DISI-TEC

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

ATENÇÃO

DISI-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.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco liofilizado contém:

Composição	Quantidade
disofenina	20,0 mg
cloreto estanoso di-hidratado	0,75 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.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O radiofármaco preparado a partir do DISI-TEC é destinado 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 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 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 extrahepática em neonatos.
Embora existam poucos estudos clínicos publicados com o DISI-TEC, este produto tem sido extensivamente utilizado por clínicas de medicina nuclear em todo o Brasil para todas as indicações descritas nesta bula.

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

O radiofármaco disofenina (99m Tc) tem a mesma captação hepática, transporte e via de excreção que a bilirrubina. Após a administração, 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, mediado por carreador. O radiofármaco é então levado para os canalículos biliares por um sistema de transporte ativo pela membrana. 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 de 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 à coleocistoquinina endógena produzida e secretada pela mucosa duodenal em resposta a alimentos gordurosos ingeridos. Simultaneamente, a coleocistoquinina relaxa o esfíncter de Oddi, permitindo que a bile passe para o intestino delgado.
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.
O radiofármaco disofenina (99m Tc) é estável *in vivo* e, ao contrário da bilirrubina, é excretado em sua forma radioquímica original sem ser conjugado nem sofrer metabolismo significativo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A única contraindicação para a cintilografia do sistema hepatobiliar com disofenina (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.
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 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 na 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).
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 **3-5 mL** de solução injetável de pertecnetato de sódio (99m 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 (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 15 minutos.
V. A solução final, límpida e incolor apresenta pH de 5,0 – 6,0, 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**).

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 9,0 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: 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).
O fator de retenção do disofenina (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 30 %	Metanol 85 %
disofenina (99m Tc)	0,0	1,0
$^{99m\,Tc}O_4^-$	0,9-1,0	0,9-1,0
$^{99m\,Tc}O_2$	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 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%.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A atividade recomendada de disofenina (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 medronato de sódio (99m Tc) utilizadas conforme sua indicação para adultos de 70 kg.

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

As faixas são baseadas nas recomendações da Sociedade Americana de Medicina Nuclear (SNM)
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 ácido iminoacético (99m 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 ácido iminoacético (99m Tc) (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 e emissão gama de energia de 140,5 keV com abundância de 89%.
As doses de radiação absorvidas por indivíduos sadios estão listadas na tabela a seguir**:**

Dose de radiação absorvida pela administração de disofenina (99m Tc) em adultos sadios.

Órgãos	Dose absorvida (cGy/185 MBq)
Fígado	0,19
Vesícula biliar	0,60
Cólon	1,90
Bexiga	0,46
Ovários	0,41
Testículos	0,03
Medula Óssea	0,14
Corpo Inteiro	0,08

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

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 DISI-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 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)