose absorvida (mGy/MBq)
Adrenais	0,0026
Bexiga	0,049
Osso	0,0034
Cérebro	0,0049
Mama	0,00089
Vesícula Biliar	0,027
Estômago	0,0026

Órgãos	Dose absorvida (mGy/MBq)
Intestino Delgado	0,012
Cólon	0,019
Intestino grosso superior	0,021
Intestino grosso inferior	0,017
Coração	0,0016
Rins	0,011
Fígado	0,0050
Pulmões	0,0021
Músculos	0,0022
Esôfago	0,0012
Ovários	0,0075
Pâncreas	0,0030
Medula Óssea	0,0024
Pele	0,0011
Baço	0,0021
Testículos	0,0027
Timo	0,0012
Tireoide	0,0061
Útero	0,0089
Outros tecidos	0,0027
Dose efetiva (mSv/MBq)	0,0074

Dados baseados na publicação da Comissão Internacional de Proteção Radiológica- ICRP - 53 (1988).

Referências bibliográficas

Central Nervous System. In: ZIESSMAN, H. A.; O'MALLEY, J. P., *et al* (Ed.). Nuclear Medicine. 3ª. EUA:Elsevier, 2006. cap. 13, p.419-449. MURRAY, A. D. *The brain, salivary and lacrimal glands.* In: SHARP, P. F.; GEMMELL, H. G., *et al* (Ed.). *Practical Nuclear Medicine.* 3ª. Londres: Springer-Verlag, 2005. cap. 12, p.231-246. ICRP Publication 53. *Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals.* In: (Ed.). Annals of ICRP, 18. Oxford: Pergamon Press, 1987. p.1-4. INOUE, Y.; MOMOSE, T.; OHTAKE, T.; NISHIKAWA, J.; SASAKI, Y.; WARITANI, T.; INOUE, M. *Metabolism of technetium-99m-L,L-ethyl cysteinyl dimer in rat and cynomolgus monkey tissue.* J. Nucl. Med. 38(11): 1731-1736, 1997.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ECD-TEC é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao bicisato (^{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, considerando a necessidade clínica e a 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.

Faz-se necessária supervisão contínua do paciente durante o procedimento, especialmente pacientes com epilepsia e demências.

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 ao ECD-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

Interações medicamentosas do bicitato (^{99m}Tc) ocorrem com agentes quimioterápicos para tratamento do câncer, observando-se aumento da captação do radiofármaco como resultado da toxicidade cerebral da quimioterapia; corticosteroides promovem redução da captação nas lesões cerebrais; fármacos psicotrópicos promovem rápido acúmulo do radiofármaco na região da nasofaringe durante a fase arterial ou capilar da angiografia radionuclídea cerebral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O reagente liofilizado ECD-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 12 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 bicitato (^{99m}Tc) para um paciente adulto de 70 kg é apresentada na tabela a seguir. A faixa é baseada nas recomendações da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI).

Indicação do radiofármaco	Via de administração	Faixa de atividade recomendada
Cintilografia de perfusão cerebral	Intravenosa	555 – 1110 MBq (normalmente 740 MBq) 15 – 30 mCi (normalmente 20 mCi)

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.

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

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

Indicação e Classe	Atividade de base	Atividade mínima administrada*
Cintilografia de perfusão cerebral - 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 bicisato (99m 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. Adicionar no frasco do reagente liofilizado 1,0 mL de solução de cloreto de sódio 0,9 % estéril e 1,0 mL da solução tampão estéril pH 7,5 que acompanha o reagente liofilizado. Evitar a entrada de ar no frasco e eliminar as bolhas de ar das seringas antes da adição dos diluentes. O frasco liofilizado é fechado a vácuo e as soluções deverão 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.
- III. Diluir a solução injetável de pertecnetato de sódio (99m Tc) utilizando solução de cloreto de sódio 0,9% estéril, sem adição de conservantes. **Não utilizar pertecnetato de sódio (99m Tc) eluído há mais de duas horas e/ou de gerador que não tenha sido eluído nas últimas 24 horas.**
- IV. Adicionar 1 – 2 mL de solução injetável de pertecnetato de sódio (99m Tc) com atividade máxima de 3.700 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 (99m Tc).
- V. Após adição da solução injetável de pertecnetato de sódio (99m Tc), deixar o frasco em posição vertical em temperatura ambiente por 30 minutos.
- VI. Medir o pH da solução final com o auxílio de uma fita indicadora de pH. O pH deve estar entre 4,0 e 8,0. 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.
- VII. 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 ECD-TEC radiomarcado, realizar o controle de qualidade de acordo com as instruções abaixo.

Suporte: Fita de sílica gel em alumina como suporte (TLC-SG) de 1,5 cm de largura x 12,5 cm de comprimento e fita de HPTLC celulose de 1,5 cm de largura x 9,0 cm de comprimento ou ITLC-SG de 1,5 cm de largura x 17,5 cm de comprimento.

Solvente: NaCl 20 % para a fita de TLC-SG e acetato de etila:etanol (3:7) para a fita de HPTLC celulose ou ITLC-SG.

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

Corte após a cromatografia: As fitas deverão ser cortadas em dois fragmentos, por meio do corte a 5,5 cm da base para a fita de TLC-SG ou ITLC-SG e a 4,0 cm da base para a fita de HPLTC celulose, 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 20 %	Acetato de etila:etanol (3:7)
bicisato (99m Tc)	0,0	1,0
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	1,0	1,0
$^{99m}\text{TcO}_2$	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 20 %.
- II. Calcular a porcentagem da contagem no primeiro fragmento (Rf 0,0) em relação ao total na fita que estava no acetato de etila:etanol (3:7).
- III. Calcular: $100 - (\text{Soma das \% calculadas acima})$. Essa porcentagem é a pureza radioquímica da marcação. É considerado adequado para utilização clínica o radiofármaco com pureza radioquímica $\geq 90 \%$.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações alérgicas ao radiofármaco bicisato (99m Tc) podem ocorrer e, dependendo da intensidade delas, intervenção médica pode ser necessária. Embora raras, reações mais comuns são dificuldade respiratória, alucinações, hipertensão, angina, agitação ou ansiedade, vertigens, tontura, sonolência, náuseas e parosmia.

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 1.8100.0025

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.

