

# **BONE-TEC**

ácido medrônico

Pó liofilizado para preparo da solução injetável de medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ )

10,0mg

# BONE-TEC

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

BONE-TEC

ácido medrônico

## APRESENTAÇÕES

Conjunto de 5 frascos contendo pó liofilizado de ácido medrônico 10,0 mg acondicionado em frasco-ampola de vidro transparente estéril e apirogênico para reconstituição com solução de pertecnetato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) e obtenção da solução injetável de medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

**O BONE-TEC É PARA USO EXCLUSIVO DE DIAGNÓSTICO EM MEDICINA NUCLEAR.**

## ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**

## COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 10,0 mg de ácido medrônico

**Excipientes:** cloreto estanoso, ácido ascórbico e lactose

O radioisótopo não faz parte do componente não radioativo.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para uso diagnóstico em Medicina Nuclear.

O BONE-TEC marcado com solução radioativa, estéril e livre de endotoxinas bacterianas de pertecnetato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) é indicado para realização de estudos diagnósticos do esqueleto e obtenção de imagens que demonstrem a possível existência de áreas com processos osteogênicos alterados em pacientes adultos e/ou pediátricos, como tumores ósseos primários e secundários, infecções, doenças metabólicas ósseas, traumas, fraturas por estresse, entre outros.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) é um complexo hidrofílico que, após administração intravenosa, é distribuído no compartimento extracelular e fixado à matriz óssea por ligação a cristais de hidroxiapatita, especialmente em áreas com alta atividade osteoblástica e aumento do fluxo sanguíneo. Esse mecanismo o torna um marcador ideal para identificar processos que alteram a homeostase óssea, incluindo metástases ósseas, fraturas por estresse, osteomielite, doenças inflamatórias articulares, osteonecrose, displasias esqueléticas e complicações protéticas

Estudos demonstram que o medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) possui alta sensibilidade na detecção lesões ósseas e de atividades osteoblásticas através da Cintilografia planar ou integrada ao SPECT/CT, com acurácia diagnóstica global elevada.

O medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) permite a detecção de alterações metabólicas ósseas em fases mais precoces do que técnicas estruturais como radiografia ou tomografia computadorizada.

As diretrizes práticas da Associação Europeia de Medicina Nuclear (EANM) estabelecem que o medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) é um traçador de primeira escolha para imagens ósseas, devido à sua alta afinidade por áreas de remodelação óssea ativa e seu comportamento farmacocinético favorável.

No contexto do diagnóstico de metástases ósseas, o medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) continua a ocupar um lugar importante devido à sua alta sensibilidade na detecção de áreas com remodelação óssea acelerada.

A cintilografia com medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) é um método eficaz para delinear metástases ósseas no neuroblastoma e pode contribuir para a avaliação da resposta ao tratamento na população pediátrica, graças à sua alta sensibilidade para detectar focos de osteogênese ativa

Em estudos pré-clínicos, a administração de doses entre 1000 e 5000 vezes maiores do que as utilizadas em humanos não produziu sinais de toxicidade sistêmica ou achados histopatológicos significativos. Estudos *in vitro* e *in vivo* não demonstraram genotoxicidade associada ao complexo MDP, embora tenha sido observado algum potencial oxidativo atribuível ao cloreto de estanho livre como agente redutor. Não há evidências suficientes sobre toxicidade reprodutiva, teratogenicidade ou carcinogenicidade em humanos.

Referências: Santos JA, et al (2006); Santos JA et al (2012); Bartel TB et al (2018).

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O complexo medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) se concentra principalmente no compartimento ósseo através do mecanismo de quimioabsorção dos grupos fosfato do agente com a hidroxiapatita da matriz óssea.

O processo de captação óssea do medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) possui três fases:

- A primeira corresponde à transferência do agente do compartimento vascular para o extravascular.
- A segunda corresponde à dissociação do agente do transportador biológico, o cálcio iônico plasmático.
- A terceira representa a taxa de concentração na matriz óssea

Durante as primeiras 24 horas, o medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) é rapidamente eliminado da corrente sanguínea e de outros tecidos não ósseos, concentrando-se no esqueleto e na urina. As porcentagens da dose injetada de BONE-TEC no sangue, em 60 minutos, são de aproximadamente 10%, chegando a 6%, 4% e 3% em 120, 180 e 240 minutos, respectivamente.

A eliminação do medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ocorre principalmente pelos rins.

## 4. CONTRA-INDICAÇÕES

O BONE-TEC é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade aos produtos que compõem a fórmula.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O BONE-TEC deve ser manipulado e a solução injetável intravenosa, radioativa, estéril e livre de endotoxinas bacterianas de medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) deve ser preparada, controlada e utilizada somente em Serviços de Medicina Nuclear autorizados pelas autoridades reguladoras, por profissionais qualificados, seguindo as normas de proteção radiológica e boas práticas de manipulação para radiofarmácia.

**Uso em idosos:** Este medicamento não apresenta informações a respeito de riscos para pacientes geriátricos idosos.

**Crianças e Adolescentes:** O uso em crianças e adolescentes deve ser considerado cuidadosamente, baseado nas necessidades clínicas e avaliação do risco/benefício para este grupo de pacientes.

Para cálculo da atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças, recomenda-se a utilização do Dosage Card da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI)".

**Categoria C de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

O medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) pode atravessar a barreira placentária. No caso de necessidade de realização do exame em paciente com suspeita de gravidez, primeiramente deve haver confirmação da gravidez, para então se avaliar o risco/benefício do exame. Se uma mulher está com o ciclo menstrual atrasado, esta é considerada grávida, até que se prove o contrário. Para mulheres com confirmação de gravidez o procedimento somente deve ser executado em razão de necessidade médica e deve trazer uma avaliação de risco positiva tanto para a mãe, quanto para o feto. Técnicas de avaliação que não envolvam radiação devem ser consideradas.

Para mães que estão em fase de amamentação, deve ser considerada a possibilidade de postergação do exame até que a mãe tenha cessado a amamentação. Se o exame for realmente necessário durante a amamentação, esta deve ser interrompida por 24 horas e o leite materno retirado e descartado, devendo ser substituído por alimentação artificial.

Durante o período de 24 horas após a administração do medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), o contato próximo entre a mãe e o bebê deve ser evitado.

Este produto só deve ser preparado e administrado por profissionais credenciados e autorizados pelas entidades de controle nuclear e deverá ser manipulado em serviços de medicina nuclear especializados.

A solução estéril e livre de endotoxinas de pertecnetato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) utilizada para reconstituição do BONE-TEC deve ser livre de substâncias oxidantes.

O BONE-TEC não é radioativo. No entanto, a solução injetável intravenosa, radioativa, estéril e livre de endotoxinas bacterianas de medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) preparada a partir da adição da solução radioativa, estéril e livre de endotoxinas bacterianas de pertecnetato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) é radioativa e deve ser armazenada, manipulada e descartada seguindo as normas de proteção radiológica.

**Este medicamento contém LACTOSE**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso de simultâneo com os compostos listados a seguir interferem na biodistribuição e comprometem a qualidade da imagem.

O uso simultâneo de **antiácidos contendo alumínio** resulta em imagens hepáticas anormais para qualquer estudo ósseo.

O uso simultâneo de **diatrizonato de cálcio** resulta em imagens hepáticas e renais anormais para qualquer estudo ósseo.

O uso simultâneo de **heparina cálcica** resulta em alta concentração do agente diagnóstico no local da administração.

O uso simultâneo de **compostos contendo fosfato de potássio** resulta em menor captação óssea devido à competição entre o agente diagnóstico e os grupos fosfato por sítios ativos na matriz óssea.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o frasco-ampola contendo o pó liofilizado em sua embalagem original sob refrigeração (2° a 8°C).

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original**

Após a reconstituição e preparo do medronato de sódio (99m Tc), manter em temperatura ambiente (15° a 30°C) **por até 6 horas.**

O armazenamento de radiofármacos deve ocorrer de acordo com regulamentos nacionais sobre materiais radioativos.

O BONE-TEC é um pó liofilizado de coloração branca. Após a reconstituição, a solução deve ser incolor e livre de partículas visíveis.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**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 (Comissão Nacional de Energia Nuclear).**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O BONE-TEC é um pó liofilizado para a reconstituição com solução de pertecnetato de sódio (99m Tc) e preparo da solução injetável de medronato de sódio (99m Tc).

A atividade recomendada de medronato de sódio (99m Tc) para a realização de estudos de cintilografia óssea é:

Adultos: 370 a 740 MBq (10 a 20 mCi).

Niños: 7.4 a 13 MBq/kg (0.20 a 0.35 mCi/kg).

A dose máxima de ácido medrônico, principio ativo do BONE-TEC não deve ser maior que 5.0 mg por paciente.

**Uso pediátrico:** Para cálculo da atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças, recomenda-se a utilização do Dosage Card da Sociedade Europeia (EANMMI). Além disso, deve ser levado em conta a eficiência do equipamento utilizado para a determinação da atividade a ser administrada.

O Dosage card classifica os radiofármacos em classes A, B e C para avaliação da atividade base e do fator multiplicador. De acordo com a indicação e classificação, aplica-se a equação:

Atividade (MBq) = Atividade de Base (MBq) x Fator Multiplicador.

Recomenda-se uma atividade mínima de 40 MBq (1,08 mCi) para obter imagens de qualidade.

Fator multiplicador (FM) para cálculo da atividade de succimer (99m Tc) a ser administrada em crianças, apresentado na Tabela 1.

<b>Peso (Kg)</b>	<b>FM</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>FM</b>	<b>Peso (Kg)</b>	<b>FM</b>
3	1,00	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

Insuficiência renal: Pode ocorrer aumento da exposição à radiação, portanto é necessário que seja analisada a atividade antes de ser administrada.

### Dosimetria

A solução injetável de medronato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) apresenta características nucleares do radioisótopo de marcação tecnécio- $^{99m}\text{Tc}$ .

O pertecnetato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) apresenta decaimento por transição isomérica, com meia-vida de 6 horas e seu fóton principal é utilizado na detecção de patologias no diagnóstico por imagem. Suas características são demonstradas na Tabela 2.

Tabela 2: Radiação principal emitida pelo pertecnetato de sódio ( $^{99m}\text{Tc}$ )

Radiação	Porcentagem de radiação / desintegração	Energia (keV)
Gama	89,07	140,5

Fonte: Kocher, David C. "Radioactive Decay Data Tables" DOE/TIC-11026, 108 (1981)

Radiação externa: a radiação gama emitida pela constante de Tecnécio- $^{99m}\text{Tc}$  é  $0,78 \text{ R} / \text{mCi-h}$ , a uma distância de 1,0 cm de espessura chumbo necessitando de 0,017 cm para atingir um coeficiente de atenuação de 0,5. Para facilitar o controle da exposição, as espessuras de chumbo e os coeficientes de atenuação resultantes em cada caso são indicados na Tabela 3.

Tabela 3: atenuação de radiação por blindagem com chumbo

Chumbo (cm)	Coefficiente de atenuação
0.017	0.5
0.08	$10^{-1}$
0.16	$10^{-2}$
0.25	$10^{-3}$
0.33	$10^{-4}$

Fonte: Kocher, David C. "Radioactive Decay Data Tables" DOE/TIC-11026, 108 (1981)

A correção da atividade remanescente devido ao decaimento físico do radionuclídeo, em intervalos de tempo após sua obtenção ou tempo de calibração, é indicada na Tabela 4.

Tabela 4: decaimento físico do tecnécio- $^{99m}\text{Tc}$

Horas	Fração remanescente	Horas	Fração remanescente
0	1.000	5	0.562
1	0.891	6	0.501
2	0.794	8	0.398
3	0.708	10	0.316
4	0.631	12	0.251

Fonte: Kocher, David C. "Radioactive Decay Data Tables" DOE/TIC-11026, 108 (1981)

O  $^{99m}\text{Tc}$  é produzido por um gerador de ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ) e decai por transição isomérica, com a emissão de radiação

gama com energia média de 140 keV, com 89% de abundância e meia-vida de 6,02 horas para tecnécio ( $^{99}\text{Tc}$ ) que, dada a sua longa meia-vida de  $2,13 \times 10^5$  anos, pode ser considerado quase estável.

Os dados de dosimetria do medronato de sódio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) obtidos do Relatório N° 14 do MIR D são apresentados na Tabela 5 e consideram doses administradas de acordo com o peso corporal, variando entre 45,5 MBq (1,2 mCi) a 740MBq (20mCi) e que a bexiga é esvaziada a cada 120 minutos.

Tabela 5: Dosimetria do medronato de sódio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )

PESO	3,5Kg	12,1Kg	20,3Kg	33,5Kg	55Kg	70Kg
Dose	45,5 MBq	157,3 MBq	263,9 MBq	435,5 MBq	715 MBq	740 MBq
Rins	3,0 mGy	4,2 mGy	4,0 mGy	4,4 mGy	5,2 mGy	4,4 mGy
Ovários	1,5 mGy	2,5 mGy	2,4 mGy	2,6 mGy	3,0 mGy	2,4 mGy
Medula	10,9 mGy	12,9 mGy	10,6 mGy	10 mGy	10 mGy	9,6 mGy
Osso	104 mGy	113 mGy	79,2 mGy	78 mGy	78 mGy	64 mGy
Testículos	1,2 mGy	2,0 mGy	1,8 mGy	1,9 mGy	2,1 mGy	1,6 mGy
Bexiga	11,4 mGy	17,3 mGy	15,6 mGy	17 mGy	19 mGy	15 mGy
Corpo Inteiro	1,8 mGy	2,7 mGy	2,6 mGy	2,7 mGy	3,0 mGy	2,5 mGy

## **INSTRUÇÕES PARA O PREPARO DO RADIOFARMACO MEDRONATO DE SÓDIO ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )**

### **MARCAÇÃO**

Todos os processos realizados para preparação da solução de medronato de sódio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) devem ser realizados em área limpa, por exemplo, fluxo laminar, utilizando elementos estéreis e descartáveis, bem como o recomendado pelas normas de radioproteção.

1. Retirar o frasco de pó liofilizado, não radioativo, estéril e isento de endotoxinas bacterianas de BONE-TEC do refrigerador e aguardar até que atinja a temperatura ambiente.
2. Remover a tampa plástica do frasco e realizar assepsia da parte superior com álcool etílico 70%.
3. Colocar o frasco de BONE-TEC dentro de uma blindagem de chumbo com espessura de acordo com a atividade a ser usada para marcação.
4. Fracionar 1850 a 3960 MBq (50 a 80mCi) em até 3 mL de solução injetável de pertecnetato de sódio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Se necessário, ajustar o volume final com solução fisiológica estéril e livre endotoxinas bacterianas.
5. Antes da marcação, remover as bolhas de ar da seringa contendo a solução de pertecnetato de sódio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).
6. Adicionar a solução de pertecnetato de sódio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) no frasco de BONE-TEC tendo o cuidado de igualar a pressão interna e externa do frasco quando o pó liofilizado for reconstituído.
7. Homogeneizar durante aproximadamente 1 minuto, até a completa dissolução. A solução deve ser incolor e livre de partículas visíveis.
8. Deixar a solução em repouso, em temperatura ambiente, por 10 minutos.
9. Realizar os controles de qualidade para determinação da pureza radioquímica do medronato de sódio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) e pH.
10. Após a aprovação, realizar o fracionamento da dose a ser administrada.

### **ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA**

## **CONTROLE DE QUALIDADE**

### **A) DETERMINAÇÃO DE pH**

Aplicar uma amostra do radiofármaco medronato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) sobre uma fita indicadora de pH.

Aguardar 30 segundos e comparar a cor adquirida pela fita com os parâmetros constantes na caixa desta.

*A faixa de pH deve estar entre 3,5 e 7,5.*

### **B) PUREZA RADIOQUÍMICA**

É de responsabilidade do serviço de medicina nuclear a realização dos ensaios de controle de qualidade do radiofármaco antes da administração ao paciente, conforme as orientações descritas a seguir:

<b>SISTEMA CROMATOGRÁFICO</b>	<b>SISTEMA A</b>	<b>SISTEMA B</b>
<b>FASE ESTACIONÁRIA</b>	ITLC (SG)	ITLC (SG)
<b>FASE MÓVEL</b>	Acetato de sódio 136 g/L	Metiletilcetona (MEC)
<b>Rf <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup></b>	0,9 – 1,0	0,9 – 1,0
<b>Rf <sup>99m</sup>Tc-Hidrolisado/Colóide</b>	0,0 – 0,1	0,0 – 0,1
<b>Rf <sup>99m</sup>Tc-Medronato</b>	0,9 – 1,0	0,0 – 0,1

#### *Metodologia*

1. Preparar as duas placas de ITLC (SG) de 2,0 cm de largura e 8,0 cm de comprimento.
2. Preparar duas cubas cromatográficas, uma com acetato de sódio e outra com metiletilcetona, de modo que gere uma coluna de 0,5 cm de altura. Tampe as cubas cromatográficas e deixe por alguns minutos até que a atmosfera esteja saturada com os solventes.
3. A 1,5 cm da base inferior de cada uma das placas, marque a área de aplicação.
4. Com uma seringa de 1,0 ml e seguindo os padrões de proteção radiológica, aplique uma alíquota da solução de medronato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) nas placas.
5. Deixar a gota secar em temperatura ambiente e coloque-a dentro de cada cuba cromatográfica.
6. Desenvolver os cromatogramas por cromatografia ascendente.
7. Após o solvente atingir a altura de 6,0 cm do comprimento total, remover as fitas das cubas cromatográfica.
8. Seque as fitas cromatográficas ao ar ou com a ajuda de uma fonte de calor.
9. Corte-as em duas porções idênticas e coloque-as dentro de recipientes adequados para medição no calibrador de dose. A porção inferior é chamada de ORIGEM e a superior de FRONTE.
10. Determine a atividade em cada porção.
11. Calcule a % de Impurezas e a % de medronato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) usando as seguintes fórmulas.

$$\% \text{ Impureza A} = \frac{\text{Atividade Origem}}{\text{Atividade Origem} + \text{Atividade Fronte}} \times 100$$

$$\% \text{ Impureza B} = \frac{\text{Atividade Fronte}}{\text{Atividade Origem} + \text{Atividade Fronte}} \times 100$$

$$\% \text{ Pureza radioquímica medronato de sódio } (^{99m}\text{Tc}) = 100 - (\% \text{ Impurezas A+B})$$

**Especificação: Pureza radioquímica do medronato de sódio (<sup>99m</sup>Tc) ≥ 95%**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas relacionadas ao BONE-TEC são raras e comumente leves, reversíveis, sem muita gravidade e geralmente não necessitam de intervenção médica, tais como reações cutâneas, como erupções cutâneas, coceira e eritema (vermelhidão), problemas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e calafrios. Fraqueza, tontura e dor de cabeça.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

No caso da administração de uma superdose de radiação com medronato de sódio (99m Tc), a dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida na medida do possível, aumentando a ingestão de líquidos que proporcionarão a eliminação do radionuclídeo do corpo através da diurese.

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

### DIZERES LEGAIS:

REGISTRO: xxx.xxx.xxx

#### Registrado e Importado por:

**Eckert & Ziegler Brasil Comercial Ltda**

Rua Miguel Nelson Bechara, n.º 480, Jardim Pereira Leite

São Paulo – SP – CEP: 02712-130

CNPJ: 02.887.124/0002-47

**Responsável Técnica:** Clarice Aparecida de Almeida - CRF-SP nº: 48157

**Serviço de Atendimento ao Consumidor:** Tel.: (11) 3526-5757  
sac@ezag.com

#### Produzido por:

**TECNONUCLEAR S.A.**

Arias 4141/47/49/76/80 Ciudad de Buenos Aires (1430) - República Argentina

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**

"Esta bula foi aprovada pela Anvisa em ...../...../....."



**Histórico de Alteração de  
Texto de Bula**

<b>Dados da submissão eletrônica</b>			<b>Dados da petição/notificação que altera a bula</b>				<b>Dados das alterações de bulas</b>		
<b>Data do expediente</b>	<b>No. do expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Data do expediente</b>	<b>No. do expediente</b>	<b>Assunto</b>	<b>Data de aprovação</b>	<b>Itens de Bula</b>	<b>Versões (VP/VPS)</b>	<b>Apresentações relacionadas</b>
NA	NA	11403 - RADIOFÁRMACO - Documentação para análise de bula, dizeres de rotulagem e nome comercial	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA