

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

STAMICIS 1 mg Conjunto para preparações radiofarmacêuticas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de tetrafluoroborato de [tetrakis (1-isocianuro-2-metoxi-2-metilpropil-) cobre (I)].

O radionuclídeo não faz parte do conjunto.

Excipientes com efeito conhecido:

Um ml de solução contém 4,5 mg de sódio

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Conjunto para preparações radiofarmacêuticas.

Pó branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Após a reconstituição com a solução injetável de pertecnetato (^{99m}Tc) de sódio, a solução de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi obtida é indicada para:

- **Cintigrafia de perfusão do miocárdio** para a deteção e localização doenças das artérias coronárias (angina de peito e enfarte do miocárdio).

- **Avaliação da função ventricular global.**

Técnica de primeira passagem para a determinação da fração de ejeção e/ou SPECT com gating por ECG para avaliação da fração de ejeção ventricular esquerda, volumes e movimento da parede regional.

- **Cintimamografia para a deteção de cancro da mama suspeito** quando a mamografia é equívoca, inadequada ou indeterminada.

- **Localização de tecido da paratiroide em hiperfuncionamento** em doentes com uma condição recidivante ou persistente de hiperparatiroidismo primário e secundário e em doentes com hiperparatiroidismo primário com marcação para cirurgia das glândulas paratiroides.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e população idosa

A posologia pode variar dependendo das características da câmara gama e das modalidades de reconstrução. Deve ser justificada a injeção de atividades superiores aos DRL locais (Diagnostic Reference Levels – Níveis de Referência de Diagnóstico).

O intervalo de atividade recomendado para administração intravenosa num doente com um peso médio (70 kg) é de:

Diagnóstico de redução da perfusão coronária e enfarte do miocárdio

O intervalo de atividade recomendado para o diagnóstico de doença cardíaca isquémica de acordo com o European Nuclear Medicine Guide EANM 2019 (Associação Europeia de Medicina Nuclear) é:

– Protocolo de dois dias: 300-600 MBq/estudo se for utilizada uma câmara gama Anger convencional, ou 180-500 MBq se for utilizada uma câmara gama centrada no coração para aquisição

– Protocolo de um dia: 250-400 MBq para a primeira injeção, três vezes mais para a segunda injeção se for utilizada uma câmara gama Anger convencional, ou 150-300 MBq se for utilizada uma câmara gama centrada no coração para a aquisição.

Não se deve administrar um total superior a 1600 MBq, no caso do protocolo de um dia, e de 1200 MBq, no caso do protocolo de dois dias. Para o protocolo de um dia, as duas injeções (em esforço e em repouso) devem ser administradas com, pelo menos, duas horas de intervalo, mas podem ser administradas por qualquer ordem. Após a injeção em esforço, é de encorajar a prática de exercício físico durante mais um minuto (se possível).

Para o diagnóstico de enfarte do miocárdio, uma injeção em repouso é normalmente suficiente.

Para o diagnóstico de doença cardíaca isquémica, são necessárias duas injeções (em esforço e em repouso) para distinguir entre a captação do miocárdio com diminuição transitória e a captação do miocárdio com diminuição persistente.

Avaliação da função ventricular global: 600-800 MBq injetados sob a forma de bólus.

Cintimamografia: 700-1000 MBq injetados sob a forma de bólus, normalmente no braço oposto à lesão.

Localização de tecido da paratiroide em hiperfuncionamento: Para a técnica de fase dupla, 400-900 MBq injetados sob a forma de bólus.

A atividade típica situa-se entre 500-700 MBq.

Para a técnica de subtração com pertecnetato de sódio (^{99m}Tc): 75-110 MBq de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) por administração intravenosa seguido de 400-900 MBq de (^{99m}Tc) sestamibi por administração intravenosa, ou 400-900 MBq de (^{99m}Tc) sestamibi por administração intravenosa seguido de 150 MBq de pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) por administração intravenosa.

Para a técnica de subtração com iodeto de sódio (^{123}I): 7,5-15 MBq de iodeto de sódio (^{123}I) administrado por via oral ou intravenosa, seguido, 2 horas mais tarde, de 400-900 MBq de (^{99m}Tc) sestamibi por administração intravenosa.

Compromisso renal

É necessário proceder a uma análise cuidadosa da atividade a ser administrada devido à possibilidade de uma maior exposição à radiação nestes doentes.

Compromisso hepático

Em geral, a seleção da atividade para doentes com uma função hepática diminuída dever ser cuidadosa, começando normalmente no limite inferior do intervalo posológico.

População pediátrica

A utilização em crianças e adolescentes tem de ser considerada cuidadosamente com base nas necessidades clínicas e na avaliação da relação benefício/risco neste grupo de doentes. As atividades a serem administradas a crianças e adolescentes podem ser determinadas de acordo com as recomendações do cartão de dosagem pediátrica da EANM (European Association of Nuclear Medicine - Associação Europeia de Medicina Nuclear); a atividade administrada em crianças e adolescentes pode ser determinada multiplicando a atividade de referência (para efeitos de cálculo) pelos múltiplos dependentes do peso indicados na tabela seguinte.

$A \text{ [MBq] Administrados} = \text{Atividade de referência} \times \text{Múltiplo}$:

A atividade de referência é 63 MBq como agente de rastreio de cancro. Para os exames imagiológicos cardíacos, as atividades mínimas e máximas de referência são de 42 e 63 MBq, respetivamente, para o exame com o protocolo de dois dias, em repouso e em esforço. Para o protocolo de um dia do exame imagiológico cardíaco, a atividade de referência é 28 MBq em repouso e 84 MBq em esforço. A atividade mínima para um estudo imagiológico é de 80 MBq.

Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo	Peso [kg]	Múltiplo
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

Modo de administração

Via intravenosa.

Devido à potencial lesão tecidular, a injeção com extravasamento deste medicamento radioativo tem de ser rigorosamente evitada.

Utilização em multidoses.

Precauções a ter em conta antes do manuseamento ou administração do medicamento
Este medicamento deve ser reconstituído antes da administração no doente. Para instruções da preparação e controlo da pureza radioquímica do radiofármaco, ver secção 12.

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

Aquisição de imagem

Exame imagiológico cardíaco

O exame deve ser iniciado 30 -60 minutos após a injeção de modo a permitir a depuração hepatobiliar. Pode ser necessário um intervalo de tempo maior para imagens em repouso e em esforço com vasodilatadores utilizados isoladamente devido ao risco de uma atividade subdiafragmática mais elevada do tecnécio (^{99m}Tc). Não existem quaisquer provas de alterações significativas na concentração ou redistribuição do marcador no miocárdio e, consequentemente, é possível a realização do exame até 6 horas após a injeção. O exame pode ser efetuado num protocolo de um dia ou de dois dias.

O exame tomográfico (SPECT), com ou sem gating por ECG, deve ser realizado, de preferência.

Cintimamografia

O exame da mama é iniciado idealmente 5 a 10 minutos após a injeção, com a doente em decúbito ventral e a mama livremente pendente.

O medicamento é administrado numa veia do braço contralateral à mama com a anomalia suspeita. Se a doença for bilateral, a injeção é idealmente administrada numa veia dorsal do pé.

Câmara de gama convencional

A seguir, a doente deve ser reposicionada de modo a que a mama contralateral fique pendente e se obtenha uma imagem lateral. De seguida, pode obter-se uma imagem anterior em supinação, com os braços da doente por detrás da cabeça.

Câmara dedicada à imagiologia mamária

Caso seja utilizada uma câmara dedicada à imagiologia mamária, deve ser seguido um protocolo específico da máquina para obter o melhor desempenho possível da imagiologia.

Exame da paratiroide

A aquisição depende de imagens da paratiroide do protocolo escolhido. Os estudos mais utilizados são as técnicas de subtração e/ou as técnicas de fase dupla, que podem ser realizadas em conjunto.

Para a técnica de subtração, pode utilizar-se iodo (^{123}I), ou pertecnetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) para visualização da glândula tiroide, visto que estes radiofármacos são captados pelo tecido funcional da tiroide. Esta imagem é subtraída do exame com tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi, e o tecido paratiroide com hiperfuncionamento patológico permanece visível após a subtração.

Quando é utilizado iodeto de sódio (^{123}I), as imagens são adquiridas simultaneamente, começando 5 minutos após a injeção de ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi. As imagens são inspecionadas visualmente, normalizadas para contagens da tiroide, e as imagens obtidas com iodeto de sódio (^{123}I) são subtraídas das imagens obtidas com ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi.

Quando é utilizado pertecnetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), a aquisição de imagens com pertecnetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) inicia-se 20 a 30 minutos após a injeção. A aquisição de imagens com ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi inicia-se 10 a 15 minutos após a injeção. As imagens obtidas com pertecnetato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) são subtraídas digitalmente ou cognitivamente das imagens obtidas com ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sestamibi.

Quando se utiliza a técnica de fase dupla, a primeira imagem do pescoço e do mediastino é obtida 10 minutos depois. Após um período de depuração (wash-out) de 1 a 2 horas, procede-se novamente à obtenção de imagens do pescoço e do mediastino.

As imagens planares podem ser complementadas com SPECT inicial ou retardada ou SPECT/TC.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas, a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer um dos componentes do radiofármaco marcado.

Na cintigrafia do miocárdio, os exames complementares de diagnóstico em condições de esforço, as contraindicações gerais associadas à indução de esforço ergométrico ou farmacológico devem ser tidos em consideração.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Potencial para hipersensibilidade ou reações anafiláticas

Se ocorrerem hipersensibilidade ou reações anafiláticas, a administração do medicamento deve ser descontinuada de imediato e iniciado um tratamento intravenoso, se necessário. Para permitir uma ação imediata em caso de emergência, os medicamentos e equipamento necessários, como tubo endotraqueal e ventilador, têm de estar disponíveis de imediato.

Justificação individual de benefício/risco

Para cada doente, a exposição à radiação deve ser justificável pelo benefício provável. A atividade administrada deve, em todo o caso, ser tão baixa quanto razoavelmente conseguida para obter a informação diagnóstica necessária.

Compromisso renal ou hepático

É necessário proceder a uma análise cuidadosa da relação benefício/risco nestes doentes, dada a possibilidade de uma exposição acrescida à radiação (ver secção 4.2).

População pediátrica

Para informação sobre a utilização na população pediátrica, ver secção 4.2.

É necessária uma consideração cuidadosa da indicação, uma vez que a dose eficaz por MBq é mais elevada do que nos adultos (ver secção 11).

Preparação do doente

O doente deve ser bem hidratado antes do início do exame e incentivado a urinar o mais frequentemente possível nas primeiras horas seguintes ao exame, de modo a reduzir a radiação.

Exame imagiológico cardíaco

Se possível, os doentes devem fazer um jejum de, pelo menos, quatro horas antes do exame. É recomendado que os doentes ingiram uma refeição com baixo teor de gordura ou bebam um ou dois copos de leite após cada injeção, antes da imagem. Isto promoverá a rápida depuração hepatobiliar do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi, resultando em menos atividade hepática no exame.

Interpretação das imagens com tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi

Interpretação da cintimamografia

As lesões mamárias com menos de 1 cm de diâmetro podem não ser todas detetadas com cintimamografia, visto que a sensibilidade do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi para a deteção destas lesões é baixa. Um exame negativo não exclui o cancro da mama, especialmente em lesões assim tão pequenas.

Após o procedimento

Deve ser restringido o contacto físico direto com crianças e grávidas nas primeiras 24 horas seguintes à injeção.

Advertências específicas

Na cintigrafia do miocárdio, os exames complementares de diagnóstico em condições de esforço, as contraindicações gerais e precauções associadas à indução de esforço ergométrico ou farmacológico devem ser tidos em consideração.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, isto é, é basicamente “isento de sódio”.

Para precauções relativas ao risco ambiental, ver secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos Cardíacos

Os medicamentos que afetam a função do miocárdio e/ou o fluxo de sangue podem causar resultados falsos negativos no diagnóstico de doenças das artérias coronárias. Particularmente os beta bloqueadores e os antagonistas do cálcio reduzem o consumo de oxigénio e, por conseguinte, também afetam a perfusão, e os beta bloqueadores inibem o aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial em esforço. Por este motivo, a medicação concomitante deve ser tida em consideração ao interpretar os resultados do exame cintigráfico. Devem ser seguidas as recomendações das diretrizes aplicáveis aos exames com esforço ergométrico ou farmacológico.

Inibidores da bomba de protões

A utilização de inibidores da bomba de protões demonstrou estar significativamente associada à captação pela parede gástrica. A sua proximidade à parede inferior do miocárdio pode levar a resultados falsos-negativos ou falsos-positivos e portanto, a um diagnóstico impreciso. Recomenda-se um período de retirada de pelo menos 3 dias.

Produtos Iodados

Quando é utilizada a técnica da subtração para o exame imagiológico do tecido paratiroide em hiperfuncionamento, a utilização de iodo contendo o meio de contraste radiológico, de medicamentos utilizados para tratar o hipertiroidismo e o hipotiroidismo, ou de muitos outros medicamentos, é possível a ocorrência de uma diminuição na qualidade das imagens da tiroide e até impossibilitar a realização da subtração. Para uma lista completa de medicamentos com possíveis interações, consulte o RCM do iodo (^{123}I) ou do pertecnato de sódio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende proceder à administração de um radiofármaco a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se ela está grávida ou não. Qualquer mulher com uma falha no período menstrual deve ser presumir que está grávida até prova em contrário. Se tiver dúvidas sobre uma potencial gravidez (se a mulher teve uma falha menstrual, se o período for muito irregular, etc.), devem ser oferecidas técnicas alternativas que não utilizem radiação ionizante (caso existam) à doente.

Gravidez

Os procedimentos com radionuclídeos realizados em mulheres grávidas também envolvem uma dose de radiação para o feto. Por conseguinte, só devem ser realizados os exames essenciais durante a gravidez, quando o provável benefício exceder indiscutivelmente o risco envolvido para a mulher e para o feto.

Amamentação

Antes da administração de radiofármacos a uma mulher que esteja a amamentar, deve ser tida em consideração a possibilidade de adiar a administração do radionuclídeo até a mulher deixar de amamentar e qual é a opção mais apropriada do radiofármaco, tendo em conta a secreção de atividade no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida durante 24 horas e o leite extraído deve ser eliminado.

Deve ser restringido o contacto físico direto com crianças nas primeiras 24 horas seguintes à injeção.

Fertilidade

Não foram realizados quaisquer estudos de fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de STAMICIS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela que se segue apresenta o modo como as frequências se refletem nesta secção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)
Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Muito raros ($< 1/10.000$)
Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sistema imunitário:

Raros: Reações de hipersensibilidade graves, tais como dispneia, hipotensão, bradicardia, astenia e vómitos (habitualmente nas duas horas após a administração), angioedema. Outras reações de hipersensibilidade [reações alérgicas na pele e das mucosas com exantema (prurido, urticária, edema), vasodilatação].

Muito raros: Foram descritas outras reações de hipersensibilidade nos doentes predispostos.

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: Dores de cabeça.

Raros: Convulsões (pouco tempo depois da administração), síncope.

Cardiopatias

Pouco frequentes: Dor torácica/angina do peito, ECG anómalo.

Raros: Arritmia.

Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes: Náuseas.

Raros: Dor abdominal.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raros: Reações locais no ponto da injeção, hipoestesia e parestesia, afrontamento.
Desconhecido: Eritema multiforme.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Frequentes: Imediatamente após a injeção, um sabor metálico ou amargo, parcialmente em combinação com boca seca e alteração do sentido do olfato.
Raros: Febre, fadiga, tonturas, dor transitória tipo artrítica.

Outras afeções

A exposição à radiação ionizante está associada à indução cancerígena e a um potencial para o desenvolvimento de deficiências hereditárias.
Dado que a dose efetiva é de cerca de 13,0 mSv quando é administrada a atividade máxima recomendada de 1600 MBq (400 em repouso e 1200 MBq em esforço) para um protocolo de 1 dia, espera-se que estas reações adversas ocorram com baixa probabilidade.

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:

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 tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi, a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida, se possível através do aumento da eliminação do radionuclídeo do organismo por micção e defecação frequentes. Talvez seja útil calcular a dose eficaz que foi aplicada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: radiofármacos para diagnóstico, compostos de tecnécio (^{99m}Tc).

Código ATC: V09GA01

Efeitos farmacodinâmicos

Nas concentrações químicas utilizadas para exames diagnósticos, a solução de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi não parece ter qualquer atividade farmacodinâmica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a reconstituição pertecnetato de sódio (^{99m}Tc), forma-se o seguinte complexo de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi:

$[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6]^+$ Em que: MIBI = -2-metoxibutil-isonitrilo

Biodistribuição

O tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi do sangue é rapidamente distribuído no tecido. Cinco minutos após a injeção, apenas cerca de 8 por cento da atividade injetada continua em circulação. Na distribuição fisiológica, pode ser observada uma concentração evidente de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi in vivo em diversos órgãos. Em particular, a captação normal do marcador é evidente nas glândulas salivares, tireoide, miocárdio, fígado, vesícula biliar, intestino grosso e delgado, rins, bexiga, plexos coróides e músculos esqueléticos, e ocasionalmente nos mamilos. Uma ligeira captação homogênea na mama ou axila é normal.

Cintigrafia de perfusão miocárdica

O tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi é um complexo catiónico que se dispersa passivamente pelos capilares e membrana celular. Na célula, está localizado na mitocôndria, onde é “encurralado”, e a retenção baseia-se na mitocôndria intacta, refletindo miócitos viáveis. Após injeção intravenosa, é distribuído no miocárdio, de acordo com a perfusão do miocárdio e viabilidade. A captação do miocárdio, que depende do fluxo coronário, corresponde a 1,5% da dose injetada em esforço e a 1,2% da dose injetada em repouso. Contudo, as células irreversivelmente danificadas não captam o tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi. O nível de extração do miocárdio é reduzido por hipoxia. Possui muito pouca redistribuição e, por conseguinte, são necessárias injeções separadas para exames em esforço e exames em repouso.

Cintimamografia

A captação tecidual de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi depende primariamente da vascularização que, regra geral, é maior no tecido do tumor. O tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi acumula-se em diversos neoplasmas e, de forma mais marcada, na mitocôndria. A sua captação está relacionada com o aumento do metabolismo e proliferação celulares dependentes da energia. A sua acumulação celular é menor quando se verifica uma sobre-expressão das proteínas de resistência multifármacos.

Exame da paratiroide do tecido em hiperfuncionamento

O tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi localiza-se tanto no tecido da paratiroide como no tecido da tireoide em funcionamento, mas, habitualmente, é eliminado de forma mais rápida do tecido da tireoide normal do que do tecido da paratiroide anômalo.

Eliminação

A eliminação do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi ocorre principalmente através dos rins e do sistema hepatobiliar. A atividade de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi, a partir da vesícula biliar, aparece no intestino uma hora após a injeção. Cerca de 27% da dose injetada é eliminada por via renal passadas 24 horas e aproximadamente 33% da dose injetada é eliminada pelas fezes em 48 horas. A farmacocinética em doentes com compromisso renal ou hepático não foi caracterizada.

Semivida

A semivida biológica do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi no miocárdio é de aproximadamente 7 horas em repouso e em esforço. A semivida eficaz (que inclui semividas biológicas e físicas) é de aproximadamente 3 horas para o coração e de aproximadamente 30 minutos para o fígado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade intravenosa aguda em ratinhos, ratos e cães, a dose mais baixa do conjunto reconstituído que resultou em muitas mortes foi de 7 mg/kg [expressos como teor em $\text{Cu (MIBI)}_4 \text{BF}_4$] em ratos fêmeas. Isto corresponde a 500 vezes a dose máxima para o ser humano (DMH): 0,014 mg/kg para os adultos (70 kg).

Nem os ratos nem os cães apresentaram efeitos relacionados com o tratamento com doses reconstituídas do conjunto de 0,42 mg/kg (30 vezes a DMH) e de 0,07 mg/kg (5 vezes a DMH), respectivamente, durante 28 dias. Com a administração de doses repetidas, os primeiros sintomas de toxicidade apareceram durante a administração de 150 vezes a dose diária, durante 28 dias.

A administração com extravasamento em animais revelou inflamação aguda com edema e hemorragias no local da injeção.

Não foram realizados quaisquer estudos de toxicidade reprodutiva.

O $\text{Cu (MIBI)}_4 \text{BF}_4$ não mostrou qualquer atividade genotóxica no teste de Ames, teste de CHO/HPRT e teste da troca de cromátídeos irmãos.

Em concentrações citóticas, observou-se um aumento de aberrações cromossômicas no ensaio do linfócito do ser humano. Não se observou qualquer atividade genotóxica no teste do micronúcleo de ratinho in vivo com 9 mg/kg.

Não foram realizados estudos destinados a avaliarem o potencial carcinogénico do conjunto radiofarmacêutico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Estanho, cloreto di-hidratado
Cisteína, cloridrato mono-hidratado
Citrato de sódio
Manitol

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Não conservar o medicamento rádio-marcado acima de 25°C após a reconstituição e utilizar no espaço de 10 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

A conservação de radiofármacos deve ser de acordo com as diretivas nacionais sobre materiais radioativos.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro multidose de 15 ml, vidro de borossilicato de tipo I, vedado com uma rolha de borracha de bromobutilo e uma tampa de alumínio.

Apresentação: 5 frascos para injetáveis

6.6 Precauções especiais de eliminação

Advertências gerais

Os radiofármacos devem ser recebidos, utilizados e administrados apenas por pessoas autorizadas em ambientes clínicos designados. A sua receção, armazenamento, utilização, transferência e eliminação estão sujeitos aos regulamentos e/ou licenças apropriadas da autoridade local competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de modo a satisfazer tanto os requisitos de segurança relativos à radiação como os de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções asséticas adequadas.

Os conteúdos dos frascos para injetáveis destinam-se apenas à utilização na preparação do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi e não podem ser administrados diretamente no doente sem a realização do procedimento de preparação prévia.

Para instruções sobre a preparação extemporânea do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Se, em qualquer momento na preparação deste medicamento, a integridade do frasco para injetáveis ficar comprometida, este não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser realizados de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos técnicos. É obrigatória a proteção adequada.

O conteúdo do conjunto antes da preparação extemporânea não é radioativo. Porém, após a adição do pertecnetato de sódio (^{99m}Tc), tem de ser mantida a proteção adequada da preparação final.

A administração de radiofármacos gera riscos para outras pessoas, devido a radiação externa ou contaminação por derrame de urina, vômito ou quaisquer outros fluidos biológicos. Por conseguinte, devem ser tomadas medidas de proteção contra a radiação de acordo com os regulamentos nacionais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CIS bio international
B.P.32
F-91192 Gif sur-Yvette Cedex

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

5178272

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

Data da primeira autorização: 19/02/2009
Data da última renovação: 21/04/2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2024

11. DOSIMETRIA

O tecnécio (^{99m}Tc) é produzido através de um gerador de ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) e decai com a emissão de radiação gama com uma energia média de 140 keV e com uma semivida de 6,02 horas para o tecnécio (^{99m}Tc) que, face a sua longa semivida de $2,13 \times 10^5$ anos, pode ser considerado como quase estável.

Os dados abaixo enumerados são da ICRP 128 e são calculados de acordo com os seguintes pressupostos: após a injeção intravenosa, a substância é rapidamente eliminada do sangue e acumula-se principalmente nos tecidos musculares (incluindo coração), fígado, rins e uma quantidade mais pequena nas glândulas salivares e na tireoide. Quando a substância é injetada juntamente com uma prova de esforço, observa-se um aumento considerável da captação em órgãos e tecidos. A substância é excretada pelo fígado e rins nas proporções de 75% e 25%, respectivamente.

Órgão	Dose absorvida por atividade unitária administrada [mGy/MBq] (indivíduo em repouso)				
	Adulto	15-anos	10-anos	5-anos	1-ano
Glândulas suprarrenais	0,0075	0,0099	0,015	0,022	0,038
Superfícies ósseas	0,0082	0,010	0,016	0,021	0,038
Cérebro	0,0052	0,0071	0,011	0,016	0,027
Mama	0,0038	0,0053	0,0071	0,011	0,020
Parede da vesícula biliar	0,039	0,045	0,058	0,10	0,32
Tracto gastrointestinal:					
Parede do estômago	0,0065	0,0090	0,015	0,021	0,035
Parede do intestino delgado	0,015	0,018	0,029	0,045	0,080
Parede do cólon	0,024	0,031	0,050	0,079	0,015
Parede do intestino grosso superior	0,027	0,035	0,057	0,089	0,17
Parede do intestino grosso inferior	0,019	0,025	0,041	0,065	0,12
Parede do coração	0,0063	0,0082	0,012	0,018	0,030
Rins	0,036	0,043	0,059	0,085	0,015
Fígado	0,011	0,014	0,021	0,030	0,052
Pulmões	0,0046	0,0064	0,0097	0,014	0,025
Músculos	0,0029	0,0037	0,0054	0,0076	0,014
Esófago	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Ovários	0,0091	0,012	0,018	0,025	0,045
Pâncreas	0,0077	0,010	0,016	0,024	0,039
Medula óssea	0,0055	0,0071	0,011	0,030	0,044
Glândulas salivares	0,014	0,017	0,022	0,015	0,026
Pele	0,0031	0,0041	0,0064	0,0098	0,019
Baço	0,0065	0,0086	0,014	0,020	0,034
Testículos	0,0038	0,0050	0,0075	0,011	0,021
Timo	0,0041	0,0057	0,0086	0,013	0,023
Tiroide	0,0053	0,0079	0,012	0,024	0,045
Parede da bexiga	0,011	0,014	0,019	0,023	0,041
Útero	0,0078	0,010	0,015	0,022	0,038
Restantes órgãos	0,0031	0,0039	0,0060	0,0088	0,016
Dose eficaz [mSv/MBq]	0,0090	0,012	0,018	0,028	0,053

Órgão	Dose absorvida por actividade administrada [mGy/MBq] (em exercício)				
	Adulto	15-anos	10-anos	5-anos	1-ano
Glândulas					
suprarrenais	0,0066	0,0087	0,013	0,019	0,033
Superfícies					
ósseas	0,0078	0,0097	0,014	0,020	0,036
Cérebro	0,0044	0,0060	0,0093	0,014	0,023
Mama	0,0034	0,0047	0,0062	0,0097	0,018
Parede da vesícula biliar	0,033	0,038	0,049	0,086	0,26
Trato gastrointestinal:					
Parede do estômago	0,0059	0,0081	0,013	0,019	0,032
Parede do intestino delgado	0,012	0,015	0,024	0,037	0,066
Parede do cólon	0,019	0,025	0,041	0,064	0,12
Parede do intestino grosso superior	0,022	0,028	0,046	0,072	0,13
Parede do intestino grosso inferior	0,016	0,021	0,034	0,053	0,099
Parede do coração	0,0072	0,0094	0,010	0,021	0,035
Rins	0,026	0,032	0,044	0,063	0,11
Fígado	0,0092	0,012	0,018	0,025	0,044
Pulmões	0,0044	0,0060	0,0087	0,013	0,023
Músculos	0,0032	0,0041	0,0060	0,0090	0,017
Esófago	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Ovários	0,0081	0,011	0,015	0,023	0,040
Pâncreas	0,0069	0,0091	0,014	0,021	0,035
Medula óssea	0,0050	0,0064	0,0095	0,013	0,023
Glândulas salivares	0,0092	0,011	0,0015	0,0020	0,0029
Pele	0,0029	0,0037	0,0058	0,0090	0,017
Baço	0,0058	0,0076	0,012	0,017	0,030
Testículos	0,0037	0,0048	0,0071	0,011	0,020
Timo	0,0040	0,0055	0,0080	0,012	0,023
Tiroide	0,0044	0,0064	0,0099	0,019	0,035
Parede da bexiga	0,0098	0,013	0,017	0,021	0,038
Utero	0,0072	0,0093	0,014	0,020	0,035
Restantes órgãos	0,0033	0,0043	0,0064	0,0098	0,018
Dose eficaz [mSv/MBq]	0,0079	0,010	0,016	0,023	0,045

A dose eficaz foi calculada de acordo com uma frequência mictória de 3,5 horas em adultos.

Exame imagiológico cardíaco

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade recomendada máxima de 1600 MBq de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi para um adulto que pese 70 kg é cerca de 13,0 mSv, se for implementado um protocolo de um dia, com a administração de 400 MBq em repouso e de 1200 MBq em exercício.

Para a atividade administrada de 1600 MBq, a dose de radiação típica no órgão-alvo – coração – é de 11,2 mGy e as doses de radiação típicas nos órgãos críticos – vesícula biliar, rins e intestino grosso superior são de 55,2 ; 45,6 e 37,2 mGy, respetivamente.

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade recomendada máxima de 1200 MBq (600 MBq em repouso e de 600 MBq em exercício) de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi para um protocolo de 2 dias, para um adulto que pese 70 kg, é cerca de 10,1 mSv.

Para a atividade administrada de 1200 MBq, a dose de radiação típica no órgão-alvo – coração – é de 8,1 mGy e as doses de radiação típicas nos órgãos críticos – vesícula biliar, rins e intestino grosso superior são de 43,2 ; 37,2 e 29,4 mGy, respetivamente.

Cintimamografia

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade recomendada máxima de 1.000 MBq de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi para um adulto que pese 70 kg, é cerca de 9 mSv.

Para a atividade administrada de 1.000 MBq, a dose de radiação típica no órgão-alvo – mama – é de 3,8 mGy e as doses de radiação típicas nos órgãos críticos – vesícula biliar, rins e intestino grosso superior são de 39, 36 e 27 mGy, respetivamente.

Exame da paratiroide

A dose eficaz resultante da administração de uma atividade recomendada máxima de 900 MBq de tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi para um adulto que pese 70 kg, é cerca de 8,1 mSv.

Para a atividade administrada de 900 MBq, a dose de radiação típica no órgão-alvo – tiroide – é de 4,8 mGy e as doses de radiação típicas nos órgãos críticos – vesícula biliar, rins e intestino grosso superior são de 35,1 ; 32,4 e 24,3 mGy, respetivamente.

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

As retiradas devem ser feitas em condições assépticas. Os frascos para injetáveis não podem ser abertos antes da desinfecção da rolha, a solução deve ser retirada através da rolha utilizando uma seringa de dose única, equipada com uma proteção adequada e uma agulha estéril descartável, ou utilizando um sistema de aplicação automatizado autorizado.

Se a integridade deste frasco para injetáveis ficar comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

Instruções para a preparação do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi

A preparação do tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi a partir do conjunto faz-se de acordo com o seguinte procedimento, em conformidade com normas asséticas e de radioproteção:

Método de preparação

A. Procedimento de ebulição

1 Durante o procedimento de preparação, deve utilizar-se luvas à prova de água. Retire o disco de plástico do frasco para injetáveis e desinfete a superfície da tampa do frasco para injetáveis.

2 Coloque o frasco para injetáveis num contentor de chumbo antirradiação adequado com uma etiqueta que contenha as seguintes informações: data, hora de preparação, volume e atividade.

3 Com uma seringa estéril protegida, obtenha asseticamente cerca de 1 a 3 ml de solução de Pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) (200 MBq a 11,1 GBq) estéril e apirogénica.

4 Adicione asseticamente a solução de Pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) ao frasco para injetáveis no contentor de chumbo. Sem retirar a agulha, remova um volume igual de ar para manter a pressão atmosférica dentro do frasco para injetáveis.

5 Agite vigorosamente cerca de 5 a 10 movimentos rápidos verticais.

6 Retire o frasco para injetáveis do contentor de chumbo e coloque-o na **vertical** num banho de água em ebulição apropriado, de modo a que o frasco para injetáveis não fique diretamente em contacto com o fundo do banho, e mantenha em ebulição durante 10 minutos. O banho deverá ser convenientemente protegido. A contagem dos 10 minutos inicia-se no momento em que a água **entra de novo em ebulição**.

Nota: O frasco para injetáveis **tem** de ser mantido na vertical durante a etapa de ebulição. Utilize um banho de água onde a tampa do frasco para injetáveis esteja acima do nível de água.

7 Retire o frasco para injetáveis do banho de água e deixe-o arrefecer durante 15 minutos.

8 Inspeccione visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis, confirmando a ausência de partículas e descoloração antes da administração.

9 Retire asseticamente tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi utilizando uma seringa estéril protegida. Utilize no espaço de 10 horas da preparação.

10 A pureza radioquímica deve ser verificada antes da administração ao doente de acordo com o método RADIO-TLC detalhado abaixo descrito.

B. Procedimento do bloco de aquecimento

- 1 Durante o procedimento de preparação, deve utilizar-se luvas à prova de água. Retire o disco de plástico do frasco para injetáveis e desinfecte a superfície da tampa do frasco para injetáveis.
- 2 Coloque o frasco para injetáveis num contentor de chumbo antirradiação adequado com uma etiqueta que contenha as seguintes informações: data, hora de preparação, volume e atividade.
- 3 Com uma seringa estéril protegida, obtenha asseticamente cerca de 1 a 3 ml de solução de Pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) (200 MBq a 11,1 GBq) estéril e apirogénica.
- 4 Adicione asseticamente a solução de Pertecnetato de sódio (^{99m}Tc) ao frasco para injetáveis no contentor de chumbo. Sem retirar a agulha, remova um volume igual de ar para manter a pressão atmosférica dentro do frasco para injetáveis.
- 5 Agite vigorosamente cerca de 5 a 10 movimentos rápidos verticais.
- 6 Coloque o frasco para injetáveis no bloco de aquecimento previamente aquecido a 100 °C e incube durante 15 minutos. O bloco de aquecimento deve ser adaptado ao tamanho do frasco para injetáveis de modo a assegurar a transferência correta de calor do dispositivo de aquecimento para o conteúdo do frasco para injetáveis.
7. Retire o frasco para injetáveis do bloco de aquecimento e deixe arrefecer durante 15 minutos.
- 8 Inspeccione visualmente o conteúdo do frasco para injetáveis, confirmando a ausência de partículas e descoloração antes da administração.
- 9 Retire asseticamente tecnécio (^{99m}Tc) sestamibi utilizando uma seringa estéril protegida. Utilize no espaço de 10 horas da preparação.
- 10 A pureza radioquímica deve ser verificada antes da administração ao doente de acordo com o método RADIO-TLC detalhado abaixo descrito.

Controlo de qualidade

Método

Cromatografia em camada fina

Materiais

- 1 Placa de óxido de alumínio, J.T. Baker “Baker-flex” IB-FTLC, pré-cortada com as seguintes dimensões: 2,5 cm x 7,5 cm.
- 2 Etanol 768 g/L
- 3 Aparelho calibrado para medição da radioactividade dentro do intervalo 0,7 – 12 GBq.

4 Seringa de 1 ml com uma agulha calibrada 22-26 G.

5 Câmara de eluição pequena com tampa (é suficiente um matraz de 100 ml coberto com película de plástico).

Procedimento

1 Coloque etanol suficiente na câmara de eluição (matraz) de modo a obter uma altura de solvente de 3-4 mm. Tape a câmara (matraz) com película de plástico e aguarde cerca de 10 minutos de modo a que seja atingido um equilíbrio.

2 Aplique 1 gota de etanol, utilizando uma seringa de 1 ml com uma agulha calibrada 22-26, na placa TLC de óxido de alumínio, a 1,5 cm do fundo. Não permita que o ponto seque.

3 Aplique 1 gota da solução do conjunto no topo do ponto de etanol. Deixe o ponto secar.

Não aqueça.

4 Elua a placa até o solvente subir para uma distância de 5,0 cm acima do ponto.

5 Corte a tira a 4,0 cm do fundo e meça a taxa de contagem de cada peça no aparelho de medição.

6 Calcule a % de pureza radioquímica da seguinte forma:

$$\% \text{ tecnécio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ sestamibi} = \frac{(\text{Atividade da parte superior})}{(\text{Atividade total})} \times 100$$

A pureza radioquímica deve ser superior ou igual a 94%, caso contrário, a preparação deve ser descartada.

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