PUL-TEC®

IPEN-CNEN

Pó liofilizado para suspensão injetável

0,73 mg/mL de albumina humana como macroagregado

PUL-TEC®

macroagregado de albumina
Componente não radioativo para preparação de
macrosalbe (99m Tc) injetável

ATENÇÃO

O PUL-TEC É PARA USO EXCLUSIVO EM RADIODIAGNÓSTICO NA MEDICINA NUCLEAR

APRESENTAÇÃO
Pó liofilizado para suspensão injetável.
0,73 mg/mL de albumina humana como macroagregado.
Embalagem com 5 frascos-ampola contendo pó para reconstituição.
O radioisótopo não faz parte do componente não radioativo.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA E INTRATUMORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco contém 2,20 mg de albumina humana como macroagregado.
Excipientes: cloreto estanoso di-hidratado, glicose, ácido ascórbico, acetato de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e cloreto de sódio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O radiofármaco preparado a partir do PUL-TEC é indicado para:
Cintilografia de perfusão pulmonar para documentar o grau de embolia pulmonar; quantificar a função pulmonar antes de cirurgia para remoção de câncer de pulmão; avaliar transplante de pulmão; avaliar doença cardíaca ou pulmonar congênita; avaliar desordens parenquimais pulmonares, como fibrose cística; avaliar a causa de hipertensão pulmonar;
Localização radioguiada de lesão não-palpável (ROLL), especialmente de mamas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Cintilografia de perfusão pulmonar: Estudos clínicos multicêntricos foram realizados com o macrosalbe (99m Tc) para cintilografia de perfusão pulmonar, principalmente em pacientes com embolia pulmonar. Nesses casos, a técnica cintilográfica com o radiofármaco apresentou sensibilidade e especificidade maiores que 90 %.
ROLL: Estudos clínicos multicêntricos foram realizados com o macrosalbe (99m Tc) administrado por via intratumoral para ROLL, principalmente em pacientes com lesão oculta de mama. Nesses casos, a técnica ROLL com o radiofármaco apresentou taxas de localização correta das lesões maiores que 90 %, além de aumentar a segurança na remoção completa das lesões e reduzir o tempo de localização intraoperatória.

Referências bibliográficas
BAJC, M. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v. 36, n. 8, p. 1356-1370, 2009;PARKER, J. A. *J Nucl Med Technol*, v. 40, n. 1, p. 57-65, 2012;LEMB, M. *Nuklearmedizin*, v. 40, n. 6, p. 179-186, 2001; OSADA, H. *Ann Nucl Med*, v. 16, n. 6, p. 423-429, 2002; LE ROUX, P. Y. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014; DE CICCO, C. *Q J Nucl Med*, v. 46, n. 2, p. 145-151, 2002; RAMPAUL, R. S. *Br J Surg*, v. 91, n. 12, p. 1575-1577, 2004;MEDINA-FRANCO, H. *J Surg Oncol*, v. 97, n. 2, p. 108-111, 2008; OCAL, K. *Clinics (Sao Paulo)*, v. 66, n. 6, p. 1003-1007, 2011; MACHADO, R. H. *J Exp Clin Cancer Res*, v. 26, n. 3, p. 323-327, 2007;CIOFETTA, G. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v. 34, n. 9, p. 1518-1526, 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Administração intravenosa: Após administração intravenosa, as partículas de macrosalbe (99m Tc) atingem o átrio direito e o ventrículo direito, onde ocorre discreta homogeneização, e chegam à circulação pulmonar, onde são retidas na árvore capilar do sistema arterial pulmonar. As partículas de macroagregado não penetram no parênquima pulmonar (intersticial ou alveolar) mas permanecem em uma posição oclusiva temporária no lúmen do capilar. Quando o fluxo pulmonar é normal, o composto se distribui por toda a área pulmonar, seguindo gradientes fisiológicos. Nas áreas de perfusão ausente ou diminuída, pouca ou nenhuma radioatividade chega, o que resulta em uma ou mais áreas fotopênicas. O clareamento do macrosalbe (99m Tc) do pulmão ocorre principalmente por uma degradação física ou mecânica das partículas. Estas se fragmentam, devido a pulsação física ou mecânica das partículas. Estas se fragmentam, devido a pulsação da pressão sisto-diastólica dentro do próprio capilar, e se alojam em vasos de menor calibre do leito vascular pulmonar e finalmente ganham a circulação sistêmica, sendo fagocitadas no sistema reticuloendotelial e metabolizadas. Com a metabolização das partículas menores, o radionuclídeo é liberado para a circulação, sendo eliminado na urina. As partículas maiores possuem meia vida biológica mais longa, enquanto partículas entre 5 e 90 μm em diâmetro apresentam meia vida variando entre 2 e 8 horas.

Administração intratumoral (ROLL): A localização de lesões ocultas radioguiadas (ROLL) é um método de localização e ressecção de lesões de mama não palpáveis. O procedimento envolve a injeção intratumoral de pequena quantidade do traçador radioativo, com auxílio de ultrassonografia ou mamografia esteriotáxica. No caso do macrosalbe (99m Tc), devido ao tamanho dos agregados de albumina, a radioatividade permanece retida no tumor por intervalo de tempo necessário para realização do procedimento, possibilitando a localização da lesão e posterior excisão cirúrgica. A localização da lesão é guiada por um detector de radiação gama (gama-probe).

Propriedades Farmacocinéticas

Imediatamente após a administração intravenosa, 80 % da atividade administrada é observada nos alvéolos e 75 % da atividade é eliminada por via renal nas primeiras 24 horas.

Toxicologia

Estudos toxicológicos realizados com cães demonstraram que com a administração intravenosa de uma dose única de 20 a 25 mg/kg de macroagregado com diâmetro de 10 a 50 μm, os primeiros sinais de toxicidade pulmonar foram observados (ex. taquipneia). Um aumento significativo da pressão sanguínea pulmonar foi observado quando 80 μg de macroagregados de diâmetro inferior a 80 μm foram administrados, enquanto não foram observadas alterações significantes da pressão quando 40 mg ou menos de partículas de macroagregado de diâmetro inferior a 35 μg foram administrados. Com partículas de 150 μm de diâmetro, não se observam alterações da pressão sanguínea abaixo de 10 mg/kg, enquanto para suspensões com diâmetro superior a 300 μm, alterações típicas da pressão sanguínea são observadas para doses a partir de 5 mg/kg.

O estudo de toxicidade dose repetida em cachorros não mostrou variações detectáveis no estado geral dos animais. Não foram observadas evidências de alterações patológicas nos principais órgãos.

Estudos de mutagenicidade, toxicidade reprodutiva e estudos de carcinogenicidade de longa duração não foram realizados. Não há evidências na literatura de efeito teratogênico, mutagênico ou carcinogênico do produto não radiomarcados.

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 após a administração intravenosa de macrosalbe (99m Tc) estão listadas na tabela a seguir**:**

Órgãos	Dose absorvida por atividade administrada (mGy/MBq)
Adrenais	0,0068
Bexiga	0,0087

Órgãos	Dose absorvida por atividade administrada (mGy/MBq)
Osso	0,0051
Cérebro	0,0092
Estômago	0,0037
Intestino	0,0114
Coração	0,0096
Rins	0,0037
Fígado	0,016
Pulmões	0,066
Músculos	0,0028
Ovários	0,0018
Pâncreas	0,0056
Medula Óssea	0,0032
Baço	0,0041
Testículos	0,0018
Timo	0,0061
Tireoide	0,0025
Útero	0,0022
Dose efetiva (mSv/MBq)	**0,011**

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

Referências bibliográficas

MANDELL, G. A. Society of nuclear medicine procedure guideline for renal cortical scintigraphy in children: Society of Nuclear Medicine 2003; PIEPSZ, A. *Eur J Nucl Med*, v. 28, n. 3, p. BP37-41, 2001; ROSEN, P. R . *Am J Dis Child*, v. 139. Sistema Pulmonar. In: THRALL, J. H. e ZIESSMAN, H. A. (Ed.). Medicina Nuclear. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap. 7, p.145 - 165. GALBRAITH, W. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine. In: SMITH, B. T. (Ed.). Nuclear Pharmacy. Londres: Pharmaceutical Press, 2010. cap. 6, p.111-186. Bula do produto PULMOCIS da empresa CURIUM. Consulta realizada em: https://www.drugs.com/uk/pulmocis-kit-for-preparation-of-technetium-human-albumin-macroaggregates-injection-leaflet.html, em 19/12/2017. OCAL, K.; DAG, A.; TURKMENOGLU, O.; GUNAY, E. C.; YUCEL, E.; DUCE, M. N. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)*, v. 66, n. 6, p. 1003-1007, 2011.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O PUL-TEC é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade à albumina humana ou a qualquer um de seus componentes (ver Composição) e a pacientes com hipertensão pulmonar.

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.

A redução do número de partículas administrada para entre 100000 e 200000 partículas é recomendada em pacientes adultos com hipertensão pulmonar, shunt cardíaco direito-esquerdo e transplante de pulmão.

Se existe suspeita ou conhecimento de redução de 50 % ou mais do leito vascular pulmonar, deve-se reduzir proporcionalmente o número de partículas administradas.

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 PUL-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.
Este produto contém GLICOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A única interação medicamentosa descrita para o macrosalbe (99m Tc) ocorre com a heparina. Nesse caso, observa-se aparência da perfusão pulmonar coincidente com a observada em casos de embolia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O reagente liofilizado PUL-TEC deve ser armazenado sob refrigeração (2 a 8 °C).
Após o 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 use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Pó liofilizado branco. Após reconstituição origina suspensão opalescente e esbranquiçada.
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 suspensão 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 e número de partículas recomendadas de macrosalbe (99m Tc), bem como o volume do frasco de marcação que contém o número de partículas recomendado, para um paciente adulto é apresentada na tabela a seguir. O número de partículas de agregado por frasco é 1,8 a 2,3 x 10^6 e mais de 90 % delas apresenta tamanho entre 10 e 100 µm. Faixas de atividade e número de partículas de macrosalbe (99m Tc) que devem ser administradas por via intravenosa em pacientes adultos. As faixas são baseadas nas recomendações da Sociedade Europeia (EANMMI) e Americana (SNMMI) de Medicina Nuclear e Imagem Molecular.

Indicação do radiofármaco	Faixa de atividade recomendada	Número de partículas recomendado	Volume* do frasco de marcação
Cintilografia de perfusão pulmonar	37 a 150 MBq (1 a 4 mCi)	60000 a 600000	0,08 a 0,8 mL

*Volume calculado considerando-se o número máximo de partículas por frasco.

Para administração intratumoral (ROLL) recomenda-se utilizar 18 MBq (0,5 mCi). Atividades maiores podem ser necessárias (37 – 74 MBq / 1 – 2 mCi), dependendo do intervalo de tempo entre a administração e a realização do procedimento.
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) = Atividade de Base x Fator Multiplicador

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

Indicação	Classe	Atividade de base	Atividade mínima administrada*
Cintilografia de perfusão pulmonar	B	5,6 MBq	10 MBq

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

Fator multiplicador (FM) para cálculo da atividade de macrosalbe (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

O número de partículas de macrosalbe (99m Tc) a ser administrado em crianças também deve ser considerado com cuidado. A EANMMI recomenda o ajuste do número de partículas de acordo com o peso da criança, conforme apresentado na tabela abaixo.
Número de partículas de macrosalbe (99m Tc) e faixas de volume do frasco de marcação a ser administrado em crianças de acordo com o peso.

Peso da criança	Número de partículas recomendado	Volume* do frasco de marcação
< 10 kg	10000 – 50000	0,013 a 0,07 mL
10 – 20 kg	50000 – 150000	0,07 a 0,21 mL
20 – 35 kg	150000 – 300000	0,21 a 0,42 mL
35 – 50 kg	300000 – 500000	0,42 a 0,70 mL

*Volume calculado considerando-se o número máximo de partículas por frasco.

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 (99m Tc) utilizando solução de cloreto de sódio 0,9 % estéril, sem adição de conservantes.
III. Adicionar 3 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). O frasco liofilizado é fechado a vácuo e a solução injetável de pertecnetato

de sódio (99m 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 homogeneização.

IV. Após adição da solução injetável de pertecnetato de sódio (99m Tc), deixar o frasco em posição vertical à temperatura ambiente por 30 minutos.

V. Medir o pH da suspensão final com o auxílio de uma fita indicadora de pH. O pH deve estar entre 3,8 e 8,0. A suspensão final deve ser opalescente e esbranquiçada 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 PUL-TEC, realizar o controle de qualidade de acordo com as instruções a seguir.
Suporte: Tira de papel Whatman 3 MM, de 1,0 cm de largura x 8,0 cm de comprimento.
Solvente: Metanol 70 %.
Ponto de aplicação: A amostra deve ser aplicada a 1,0 cm da base da fita.
Corte após a cromatografia: A fita deverá ser cortada em dois fragmentos, por meio do corte a 5,0 cm da base, 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 0,9 – 1,0).
O fator de retenção do macrosalbe (99m Tc) e das possíveis impurezas da reação de marcação são apresentados na tabela a seguir:

Fatores de retenção em cromatografia ascendente.

Espécie radioquímica	Rf
	Metanol 70 %
macrosalbe (99m Tc)	0,0
$^{99m}TcO_4^-$	0,9-1,0

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 0,9 – 1,0) em relação ao total na fita.

II. Calcular: 100 – (% calculada acima). Essa porcentagem é a pureza radioquímica da marcação.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

O macrosalbe (99m Tc) pode causar reações hemodinâmicas e idiossincráticas. Enquanto cianose, tremores, rigidez de pescoço e dificuldade respiratória pode ocorrer, vermelhidão do rosto, sudorese e náuseas podem ocorrer com frequência, sendo necessária intervenção médica se os sintomas não forem reversíveis.
De uma forma geral, as reações adversas relacionadas aos radiofármacos são raras ou muito raras e são comumente leves, reversíveis, sem muita gravidade e geralmente não necessitam de intervenção médica. Intervenção médica pode ser necessária.
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 1.8100.0009

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.