



## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

**Tetrofosmina ROTOP 0,23 mg**

Conjunto para preparação radiofarmacêutica

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O conjunto contém dois frascos diferentes: frasco 1 e frasco 2. O frasco 1 contém 0,23 mg de tetrofosmina na forma de (bis) tetrafluoroborato de tetrofosmina.

O frasco 2 contém 2,5 ml de solução de hidrogenocarbonato de sódio (0,2 M).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

O radionuclídeo não faz parte do conjunto.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Conjunto para preparação radiofarmacêutica.

Frasco para injetáveis 1: pó branco a esbranquiçado.

Frasco para injetáveis 2: solução transparente e incolor.

Para radiomarcação com *solução de pertecnetato (<sup>99m</sup>Tc) de sódio*.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. Indicado apenas em adultos. Para população pediátrica, ver secção 4.2.

Após radiomarcação com *solução de pertecnetato de sódio (<sup>99m</sup>Tc)*, a solução de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) obtida é indicada em:

#### Imagiologia do miocárdio

A tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) é um agente de perfusão do miocárdio indicado como auxiliar no diagnóstico e localização de isquemia e/ou enfarte do miocárdio.

Em doentes submetidos a uma cintigrafia de perfusão do miocárdio, a técnica de SPECT acoplada ao ECG (gated SPECT) pode ser utilizado para a avaliação da função ventricular esquerda (fração de ejeção ventricular esquerda e motilidade segmentar).

#### Imagiologia de tumores da mama

A tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) encontra-se indicada como auxiliar no diagnóstico inicial (por exemplo palpação, mamografia, ou outras modalidades alternativas e/ou citologia) na caracterização da malignidade das lesões mamárias suspeitas, quando todos estes testes recomendados tenham sido inconclusivos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

*Posologia*

*Adultos e população idosa*

A posologia pode variar dependendo das características da câmara gama e modalidades de reconstituição. A injeção de atividades superiores aos níveis de referência para diagnóstico (NRDs) deverá ser justificada.

O intervalo de atividade recomendado para administração de uma injeção intravenosa a um doente adulto com um peso médio (70 kg) é de:

### Imagiologia do miocárdio

Para o diagnóstico e localização da isquemia do miocárdio (utilizando técnicas planares ou SPECT) e avaliação da função ventricular esquerda utilizando a técnica de SPECT acoplado ao ECG, o procedimento normal envolve duas injeções intravenosas de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc), uma administrada no pico máximo do esforço e outra em repouso. A ordem das duas administrações tanto pode ser primeiro em repouso e depois sob esforço, como primeiro sob stress e depois em repouso.

Quando as injeções de repouso e esforço são administradas no mesmo dia, a atividade administrada para a segunda dose, deverá corresponder a uma proporção da dose miocárdica pelo menos três vezes superior à atividade residual da primeira dose. Os limites da atividade recomendada para a primeira dose estão compreendidos entre 250 e 400 MBq; os limites da atividade recomendada para a segunda dose, administrada pelo menos uma hora depois, são de 600 a 800 MBq. Para estudos utilizando a técnica de SPECT acoplado ao ECG está justificada a utilização dos limites superiores das doses.

Quando as injeções de repouso e esforço são administradas em dias diferentes, a variação de atividade recomendada para cada dose de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) é entre 400 e 600 MBq. Para estudos em indivíduos de grande porte (p. ex. com obesidade abdominal ou mulheres com muito peito) e para os estudos empregando a técnica de

SPECT acoplado ao ECG, justifica-se a utilização dos limites superiores das doses.

A atividade total administrada em esforço e repouso nos estudos de perfusão do miocárdio, quer realizados em um ou dois dias, deve restringir-se a 1200 MBq.

Uma injeção de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) (250 - 400 MBq) em repouso, é suficiente como auxiliar no diagnóstico e localização do enfarte do miocárdio.

*Imagiologia da mama*

Para o diagnóstico e localização de lesões mamárias suspeitas, o procedimento recomendado envolve uma injeção intravenosa única de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) entre 500 e 750 MBq. A injeção deve preferencialmente ser administrada numa veia do pé ou outro local que não o braço do lado da lesão mamária suspeita.

*Disfunção renal*

É necessária precaução considerável na atividade a administrar, uma vez que é possível um aumento na exposição à radiação nestes doentes.

*Disfunção hepática*

Em geral, é necessária precaução na seleção da atividade para doentes com uma função hepática diminuída, começando geralmente no limite inferior do intervalo de doses.

*População pediátrica*

A utilização em crianças e adolescentes tem de ser cuidadosamente ponderada, com base na necessidade clínica e avaliando o risco/benefício neste grupo de doentes. As atividades a administrar em crianças e adolescentes podem calcular-se de acordo com as recomendações do cartão de cálculo de doses pediátricas da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM, *European Association of Nuclear Medicine*). A atividade administrada a crianças e adolescentes pode ser calculada multiplicando a atividade basal (para fins de cálculo) pelos múltiplos dependentes do peso indicados na tabela abaixo.

	[MBq] Administrado = Atividade basal × Múltiplo				
		Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo
		3	1	32	7,29
		4	1,14	34	7,72
		6	1,71	36	8,00
		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

*Aquisição da imagem*

**Imagiologia do miocárdio**

A obtenção das imagens planares, ou preferencialmente SPECT, não deverá ter início antes de decorridos 15 minutos pós-injeção.

Não há evidência da ocorrência de alterações significativas na concentração e redistribuição da tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc), pelo que as imagens podem ser adquiridas até pelo menos quatro horas pós-injeção.

Para obtenção de imagens planares devem ser consideradas aquisições padrão (anterior, OAE 40° - 45°, OAE 65° - 70° e/ou lateral esquerdo).

**Imagiologia da mama**

A imagiologia da mama é idealmente iniciada 5 - 10 minutos após a injeção, com o doente assumindo a posição de decúbito ventral, deixando a(s) mama(s) livremente pendentes. Recomenda-se a utilização de um sofá apropriado, desenhado para imagiologia da mama em medicina nuclear. A imagem lateral da mama suspeita de conter as lesões deverá ser obtida com a face da câmara tão próxima da mama quanto possível.

O doente deve ser reposicionado de forma a possibilitar a obtenção da imagem lateral da mama pendente contralateral. Poderá então ser obtida uma imagem supina anterior com o braço do doente atrás da cabeça.

Para preparação dos doentes, ver secção 4.4.

### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez (ver secção 4.6)

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

**Potencial para hipersensibilidade ou reações anafiláticas**

Deve ser sempre considerada a possibilidade de ocorrência de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas/anafilactoides. Caso ocorram reações de hipersensibilidade ou anafiláticas, a administração do medicamento deve ser imediatamente descontinuada e deve iniciar-se, se necessário, tratamento intravenoso. De forma a permitir uma ação imediata em caso de emergência, devem estar prontamente disponíveis equipamento e meios de reanimação tais como, tubo endotraqueal e ventilador.

**Justificação de benefício-risco individual**

A exposição à radiação ionizante deverá ser justificável para cada doente com base no benefício. A atividade administrada deverá ser tão reduzida quanto razoavelmente alcançável, tendo em conta a necessidade de obter a informação de diagnóstico pretendida.

**Disfunção renal e disfunção hepática**

É necessária uma ponderação cuidadosa da relação benefício/risco nestes doentes, uma vez que é possível um aumento da exposição à radiação.

**População pediátrica**

Para informações sobre utilização na população pediátrica, ver secção 4.2.

**Preparação do doente**

O doente deve encontrar-se bem hidratado antes do início do exame e deve ser-lhe solicitado que esvazie a bexiga tão frequentemente quanto possível durante as primeiras horas após o exame, de forma a reduzir a radiação.

**Imagiologia do miocárdio**

Os doentes devem permanecer em jejum desde a noite anterior, ou ingerir apenas um pequeno-almoço ligeiro na manhã do exame.

**Imagiologia da mama**

O doente não necessita de fazer jejum antes da injeção.

**Interpretação de imagens obtidas com tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc)**

As lesões mamárias com diâmetro inferior a 1cm podem não serem todas detetadas através da cintimamografia visto que a sensibilidade da tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) para a deteção destas lesões é de 36 % em relação ao diagnóstico histológico. Um exame negativo não exclui o cancro da mama especialmente em tais pequenas lesões.

A eficácia na identificação de lesões axilares não está demonstrada. Consequentemente, a cintimamografia não está indicada no estadiamento do cancro da mama.

**Advertências específicas**

Nas investigações de cintigrafia do miocárdio efetuadas em condições de esforço, devem ter-se em consideração as precauções associadas à indução de stress ergométrico ou farmacológico.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, pode considerar-se essencialmente isento de sódio.

Consulte na secção 6.6 as advertências sobre risco ambiental.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A interação de Tetrofosmina ROTOP com outros medicamentos não foi investigada sistematicamente.

No entanto, não foram registadas interações durante os ensaios clínicos em que a tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) foi administrada a doentes que estavam a receber outro tipo de medicação. Os medicamentos que influenciam a função e/ou o fluxo sanguíneo do miocárdio, por exemplo bloqueadores beta, antagonistas do cálcio ou nitratos, podem conduzir a resultados falsos negativos no diagnóstico das doenças das artérias coronárias. Os resultados de estudos imagiológicos devem, portanto, ser sempre considerados tendo em atençaõ a medicação atual.

### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

**Mulheres em idade fértil**

Quando for necessário administrar medicamentos radioativos a mulheres potencialmente em idade fértil, é importante determinar se a mulher se encontra grávida. Qualquer mulher que não tenha tido o período na altura prevista deve assumir-se como estando grávida até que o contrário seja provado. Em caso de dúvida sobre a sua potencial gravidez (se a mulher não teve o período na altura prevista, se o período é muito irregular, etc.), deverão ser oferecidas ao doente técnicas alternativas sem recurso a radiação ionizante (se disponíveis).

**Gravidez**

A Tetrofosmina ROTOP está contraindicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva com este produto. Os procedimentos com radionuclídeos efetuados em mulheres grávidas, induzem também doses de radiação no feto. A administração de uma dose de 250 MBq de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) em fase de esforço, seguida de uma dose de 750 MBq em repouso, conduz a uma dose de radiação absorvida pelo útero de 8,1 mGy. Uma dose de radiação acima de 0,5 mGy (equivalente a uma exposição de radiação efetiva anual) deve ser encarada como um risco potencial para o feto.

**Amamentação**

Antes de se administrar um radiofármaco a uma mãe que está a amamentar, deve-se considerar em que medida a administração do radionuclídeo pode ser adiada de uma forma razoável, até ao fim do período de amamentação. Deve também considerar-se a escolha do radiofármaco mais apropriado, tendo em conta a excreção do radionuclídeo no leite materno.

Atualmente, não se sabe de que forma a tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) é secretada no leite materno. Portanto, se a administração for considerada necessária, recomenda-se a substituição do leite materno por suplemento, pelo menos durante um período de 12 horas após a administração.

### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não são expectáveis efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas após a utilização deste produto.

### 4.8 Efeitos indesejáveis

São reconhecidos os seguintes efeitos indesejáveis para a tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc):

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	Muito raros (menos de 1 em 10.000)
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Edema facial, reação de hipersensibilidade, reação alérgica, reação anafilática.
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias, vertigens, sabor metálico, alterações do olfato e paladar.
<b>Vasculopatias</b>	Rubor, hipotensão.
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Dispneia.
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Vómitos, náuseas, ardor na boca.
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Urticária, prurido, exantema eritematoso.
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Sensação de calor.
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Aumento da contagem de leucócitos.

Algumas reações surgiram somente algumas horas após a administração de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc). Foram comunicados casos isolados de reações graves, incluindo reação anafilática (menos de 1 em 100.000) e reação alérgica severa (relato único).

Dado que a quantidade de substância administrada é muito baixa, o risco maior é o causado pela radiação. A exposição a radiação ionizante está relacionada com a indução de cancro e potencial de desenvolvimento de deficiências hereditárias.

Uma vez que, aquando da administração da atividade máxima recomendada de 1200 MBq, a dose efetiva é de 7,3 mSv, é expectável que a probabilidade de ocorrência destas reações seja baixa.

**Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação

Sítio da internet:

http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

### 4.9 Sobredosagem

Em caso de administração de uma sobredosagem de radiação com tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida, sempre que possível, através do aumento da eliminação do radionuclídeo do organismo por eliminação frequente de urina e fezes. Poderá ser útil estimar a dose efetiva que foi aplicada.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: meios de diagnóstico, preparações radiofarmacêuticas (radiofármacos), sistema cardiovascular, tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc). Código ATC: V09GA02.

Não se esperam efeitos farmacológicos, após administração intravenosa, na dose recomendada, de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc). Os estudos realizados em animais mostraram que a fixação da tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) no miocárdio está diretamente relacionada com o fluxo coronário de sangue, confirmando a eficácia do complexo como agente imagiológico para estudo de perfusão do miocárdio.

Baseado na experiência clínica da cintigrafia de perfusão no miocárdio acoplado ao ECG, este método pode ser utilizado para monitorizar as alterações (ou estabilidade) na função ventricular esquerda ao longo do tempo. Espera-se que a reprodutibilidade de tais avaliações em série seja similar à de outras técnicas de medição habitualmente utilizadas (tais como ventriculografia acoplada ao ECG).

Dados limitados obtidos em animais mostram captação de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) nas células mamárias tumorais.

*Eficácia clínica*

O valor diagnóstico da tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) foi estudado em vários ensaios.

*Cintigrafia de perfusão do miocárdio:*

Num estudo multicêntrico em 252 doentes com suspeita de doença das artérias coronárias, os doentes submeteram-se ao exame imagiológico em repouso e em esforço com utilização de tetrofosmina de Tc-99m utilizando duas injeções do radiofármaco com um intervalo de 4 horas entre as administrações realizadas no mesmo dia. Foram obtidas imagens planares. A angiografia coronária foi utilizada como padrão de referência. A tetrofosmina de Tc-99m apresentou uma sensibilidade de 77 %, uma especificidade de 58 %, um valor preditivo positivo de 89 % e um valor preditivo negativo de 37 %.

*Cintimamografia:*

Num estudo prospetivo com 137 doentes com lesões suspeitas na mamografia e/ou ecografia de alta resolução, a sensibilidade da cintimamografia com tetrofosmina de Tc-99m foi de 90 %, a especificidade foi de 80 %, o valor preditivo positivo foi de 71 % e o valor preditivo negativo foi de 93 % para a imagiologia planar e de 93 %, 76 %, 68 % e 95 % para a SPECT, respetivamente.

*População pediátrica*

Estão disponíveis poucos relatos da utilização de Tc-99m em criança. Os relatos existentes provêm sobretudo de crianças com deficiências cardíacas congénitas e doença de Kawasaki. Proyo *et al.* apresentaram um estudo do caso de um rapaz de 14 anos em que foram detetados, por angiografia coronária, trajetos intramiocárdicos em esforço. Estes foram confirmados por imagiologia de perfusão miocárdica com 430 MBq de tetrofosmina-(<sup>99m</sup>Tc) em repouso e após esforço físico. Os autores concluíram que os trajetos intramiocárdicos são um diagnóstico diferencial importante e raro para dor do tipo angina durante a infância, na ausência de cardiomiopatia hipertrófica. Ekman-Joelsson *et al.* descreveram os resultados de cintigrafia de perfusão miocárdica realizada com tetrofosmina Tc-99m 4 a 15 anos após cirurgia em 12 doentes com atresia pulmonar apresentando défice de perfusão em 9 de 12 crianças. Mostafa *et al.* confirmaram que a tetrofosmina de Tc-99m é uma técnica de diagnóstico não invasivo exata para deteção de défices de perfusão no miocárdio em doentes com doença de Kawasaki e pré- e pós-enxerto de bypass coronário. Kashyap *et al.* avaliaram a exequibilidade e resultados da cintigrafia de perfusão do miocárdio em esforço com utilização de tetrofosmina de Tc-99m ou tálío-201 em 84 crianças com doença de Kawasaki. Os autores detetaram défices de perfusão reversíveis em 12 doentes e concluíram que os défices de perfusão reversíveis podem ser observados em doentes assintomáticos com doença de Kawasaki. Lim *et al.* estudaram a segurança e utilidade do exame de perfusão do miocárdio com tetrofosmina de Tc-99m em esforço em 11 crianças com história de doença Kawasaki. Não houve acontecimentos adversos associados à injeção de radioisótopo. Dez dos 11 doentes tiveram exames normais. O único sujeito com um exame imagiológico anómalo apresentou uma deficiência mínima (2 %) fixa na parede ventricular esquerda. Os autores concluíram que a perfusão do miocárdio em esforço é um método seguro e útil para avaliação da perfusão do miocárdio em crianças cooperantes com história de doença de Kawasaki e que constitui adição útil aos métodos convencionais de estratificação de risco cardíaco nestes doentes. Fu *et al.* demonstraram a existência de uma má concordância entre a ecografia 2D a tetrofosmina

de Tc-99m em 28 crianças, bem como entre a prova de esforço SPECT com tetrofosmina de Tc-99m com dipiridamol e a angiografia coronária em 29 crianças com doença de Kawasaki.

Em conclusão, a tetrofosmina Tc-99m é utilizada em indicações selecionadas em crianças e fornece informação adicional complementar a outros meios de diagnóstico. O benefício potencial da imagiologia com tetrofosmina Tc-99m em crianças deve ser cuidadosamente ponderado relativamente ao risco potencial de exposição a radiação.

**5.2 Propriedades farmacocinéticas**

**Captação pelos órgãos**

A captação pelo miocárdio é rápida, atingindo um pico de cerca de 1,2 % da dose injetada, com retenção suficiente para permitir a realização de imagiologia do miocárdio pelas técnicas planar ou SPECT entre os 15 minutos e as 4 horas após a administração.

**Eliminação**

A tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) é rapidamente eliminada do sangue, após injeção intravenosa; menos de 5 % da atividade administrada persiste no sangue inteiro, 10 minutos após a injeção. A depuração dos tecidos pulmonar e hepático é rápida e, após exercício físico a atividade nesses órgãos é reduzida, registando-se uma indução do sequestro do produto no músculo esquelético. Aproximadamente 66 % da atividade injetada é excretada nas 48 horas após a injeção, sendo 40 % excretada na urina e 26 % nas fezes.

**5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de toxicidade aguda realizados com tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) em ratos e em coelhos, nos quais era utilizada em doses com níveis aproximadamente 1.050 vezes superiores à dose única máxima utilizada no homem, não se verificou mortalidade nem quaisquer sinais significativos de toxicidade. Em estudos de dose múltipla, constatou-se a presença de alguma toxicidade em coelhos, mas apenas em doses cumulativas que excediam 10.000 vezes a dose única máxima utilizada no ser humano. Os ratos que receberam estas doses não manifestaram evidência significativa de toxicidade. Não foram realizados estudos sobre a toxicidade reprodutiva.

A tetrofosmina não demonstrou qualquer evidência de potencial mutagénico, nos estudos *in vitro* e *in vivo*. Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico da tetrofosmina.

**6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS**

**6.1 Lista dos excipientes**

Frasco para injetáveis 1: Cloreto estanoso dihidratado Sulfossalicilato dissódico, tri-hidratado Gluconato de sódio Manitol

Frasco para injetáveis 2: Hidrogenocarbonato de sódio Água para injetáveis

**6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os indicados na secção 12.

**6.3 Prazo de validade**

A validade do produto embalado é de 12 meses.

Após radiomarcção, 12 horas a uma temperatura inferior a 25 °C.

A estabilidade radioquímica em uso após radiomarcção foi demonstrada durante apenas um dia de trabalho. De uma perspetiva microbiológica, salvo se o método de radiomarcção e diluição impedirem o risco de contaminação microbiológica, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, o tempo e condições de armazenamento em uso são da responsabilidade do utilizador.

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Armazenar no frigorífico a 2 °C – 8 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a radiomarcção, ver secção 6.3.

A conservação de radiofármacos deve cumprir os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de vidro (tipo I, Ph. Eur.) com uma capacidade nominal de 10 ml, fechados com uma rolha de borracha sintética e uma tampa de alumínio com selo de abertura.

A Tetrofosmina ROTOP é fornecida na forma de conjunto composto por

dois frascos que não podem ser utilizados separadamente.

Apresentação: 2 conjuntos (frasco 1 e frasco 2) 5 conjuntos (frasco 1 e frasco 2)

**6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

O produto reconstituído e radiomarcado é uma solução incolor transparente.

*Advertência geral*

Os radiofármacos deverão apenas ser rececionados, utilizados e administrados por pessoas autorizadas em ambientes clínicos especializados. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação encontram-se sujeitas aos regulamentos e/ou às autorizações adequadas da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de modo a satisfazer os requisitos relativos quer à segurança de radiação quer à qualidade farmacêutica. Deverão ser tomadas as precauções adequadas de assepsia.

O conteúdo do frasco destina-se apenas a ser utilizado na preparação da injeção de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) e não a ser administrado diretamente ao doente antes de realizar o procedimento de preparação.

Para instruções sobre a reconstituição e radiomarcção do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Caso em algum momento, durante a preparação deste produto, a integridade do frasco for comprometida, o mesmo não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser executados de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e de irradiação dos operadores. A utilização de proteção adequada é obrigatória.

O conteúdo do conjunto antes da reconstituição e radiomarcção não é radioativo. Contudo, após a adição do pertecnato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) (Ph. Eur.), deve ser mantida uma proteção adequada da preparação final.

A administração de radiofármacos acarreta riscos para terceiros devido à radiação externa ou à contaminação a partir da urina, vômito etc. Devem ser tomadas as precauções adequadas de proteção contra a radiação de acordo com os regulamentos nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ROTOP Pharmaka GmbH
Bautzner Landstrasse 400
01328 Dresden, Alemanha
Telefone: +49 351 - 26 310 100
Fax: +49 351 - 26 310 303
E-mail: service@rotop-pharmaka.de

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

embalagem com 2 conjuntos para injectáveis n.º de registo 5748124
embalagem com 5 conjuntos para injectáveis n.º de registo 5748132

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

17 de abril de 2018 / 22 de fevereiro de 2023

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

07/2022

**11. DOSIMETRIA**

O tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) é produzido através de um gerador (<sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc) e decai por emissão de radiação gama com uma energia média de 140 keV e uma semivida de 6,02 horas formando tecnécio (<sup>99</sup>Tc) que, considerando a sua longa semivida de 2,13 x 10<sup>5</sup> anos pode ser considerado aproximadamente estável.

As doses radiação absorvida estimadas num doente adulto médio (70 kg) a partir de injeções de terofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) de acordo com a ICRP 128 e Andersson *et al.* 2014 encontram-se listadas nas tabelas abaixo. Para o cálculo das doses efetivas em adultos, Andersson *et al.* utilizaram os modelos computacionais voxel e os fatores de ponderação das publicações 110 e 103 da ICRP, respetivamente.

Sujeito em repouso	Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)					
Órgão	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano	
Glândulas supra-renais	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022	
Bexiga	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056	
Superfícies óssea	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027	
Cérebro	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013	
Mama	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012	

Parede da vesícula biliar	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3	
Conteúdo do trato gastrointestinal						
Parede estomacal	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024	
Parede do intestino delgado	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081	
Parede do cólon	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15	
Parede do intestino grosso superior	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16	
Parede do intestino grosso inferior	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12	
Parede cardíaca	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023	
Rins	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055	
Fígado	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02	
Pulmões	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016	
Músculos	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017	

Esófago	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016	
Ovários	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04	
Pâncreas	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025	
Medula vermelha	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016	
Pele	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011	

Baço	0,0039	0,005	0,0078	0,012	0,021	
Testículos	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017	
Timo	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016	
Tiroide	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047	
Parede da bexiga	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056	
Útero	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035	
Restantes órgãos	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02	

<b>Dose eficaz (mSv/MBq)</b>	<b>0,0063</b>	<b>0,01</b>	<b>0,015</b>	<b>0,024</b>	<b>0,046</b>	
------------------------------	---------------	-------------	--------------	--------------	--------------	--

Em esforço	Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)					
Órgão	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano	
Glândulas supra-renais	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022	
Bexiga	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049	
Superfícies óssea	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03	
Cérebro	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016	
Mama	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013	
Parede da vesícula biliar	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23	

Conteúdo do trato gastrointestinal						
Parede estomacal	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024	
Parede do intestino delgado	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062	
Parede do cólon	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11	
Parede do intestino grosso superior	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12	
Parede do intestino grosso inferior	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092	
Parede cardíaca	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025	
Rins	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043	
Fígado	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016	
Pulmões	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017	
Músculos	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018	

Esófago	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017	
Ovários	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036	
Pâncreas	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025	
Medula vermelha	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017	
Pele	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013	

Baço	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022	
Testículos	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018	
Timo	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017	
Tiroide	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037	
Parede da bexiga	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049	
Útero	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32	
Restantes órgãos	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02	

<b>Dose eficaz (mSv/MBq)</b>	<b>0,0058</b>	<b>0,0088</b>	<b>0,013</b>	<b>0,021</b>	<b>0,039</b>	
------------------------------	---------------	---------------	--------------	--------------	--------------	--

Imagiologia cardíaca: A tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) é administrada na forma de duas injeções intravenosas, primeiro em repouso e depois em esforço, ou vice versa. Os limites da atividade recomendada para a primeira dose estão compreendidos entre 250 e 400 MBq; os limites da atividade recomendada para a segunda dose, administrada pelo menos uma hora depois, são de 600 a 800 MBq.

A dose efetiva após administração da dose máxima de 800 MBq em repouso é de 5,0 mSv (por doente adulto com 70 kg) e 4,6 mSv em esforço.

Caso seja aplicada a atividade máxima recomendada de 1200 MBq no espaço de 1 hora, tem de ser considerada uma dose efetiva de 7,3 mSv.

Imagiologia da mama: A dose efetiva após administração da dose máxima de 750 MBq é de 4,7 mSv (por doente adulto com 70 kg).

**12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS**

As recolhas devem ser realizadas em condições e assepsia. Os frascos para injetáveis não devem ser abertos antes da desinfecção da rolha, a solução deve ser recolhida através da rolha utilizando uma seringa descartável provida de uma proteção adequada e uma agulha descartável estéril, ou através de um sistema de aplicação automatizado autorizado.

Se a integridade do frasco para injetáveis estiver comprometida, o produto não deve ser utilizado.

**Procedimento para preparação da injeção de tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc):**
Tetrofosmina ROTOP é um conjunto composto por dois frascos.

O frasco 1 contém um pó para utilização intravenosa após reconstituição com 0,5 ml do frasco 2 e radiomarcção subsequente com solução de pertecnato de sódio. Não misturar a ordem de adição do frasco 2 e solução de pertecnato de sódio, uma vez que tal inversão conduzirá a uma eficiência reduzida da marcação.

Seguir uma técnica asséptica ao longo do processo.

- Colocar o frasco 1 num recipiente protetor e limpar o septo de borracha do frasco 1 e do frasco 2 com uma compressa de álcool apropriada.
- Utilizar uma seringa para transferir 0,5 ml de solução do frasco 2 para o frasco 1. Retirar 0,5 ml de azoto do frasco 1 antes de remover a agulha. Agitar cuidadosamente o frasco para dissolver o conteúdo.
- Inserir uma agulha (agulha de ventilação com um filtro estéril apropriado) através do septo de borracha do frasco 1.
- Injetar a solução de pertecnato de sódio no frasco 1 utilizando uma seringa. Antes de remover a seringa do frasco, retirar 5 ml de ar da zona acima da solução. Remover a agulha de ventilação. Agitar o frasco para garantir uma dissolução completa do pó (incluindo movimentos de inversão).
- Após 15 minutos de tempo de reação, determinar a radioatividade total e calcular o volume a injetar.
- Se necessário, diluir com soro fisiológico isotónico até um volume final total de 10 ml. Agitar novamente para homogeneizar. A preparação radiomarcada pode ser diluída novamente fora do frasco original numa proporção de até 1:10.

**Nota:**

O volume da solução de pertecnato deve ser de 3,5 - 5,5 ml.

A concentração da solução de pertecnato não pode exceder 2,2 GBq/ml.

Não saltar o passo de ventilação dado que tal poderá limitar a pureza radioquímica.

Não utilizar o conjunto se a pureza radioquímica for inferior a 90 %.

A pureza radioquímica aumenta geralmente durante as primeiras horas após a radiomarcção e geralmente alcança cerca de 99 % ao fim de 6 horas.

Armazenar a preparação radiomarcada a uma temperatura inferior a 25 °C e utilizar até 12 horas após a preparação. Eliminar todos os materiais não utilizados e recipientes através de uma via autorizada.

**Propriedades do produto após radiomarcção:**

Aspeto: Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor, aquosa

pH: 7,5 - 9,0

**Controlo de qualidade**

A pureza radioquímica deve ser avaliada de acordo com um dos procedimentos seguintes:

**1. TLC (cromatografia em camada fina)**

*Sistema cromatográfico:*

- Tira de TLC em papel cromatográfico de microfibra de vidro impregnado com ácido salicílico (ITLC-SA) (2 cm x 20 cm) – Não ativar com calor
- Câmara de cromatografia ascendente com tampa
- mistura 65:35 % v/v acetona: dichorometano (preparada diariamente)
- seringa de 1 ml com agulha de 22-25 G
- Equipamento de contagem adequado

*Método:*

- Colocar a mistura 65:35 % v/v acetona: diclorometano na câmara de cromatografia até obter uma profundidade de 1 cm e cobrir a câmara para permitir a saturação.
- Marcar a tira de TLC em papel cromatográfico em microfibra de vidro impregnado com ácido salicílico (ITLC-SA) com uma linha fina a 3 cm da parte inferior e a 15 cm da linha fina utilizando um marcador de tinta. A linha fina indica a origem e o movimento da cor a partir da linha a tinta indicará a posição da frente de solvente e quando deverá ser parada a eluição.
- As posições de corte a 3,75 cm e 12 cm acima da origem (Rf's de 0,25 e 0,8, respetivamente) deverão também ser marcadas a lápis.
- Utilizando uma seringa de 1 ml e uma agulha, aplicar uma amostra

de 10 µl da solução preparada na origem da tira. Não permitir que amostra aplicada entre em contacto com a marca a lápis. Não permitir que a mancha aplicada seque. Colocar imediatamente a tira na câmara de cromatografia e voltar a colocar a tampa. Garantir que a tira não adere às paredes da câmara.

**Nota:**

Uma amostra de 10 µl irá produzir uma mancha com um diâmetro aproximado de 10 mm. Demonstrou-se que diferentes volumes de amostra produzem valores de pureza radioquímica pouco fiáveis.

(5) Quando o solvente atingir a linha marcada, remover a tira da câmara e deixar secar.

(6) Cortar a tira em 3 partes, nas posições de corte marcadas e medir a atividade em cada uma através de um equipamento de contagem apropriado. Tentar manter uma geometria aproximada semelhante para cada peça e minimizar as perdas de tempo morto no equipamento.

(7) Calcular a pureza radioquímica da seguinte forma:

Tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) [%] = 






Atividade da peça central
x
100


Atividade total das 3 peças

**Nota:**

O pertecnato de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) livre corre até ao topo da tira. A tetrofosmina de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) corre até à peça central da tira. O tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) hidrolisado reduzido e quaisquer impurezas complexas hidrofílicas mantêm-se na origem, na parte inferior da tira. Não utilizar o conjunto se a pureza radioquímica for inferior a 90 %.

**2. Procedimento cromatográfico simplificado para controlo de qualidade rápido**

**a) Ensaio do pertecnato de tecnécio (<sup>99m</sup>Tc) e de outras impurezas hidrofílicas (impureza A)**