

PIRO-TEC
pirofosfato tetrassódico
Conjunto de reagente liofilizado para marcação
com solução injetável de pertecnetato de sódio (99m Tc)
pirofosfato de sódio (99 mTc)

deATENÇÃO

PIRO-TEC É PARA USO EXCLUSIVO EM RADIODIAGNÓSTICO NA MEDICINA NUCLEAR

USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS ESPECIALIZADAS

APRESENTAÇÃO

Forma farmacêutica

Pó liofilizado para solução injetável.

Estojo contendo conjunto de reagentes liofilizados, constituído por 5 frascos estéreis a vácuo.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco liofilizado contém:

Composição	Quantidade
pirofosfato tetrassódico	10,0 mg
cloreto estanoso di-hidratado	2,0 mg

Cada frasco deve ser reconstituído conforme **instruções de preparo**, utilizando-se solução injetável de pertecnetato de sódio (99m Tc) livre de oxidantes e/ou aditivos, permitindo a obtenção de uma solução límpida e incolor para administração intravenosa ou inalatória.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O radiofármaco preparado a partir do PIRO-TEC é destinado para: **DIAGNÓSTICO DE INFARTO DO MIOCÁRDIO**: Após a morte celular no infarto agudo do miocárdio, ocorre um influxo de cálcio e complexos de fosfato de cálcio são formados no interior das células. Esses depósitos microcristalinos agem como sítios para captação do radiofármaco pirofosfato de sódio (99m Tc). A presença de circulação sanguínea residual é necessária para a entrega do radiofármaco à área infartada e aos tecidos adjacentes. O radiofármaco se difunde pelo tecido necrótico e se liga, apresentando alta captação na periferia da região infartada. **CINTILOGRAFIA ÓSSEA**: A cintilografia óssea é uma técnica sensível e demonstra anormalidades no esqueleto na fase inicial de doenças oncológicas e não oncológicas, frequentemente em um estágio em que as lesões não são evidentes nas imagens de radiologia convencional. Todo o esqueleto pode ser imageado em um único exame. **MARCAÇÃO DE HEMÁCIAS**: As hemácias medem aproximadamente 8 µm de diâmetro e contêm hemoglobina reduzida em seu interior, a qual é responsável pela troca gasosa nos tecidos. Circulam no sistema vascular como discos flexíveis bicôncavos, mantendo o equilíbrio osmótico contra a alta concentração intracelular de hemoglobina e a diferença de concentração intra e extracelular de sódio e potássio. As hemácias marcadas são utilizadas para ventriculografia radionuclídica e diagnóstico de sangramento gastrointestinal. A marcação de hemácias com

tecnécio-99m requer que esse radioisótopo seja reduzido intracelularmente e se ligue à hemoglobina. O cloreto estano presente no reagente de liofilizado de pirofosfato de sódio (99m Tc) é utilizado para essa finalidade e método *in vivo* ou *in vitro/in vivo* pode ser aplicado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diagnóstico de infarto do miocárdio: Estudo clínico realizado com o radiofármaco classificou como um traçador ávido por infarto. A imagem com pirofosfato de sódio (99m Tc) fica positiva nas primeiras 12 a 24 horas após o infarto, com picos entre 36 e 72 horas, não apresentando valor diagnóstico na emergência, mas sim na avaliação de dor peitoral subaguda. Além disso, a cintilografia do miocárdio com pirofosfato de sódio (99m Tc) tem a capacidade de predizer o estado do miocárdio e a presença de obstruções microvasculares após infarto agudo do miocárdio.

Cintilografia óssea: A substituição do pirofosfato de sódio (99m Tc) pelos difosfonatos faz com que o número de trabalhos publicados relacionados a esse radiofármaco seja pequeno e, ainda, que a maioria deles não seja recente. Estudo clínico comparativo entre o radiofármaco medronato de sódio (99m Tc) e o pirofosfato de sódio (99m Tc) quanto à captação no osso compacto, no osso esponjoso e nos tecidos moles demonstrou que os valores obtidos com o medronato de sódio (99m Tc) foram mais favoráveis do que pirofosfato de sódio (99m Tc), tendo esse apresentado menor captação no osso compacto e maior captação nos tecidos moles (em 75 % dos casos estudados). Outro estudo demonstrou que a cintilografia óssea com o radiofármaco pirofosfato de sódio (99m Tc) não foi prejudicada pelo tratamento com vitamina D, tendo sido proposta como teste de avaliação anterior à terapia com vitamina D.

Marcação de hemácias: Estudos clínicos multicêntricos e envolvendo milhares de pacientes e utilizando o pirofosfato de sódio (99m Tc) para marcação de hemácias pelo método *in vitro* determinaram que entre 10 e 30 minutos após a administração do pertecnato de sódio, uma atividade constante de hemácias marcadas é mantida no leito vascular, permitindo a avaliação da motilidade das paredes cardíacas; que o sangramento foi detectado na primeira meia-hora de imagem nos pacientes com sangramento intenso e em tempos mais longos em pacientes com sangramento leve. Além disso, os autores determinaram experimentalmente que 5 mL de sangue total radiomarcado são suficientes para diagnóstico de sangramento gastrointestinal superior. No método *in vitro/in vivo*, eficiência média de 88 % foi obtida e o método foi aplicado com sucesso em 2000 pacientes submetidos à ventriculografia radionuclídica e 38 pacientes com sangramento gastrointestinal, sem a observância de efeitos adversos.

Embora existam poucos estudos clínicos publicados com o PIRO-TEC radiomarcado, este produto tem sido extensivamente utilizado por clínicas de medicina nuclear em todo o Brasil para todas as indicações descritas nesta bula.

Referências bibliográficas

WERNER, J. A. *West J Med*, v. 127, n. 6, p. 464-478, 1977; PITT, B. *Am J Cardiol*, v. 46, n. 7, p. 1215-1223, 1980; WILLIAMS, K. A. *Compr Ther*, v. 18, n. 2, p. 6-10, 1992; BULL, U. *Br J Radiol*, v. 50, n. 597, p. 629-636, 1977; CZAPLICKI, S. *Eur J Nucl Med*, v. 5, n. 1, p. 85-88, 1980; SMITH, R. K. *Clin Nucl Med*, v. 5, n. 2, p. 55-60, 1980; RADIOLOGY, A. C. O. American College of Radiology: 11 p. 2009; BOMBARDIERI, E. European Association of Nuclear Medicine 2003; DONOHUE, K. J. Society of Nuclear Medicine 2003; FORD, P. V. Society of Nuclear Medicine: 45 - 52 p. 1999; SCHEINER, J. Society of Nuclear Medicine: 6 p. 2002; SILINDIR, M. ; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 33, p. 109-117, 2008.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Após a administração intravenosa, o pirofosfato de sódio (99m Tc) distribui-se rapidamente no fluido extracelular e é rapidamente captado pelo osso. É acumulado primariamente em relação ao nível de atividade osteogênica e ao redor de áreas infartadas do coração, mas o fluxo sanguíneo também influencia, em parte, no acúmulo do radiofármaco. A atividade é maior em áreas com formação óssea ativa em comparação com osso maduro. A ligação do pirofosfato de sódio (99m Tc) ao osso ocorre por quimioabsorção pela hidroxiapatita da matriz óssea e a captação em áreas de fosfato de cálcio amorfo é responsável pela captação fora da matriz óssea. Captação reduzida é observada em áreas com destruição óssea severa ou metástases ósseas agressivas. Ausência de captação é observada em áreas em que o fluxo sanguíneo foi interrompido ou infartadas. Aproximadamente 50 % da dose de pirofosfato de sódio (99m Tc) administrada se localiza na matriz óssea e é excretada pelos rins. O pico de atividade nos rins é atingido após 20 minutos e, em indivíduos com a função renal normal, 30 % da

atividade não ligada aos ossos é excretada na primeira hora. A fração excretada pelos intestinos é insignificante. Apesar do pico de captação óssea ocorrer uma hora após a administração, a razão órgão-alvo e radiação de fundo é maior após 6 a 12 horas. As imagens são realizadas entre duas a quatro horas após a administração, como forma de contrabalançar a maior razão órgão-alvo e radiação de fundo após 6 a 12 horas e a meia-vida do radioisótopo de 6 horas. Após esse tempo, apenas 3 a 5 % da dose administrada está presente no soro de pacientes com a função renal normal.

No caso da marcação de hemácias, o método mais utilizado é o método *in vivo*. Decorridos 20 minutos da administração do pirofosfato, o pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) é administrado e se difunde pela membrana das hemácias, é reduzido pelo cloreto estano do kit de pirofosfato, ligando-se à hemoglobina. Aproximadamente 78 % da atividade total administrada permanece no sangue. A meia-vida biológica das hemácias marcadas é de aproximadamente 80 dias.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A única contraindicação para a utilização do pirofosfato de sódio (^{99m}Tc) é a hipersensibilidade a algum agente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Nenhuma informação está disponível em relação a pacientes geriátricos. Para cálculo da atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças, recomenda-se a utilização do *Dosage Card* da Sociedade Européia 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. No caso de necessidade de realização do exame em paciente com suspeita ou confirmação de gravidez, recomenda-se avaliação clínica dos riscos e benefícios do procedimento. Amamentação deve ser interrompida quando possível por 24 horas após a administração do radiofármaco.

Hipersensibilidade ao PIRO-TEC ou PIRO-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

Não há interações medicamentosas descritas para esse radiofármaco. No entanto, interações medicamentosas com hemácias marcadas podem ocorrer com **beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, nitratos, heparina, metildopa, hidrolazina, quinina, digoxina, prazosin, propranolol, doxorubicina, contraste iodado e chocolate.**

7. INSTRUÇÕES DE ARMAZENAMENTO

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

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: Vide embalagem.

Não utilize o medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

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.

Pó liofilizado. Após reconstituição origina solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Instruções de preparo e cuidados de conservação após a marcação

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 **2-3 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 dissolução.
- 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. A solução final, límpida e incolor apresenta pH de 5,0 – 7,0, 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**).

Para marcação de hemácias pelo método *in vivo*:

- I. Aguardar que o frasco atinja a temperatura ambiente (15 a 30 °C).
- II. Acrescentar 2-3 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% estéril, sem adição de conservantes e homogeneizar.
- III. Administrar o conteúdo total do frasco ao paciente.
- IV. Após 20 minutos, administrar de 370 a 740 MBq de solução estéril de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc), pela mesma via.

Para marcação de hemácias pelo método *in vitro/in vivo*:

- I. Aguardar que o frasco atinja a temperatura ambiente (15 a 30 °C).
- II. Acrescentar 2-3 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% estéril, sem adição de conservantes e homogeneizar.
- III. Administrar o conteúdo total do frasco ao paciente.
- IV. Após 20 minutos, coletar 20 mL de sangue do paciente, utilizando uma seringa heparinizada e contendo 740 MBq de solução estéril de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc).
- V. Incubar sob leve agitação por 15 minutos.
- VI. Reinjetar o sangue ao paciente.

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 PIRO-TEC radiomarcado, realizar o controle de qualidade de acordo com as instruções abaixo.

Suporte: Tira de papel Whatman 3 MM, de 1,0 cm de largura x 8,0 cm de comprimento e tira de HPTLC celulose de 1,5 cm de largura x 9,0 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: Acetona p.a. para a tira de Whatman 3 MM e NaCl 0,9 % para as tiras de HPTLC ou ITLC-SG.

Ponto de aplicação: A amostra deve ser aplicada a 1,0 cm da base da fita de Whatman 3MM e a 1,5 cm da base da fita de HPTLC celulose ou 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, a 8,0 cm da base para a fita de ITLC-SG, dando origem a dois fragmentos – o primeiro, que contém o ponto de aplicação (R_f 0,0) e o segundo que contém a frente de solvente (R_f 0,9 – 1,0).

Fatores de retenção (R_f) em cromatografia ascendente.

Espécie Radioquímica	Rf	
	Acetona P.A.	NaCl 0,9 %
pirofosfato de sódio (^{99m}Tc)	0,0	0,9-1,0
$^{99m}\text{TcO}_4^-$	0,9-1,0	0,9-1,0
$^{99m}\text{TcO}_2$	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 0,9 – 1,0) em relação ao total na fita que estava em Acetona P.A.
- II. Calcular a porcentagem da contagem no primeiro fragmento (Rf 0,0) em relação ao total na fita que estava em NaCl 0,9 %.
- III. **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 $\geq 90\%$.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A atividade recomendada de pirofosfato de sódio (^{99m}Tc) para um paciente adulto de 70 kg e para crianças depende do uso pretendido e é apresentada na tabela a seguir.

Faixas de atividade de pirofosfato de sódio (^{99m}Tc) utilizadas conforme sua indicação para adultos de 70 kg e para crianças. As faixas são baseadas nas recomendações da Sociedade Americana (SNMMI) e Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI).

Indicação do radiofármaco	Via de administração	Faixa de atividade recomendada	
		Adultos	Crianças
Diagnóstico de infarto do miocárdio	Intravenosa	555 – 925 MBq (15 – 25 mCi)	-
Cintilografia óssea	Intravenosa	300 – 1110 MBq (8 – 30 mCi)	9 – 11 MBq/kg (0,2 – 0,3 Ci/kg)* Mínimo de 40 MBq (Mínimo de 1 mCi)**
Marcação de hemácias	Intravenosa	555 – 1110 MBq (15 – 30 mCi)	7 – 15 MBq/kg (0,2 – 0,4 mCi/kg) Mínimo de 70 – 150 MBq (Mínimo de 2 a 4 mCi)

Para cálculo da atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças (AAC), recomenda-se a utilização do *DosageCard* da EANM, 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 pirofosfato de sódio (^{99m}Tc), conforme indicado no *Dosage Card* da EANMMI.

Aplicação	Classe do Radiofármaco	Atividade de base	Atividade mínima administrada*
Cintilografia óssea ou estudos sanguíneos	B	35 MBq	40 MBq (1 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 pirofosfato de sódio (^{99m}Tc) a ser administrada em crianças.

Peso (kg)	FM	Peso (kg)	FM
3	1	32	7,29
4	1,14	34	7,72
6	1,71	36	8,00

Peso (kg)	FM	Peso (kg)	FM
8	2,14	38	8,43
10	2,71	40	8,86
12	3,14	42	9,14
14	3,57	44	9,57
16	4,00	46	10,00
18	4,43	48	10,29
20	4,86	50	10,71
22	5,29	52 - 54	11,29
24	5,71	56 - 58	12,00
26	6,14	60 - 62	12,71
28	6,43	64 - 66	13,43
30	6,86	68	14,00

No procedimento de marcação de hemácias em crianças, deve-se considerar o limite de estanho de 0,02 mg/Kg de peso corpóreo para determinar a quantidade a ser administrada do reagente reconstituído com solução de cloreto de sódio 0,9% .

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 estão listadas nas tabelas a seguir:

Doses de radiação absorvidas pela administração intravenosa de pirofosfato de sódio (^{99m}Tc) em indivíduos sadios.

Órgãos	Dose absorvida (mGy/MBq)
Adrenais	0,0021
Bexiga	0,048
Oso	0,063
Cérebro	0,0017
Mama	0,00071
Vesícula biliar	0,0014
Estômago	0,0012
Intestino	0,0107
Coração	0,0012
Rins	0,0073
Fígado	0,0012
Pulmões	0,0013
Músculos	0,0019
Esôfago	0,001
Ovários	0,0036
Pâncreas	0,0016
Medula Óssea	0,0092
Baço	0,0014
Testículos	0,0024
Timo	0,001
Tireoide	0,0013
Útero	0,0063
Outros órgãos e tecidos	0,0027
Dose efetiva (mSv/MBq)	0,0057

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Embora raras, as reações alérgicas à administração do pirofosfato de sódio (^{99m}Tc) podem ocorrer. O PIRO-TEC radiomarcado ou administrado na forma não radiomarcada em estudos de marcação de hemácias *in vivo* tem sido extensivamente utilizado por clínicas de medicina nuclear em todo o Brasil, sem a observância de reações adversas.

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

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

10. SUPERDOSE

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.

O **ensaio de tolerância toxicológica** realizado em camundongos de 25-30g de peso corpóreo, com massa equivalente a 1000 vezes superior à maior massa a ser administrada em adulto humano de 70 kg, não provocou reação adversa no período de observação de 72 horas.

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

11. DIZERES LEGAIS

Indústria Brasileira

MS XXXX

Farmacêutica responsável:

Dra. Elaine Bortoleti de Araújo – CRF/SP – 12527

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

FABRICADO E EMBALADO POR:

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

Av. Prof. Lineu Prestes, 2 242 – Cidade Universitária - CEP 05508-000 – São Paulo-SP – Brasil

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

Fone: 0800 770 8944 - 31339084

Fax: (11) 3133-9068

e-mail: sac@ipen.br

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano)

