ECD-TEC

dicloridrato de etilenocisteínadietiléster
Conjunto de reagente liofilizado para marcação
com solução injetável de pertecnetato de sódio (99m Tc)
bicisato (99m Tc)

ATENÇÃO

ECD-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 à vácuo e 5 frascos contendo solução tampão fosfato estéril pH 7,5.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco liofilizado contém:

Composição	Quantidade
dicloridrato de etilenocisteínadietiléster	1,0 mg
cloreto estanoso di-hidratado	0,125 mg
edetatodissódico di-hidratado	0,36 mg
manitol	24,0 mg

Cada frasco de solução tampão pH 7,5 contém:

Composição	Quantidade
fosfato de sódio dibásico	17,9 mg
fosfato de sódio monobásico monoidratado	3,3 mg
água para injetável q.s.p.	1,5 mL

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 estéril límpida e incolor para administração intravenosa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O radiofármaco preparado a partir do ECD-TEC é destinado para: CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO CEREBRAL. O bicisato (99m Tc) é um radiofármaco utilizado para avaliação de doença vascular cerebral isquêmica, hemorrágica e do risco pré-operatório; localização e laterização pré-operátoria 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 multicêntricosdemonstraram 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 traumatismo craniano, inflamação e morte cerebral: A cintilografia de perfusão cerebral com bicisato (99m Tc) foi capaz de predizer 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.
Embora existam poucos estudos clínicos publicados com o ECD-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

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; 0 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

O bicisato (99m Tc) é um radiofármacolipolífico, 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A única contraindicação para o uso do bicisato (99m Tc) é a hipersensibilidade a algum agente da formulação.
A incapacidade de cooperação com o procedimento pode contraindicar o uso.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Nenhuma informação está disponível em relação a pacientes geriátricos.

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.
Faz-se necessária supervisão contínua do paciente durante o procedimento, especialmente pacientes com epilepsia e demências.
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 bicisato (99m Tc) ocorrem com **agentes quimioterápicos para tratamento do câncer**, observando-se aumento da captação do radiofármaco como resultado da toxicidade cerebral da quimioterapia; **corticosteróides**, os quais promovem redução da captação nas lesões cerebrais; e **fármacos psicotrópicos**, observando-se 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).
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. 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.
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). 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.
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. A solução final, límpida e incolor apresenta pH de 6,0 – 8,0, e pode ser utilizada até 6 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**).

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).
O fator de retenção do bicisato (99m Tc) e das possíveis impurezas da reação de marcação são apresentados na tabela a seguir:

Fatores de retenção (Rf) em cromatografia ascendente.

Espécie Radioquímica	Rf	
	NaCl 20%	Acetato de etila:metanol (3:7)
bicisato (99m Tc)	0,0	1,0
$^{99m}TcO_4^-$	1,0	1,0
$^{99m}TcO_2$	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:metanol (3:7).
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 ≥ 90%.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A atividade recomendada de bicisato (99m Tc) para um paciente adulto de 70 kg e para crianças é apresentada na tabela a seguir.

Faixas de atividade de bicisato (99m Tc) utilizadas conforme sua indicação para adultos de 70 kg.As faixas são baseadas 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 (MBq) = Atividade de Base x Fator Multiplicador

Atividade de base e atividade mínima administrada de bicisato (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

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 por indivíduos sadios estão listadas nas tabelas a seguir**:**

Doses de radiação absorvidas pela administração intravenosa de bicisato (99m Tc) em indivíduos sadios.

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
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

Órgãos	Dose absorvida (mGy/MBq)
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).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações alérgicas ao radiofármaco bicisato (99m Tc) podem ocorrer e, dependendo da intensidade delas, intervenção médica pode ser necessária. As reações mais comuns são dificuldade respiratória, alucinações, hipertensão, angina, agitação ou ansiedade, vertigens, tontura, sonolência, náuseas e parosomia.
O ECD-TEC radiomarcado 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.
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.
O **ensaio de tolerância toxicológica** realizado em camundongos de 25-30g de peso corpóreo, com massa equivalente a1000 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, 2242 – 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)