

RPHRENO

RPHPHARMA

Pó Liofilizado para Solução Injetável

1 mg succímer

1 mg de succímer componente não radioativo para preparação do succímer (^{99m}Tc) injetável.

LEIA COM ATENÇÃO ANTES DE USAR O PRODUTO

MEDICAMENTO PARA USO DIAGNÓSTICO EM MEDICINA NUCLEAR

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó Liofilizado para Solução Injetável.

Cartucho com 5 frascos-ampola de 7,5 mL, de vidro tipo I transparente, estéreis e apirogênicos, contendo pó liofilizado para solução injetável, equivalente a 1 mg de succímer, para preparação radiofarmacêutica. O radioisótopo não faz parte do componente.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 7,5 mL contém:

COMPOSIÇÃO	QUANTIDADE
succímer	1,0 mg
ácido ascórbico	0,7 mg
inositol	50 mg
cloreto estanoso di-hidratado	0,42 mg

Tabela 1 – Composição dos frascos do kit RPHRENO.

O conteúdo de cada frasco deve ser reconstituído com solução injetável de Pertecnetato de Sódio (Na^{99m}Tc) proveniente/eluída de um gerador de tecnécio (^{99m}Tc), estéril, apirogênica e livre de oxidante, conforme instruções de preparo. Nenhum conservante bacteriostático está presente no conteúdo do frasco, que é armazenado sob atmosfera de nitrogênio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento destina-se apenas ao uso diagnóstico. Após reconstituição com a solução injetável de Pertecnetato de Sódio (Na^{99m}Tc), o radiofármaco succímer (^{99m}Tc) obtido é indicado para: obtenção de dados qualitativos por imagens planares ou tomográficas em SPECT ou quantitativos da função renal relativa ou absoluta de cada rim individualmente. É utilizado,

ainda, na avaliação da anatomia do córtex renal, podendo estimar a massa renal funcionante. Possibilita a detecção de lesões expansivas como tumores, cistos, hematomas e abscessos renais, bem como a detecção de infarto e de cicatrizes renais após infecção. A cintilografia com succímer (^{99m}Tc) é considerada, atualmente, o padrão referência para o diagnóstico de pielonefrite aguda. Seu uso possibilita também a detecção de malformações congênitas, tais como: rim ectópico, rim multicístico, fusão renal, entre outros.

O uso pediátrico deve ser considerado cuidadosamente, considerando a necessidade clínica e a relação risco/benefício nos pacientes desse grupo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso de succímer (^{99m}Tc) para a realização de imagens renal e diagnóstico de pielonefrite foi avaliado em ratos e coelhos. A eficácia de succímer (^{99m}Tc) em prever o risco de cicatriz após pielonefrite foi verificada por diversos autores e também foi demonstrada a capacidade do succímer (^{99m}Tc) em quantificar a função renal absoluta em crianças. Um estudo com 115 crianças (menores de 5 anos) demonstrou que o SPECT com succímer (^{99m}Tc) é melhor que outros exames de imagem (urograma intravenoso, ultrassom cistouretrografia miccional) para detectar defeitos renais (Verber et al., 1988).

Referências bibliográficas:

VERBER, et al., Arch Dis Child. 1988.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Após administração intravenosa, o succímer (^{99m}Tc) se acumula preferencialmente nos túbulos renais proximais e distais, apresentando alta afinidade cortical (Lin et al., 1974). A ligação do complexo succímer (^{99m}Tc) às proteínas plasmáticas pode chegar de 75% a 90% na primeira hora pós administração do radiofármaco. A captação está relacionada à perfusão cortical, e a meia-vida biológica no plasma em pacientes com função renal normal é de 56 minutos, e a meia-vida efetiva é de aproximadamente 1 hora (Enlander et al., 1974). Após 1 hora da administração do radiofármaco é possível observar ambos os rins, com radioatividade significativa em bexiga e baixa captação em fígado, estômago, tireoide e demais órgãos, sendo que cerca de 25% da atividade pode ser medida nos túbulos renais proximais, 30% no plasma e 10% na urina, além de uma atividade desprezível ligada às proteínas plasmáticas (Arnold et al., 1975; Bingham and Masey, 1978; Handmaker et al., 1975). A extração renal é de 4 a 5% por passagem nos rins, sendo que $48,3\% \pm 3\%$ da atividade acumula-se no córtex renal 3 horas após administração intravenosa, sendo que 20% desta ainda permanece no plasma, cerca de 10% em fígado e músculos, e excreção renal de 11,4%. Após 6 horas, cerca de 50% da atividade total concentra-se no córtex renal. O complexo succímer (^{99m}Tc) tem uma depuração renal lenta, com 37% da radioatividade injetada sendo excretada em 24 horas. Embora o tempo ideal para a realização das imagens renais seja entre 4 a 6 horas após injeção, devido a sua baixa excreção urinária, as imagens podem ser realizadas em tempos maiores. No caso de insuficiência renal, pode-se observar captação em fígado, vesícula biliar e intestinos.

Referências bibliográficas:

ARNOLD et al. J Nucl Med. 1975.

BINGHAM e MASEY. Br J Radiol. 1978.

ENLANDER et al. J. Nucl Med. 1974.

HANDMAKER et al. J Nucl Med. 1975.

LIN, et al. J Nucl Med. 1974.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao succímer (^{99m}Tc) ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Não há estudos que comprovem segurança para a administração de um radiofármaco durante a gravidez. O tecnécio- 99m é excretado pelo leite materno, portanto o aleitamento deve ser suspenso pelo menos 24h após administração do radiofármaco e o leite produzido durante esse período deve ser descartado. Evitar o contato próximo entre a mãe e o bebê durante as 12 horas seguintes à administração do radiofármaco. Esse medicamento deve ser preparado e administrado somente em Serviços de Medicina Nuclear devidamente regularizados junto às entidades de controle nuclear e sanitários, por profissionais com formação e qualificação no manuseio seguro de material radioativo, de forma a cumprir os requisitos de proteção contra radiação e os de qualidade radiofarmacêutica. Os componentes do kit antes da preparação não são radioativos. No entanto, após a adição da solução injetável de pertecnetato de sódio (Na^{99m}Tc), este medicamento torna-se radioativo e deve ser mantida uma blindagem adequada da preparação final. Cuidados, como o uso de blindagens, luvas e óculos adequados devem ser obrigatórios. O conteúdo do frasco destina-se apenas ao uso na preparação do radiofármaco succímer (^{99m}Tc) e não deve ser administrado diretamente ao paciente.

Os componentes do kit são estéreis e livres de pirógenos. É essencial seguir as instruções de preparo com cuidado e adotar procedimentos assépticos rigorosos durante sua preparação.

A injeção com succímer (^{99m}Tc) não contém conservantes bacteriostáticos. Resultados de imagiologia favoráveis são obtidos de 4 a 6 horas após a administração. A injeção com succímer (^{99m}Tc) deve ser descartada 4 horas após a reconstituição. A solução deve ser límpida e livre de partículas. A qualidade da imagem pode ser adversamente afetada pela obesidade do paciente, idade avançada, e insuficiência renal.

Deve-se tomar cuidado com relação ao uso de radiações ionizantes. Assim, o descarte de rejeitos radioativos (materiais utilizados, recipientes e demais resíduos) deve ser feito em local apropriado, seguindo as normas de radioproteção.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diversas drogas e condições demonstram interferências na biodistribuição de radiofármacos. O succímer (^{99m}Tc) interage direta ou indiretamente com compostos contendo cloreto de alumínio, bicarbonato de sódio, cloreto de amônio, mitomicina, captopril e outros inibidores da

enzima de conversão da angiotensina, como enalapril, lisinopril, ramipril, podendo comprometer a qualidade das imagens.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento é válido por 12 meses a partir da data de fabricação. Armazenar sob refrigeração (de 2°C a 8°C), ao abrigo da luz. A solução estéril e apirogênica de pertecnetato de sódio (Na-99mTcO₄), sem a presença de ar, quando adicionada ao frasco de RPHRENO, produz uma marcação rápida que permanece estável in vitro durante um período de 4 horas.

Após complexação com tecnécio-99m (99mTc), conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C), ao abrigo da luz, por até 4 horas.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Antes de administrar no paciente, observe o aspecto do produto marcado, que deve ser límpido e incolor.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

Manipulação, armazenamento e descarte de materiais radioativos devem ser realizados em conformidade com as normas da CNEN.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: intravenosa.

A atividade recomendada para cintilografia renal é de 37-185 MBq (1-5 mCi). A dose a ser administrada ao paciente deve ser medida por um sistema de calibração de radioatividade adequado imediatamente antes da administração (DONOHOE, 2003).

A ATIVIDADE ADMINISTRADA EM CRIANÇAS E IDOSOS DEVE SER CALCULADA DE ACORDO COM A SUPERFICIE CORPÓREA.

8.1. INSTRUÇÕES DE PREPARO E CONSERVAÇÃO APÓS COMPLEXAÇÃO

- Usar normas de assepsia e precauções para evitar exposição à radiação.
- Retirar o frasco do refrigerador e aguardar até que atinja a temperatura ambiente.
- Destacar a tampa plástica do frasco e realizar assepsia da parte superior com álcool etílico 70%.
- Colocar o frasco adequadamente dentro da blindagem de chumbo, de forma cuidadosa.
- Evitar a entrada de ar no frasco e eliminar as bolhas de ar da seringa antes da adição da solução de pertecnetato de sódio.

- Para quantificação renal relativa (QRR): adicionar 4 mL de Na-99mTcO₄ (se necessário, completar o volume com NaCl 0,9%) com atividade máxima de 3700 MBq (100 mCi) ao frasco de RPHRENO de forma asséptica.
- Para quantificação renal absoluta (QRA): adicionar 4 mL de Na-99mTcO₄ (se necessário, completar o volume com NaCl 0,9%) com atividade máxima de 1480 MBq (40 mCi) ao frasco de RPHRENO de forma asséptica.
- Sem remover a agulha, aspirar um volume igual de ar para manter a pressão dentro do frasco.
- Colocar a tampa de chumbo na blindagem.
- Agitar o frasco suavemente por inversão, por 30 segundos, até que o liofilizado esteja completamente dissolvido. A solução deve ser límpida e livre de partículas.
- Deixar em repouso, à temperatura ambiente, por no mínimo 20 minutos para completa reação de marcação.
- Realizar o controle de qualidade.
- Após aprovação no controle de qualidade, retirar doses conforme o peso corporal do paciente, evitando a entrada de ar durante o manuseio do frasco. Utilizar seringa e agulha estéreis e descartáveis.
- Sempre que a solução e o recipiente permitirem, os produtos destinados à injeção intravenosa devem ser inspecionados visualmente, para garantir a não ocorrência de material particulado.

8.2.CONTROLE DE QUALIDADE – RADIOQUÍMICO

Utilizar uma placa de papel Whatman 3MM e uma de Sílica gel 60, de 6,5 centímetros de comprimento e 1,5 centímetro de largura, como ilustrado na figura 1. Após transcorrido o tempo de incubação da complexação, adicionar de 3 a 4 gotas na linha de aplicação de cada uma das placas. Colocar a placa de papel Whatman em uma cuba cromatográfica, contendo butanona PA, e a placa de Sílica gel 60 numa cuba cromatográfica contendo NaCl 0,9%. Aguardar para que os solventes migrem até as linhas superiores das respectivas placas. Isso pode ocorrer em tempos diferentes. Retirar as placas das cubas cromatográficas. Cortar a PLACA 1 na metade, e a PLACA 2 a 1,0 cm do ponto de aplicação. Calcular a pureza radioquímica conforme as fórmulas abaixo. Analisar os resultados da pureza radioquímica conforme a tabela 2.

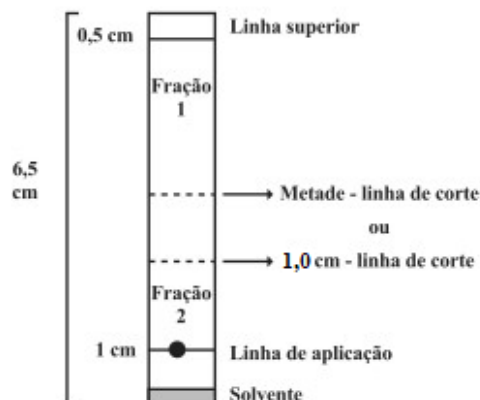


Figura 1 - Corte das placas cromatográficas

PLACA 1: % $^{99m}\text{TcO}_4^-$:

$$\frac{\text{atividade fração 1}}{\text{atividade fração 1 + 2}} \times 100$$

PLACA 2: % $^{99m}\text{TcO}_2$:

$$\frac{\text{atividade fração 2}}{\text{atividade fração 1 + 2}} \times 100$$

A pureza radioquímica deve ser $\geq 90\%$

$$100 - (\text{impureza placa 1} + \text{impureza placa 2}) \geq 90\%$$

Referência: USP 40 – Technetium Tc 99m Succimer Injection.

ANÁLISE CROMATOGRÁFICA DO RPHRENO (^{99m}Tc)			
Sistema Cromatográfico		Espécies de (^{99m}Tc)	
Fase estacionária	Fase móvel	Origem	Fronte
PLACA 1 Papel Whatman	Butanona PA	succimer (^{99m}Tc) $^{99m}\text{TcO}_2$	$^{99m}\text{TcO}_4^-$
PLACA 2 Silica Gel 60	NaCl 0,9%	$^{99m}\text{TcO}_2$	succimer (^{99m}Tc) $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Tabela 2 - Sistemas Cromatográficos para controle radioquímico do RPHRENO (^{99m}Tc).

8.3. CONTROLE DE QUALIDADE – pH

Aplicar uma amostra do radiofármaco sobre o papel indicador da fita de pH. Aguardar 30 segundos e comparar a cor adquirida pela fita com os parâmetros constantes na caixa desta.

A faixa de pH para o radiofármaco RPHRENO (^{99m}Tc) deve ser entre 2,3 – 3,5.

8.4. CUIDADOS NA ADMINISTRAÇÃO

Este medicamento torna-se radioativo após a adição da solução de pertecnetato de sódio. Cuidados, como o uso de blindagens, luvas e óculos adequados devem ser obrigatórios durante a administração do radiofármaco.

Os conjuntos de reativos são estéreis e apirogênicos. Para preservar a esterilidade do produto, deve-se manipular atendendo às Boas Práticas de Manipulação de Produtos Estéreis (produto intravenoso).

8.5. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DO TECNÉCIO-99-METAESTÁVEL

O tecnécio-99-metaestável (^{99m}Tc) tem propriedades físicas ideais para estudo de imagens cintilográficas. O (^{99m}Tc) decai através de transição isomérica a tecnécio-99 (^{99}Tc). Possui uma meia-vida física de 6,02 horas.

RADIAÇÃO	MÉDIA/DECAIMENTO (%)	ENERGIA MÉDIA (keV)
Gama -2	89,07	140,5

Tabela 3 – Dados da principal radiação emitida.

Fonte: KOCHER, David C., “Radioactive Decay Data Tables,” DOE/ TIC-11026. 108(1981).

8.6. DOSIMETRIA

Estimativas de dose absorvida de corpo inteiro e de órgãos selecionados estão listadas na tabela 4.

ESTIMATIVA DE DOSE DE RADIAÇÃO ABSORVIDA		
Órgão	mGy/MBq	rad/mCi
Rins	0,17	0,63

Bexiga	0,019	0,07
Adrenais	0,013	0,05
Fígado	0,013	0,05
Ovários	0,0037	0,014
Testículos	0,0018	0,007
Útero	0,0046	0,017

Tabela 4 - Dosimetria para administração do RPHRENO (99mTc).

Os dados relativos à dosimetria foram retirados da publicação 53 do ICRP (Comissão Internacional de Proteção Radiológica).

8.7. RADIAÇÃO EXTERNA

A constante específica de radiação gama para o tecnécio-99m (99mTc) é 5,4 microcoulombs/Kg-MBq-hr (0,78R/mCi-hr) a 1 cm. A atenuação da radiação emitida por este radionuclídeo resultante da interposição de várias espessuras de chumbo está descrita na tabela 5.

ESPESSURA DA BLINDAGEM DE CHUMBO (Pb) cm	COEFICIENTE DE ATENUAÇÃO
0,017	0,5
0,08	0,1
0,15	0,01
0,25	0,001
0,33	0,0001

Tabela 5 - Atenuação da radiação através da blindagem de chumbo.

O molibdênio-99 (99Mo) decai para tecnécio-99m (99mTc) com uma meia-vida de 2,75 dias. As características físicas de decaimento do 99Mo são tais que apenas 86,8% dos núcleos de 99Mo em decaimento formam 99mTc. As eluições do gerador podem ser feitas a qualquer momento, mas a quantidade de 99mTc disponível dependerá do intervalo de tempo desde a última eluição. Depois de seis horas, aproximadamente 47% do máximo de 99mTc está disponível. Noventa e cinco por cento é atingido após 24 horas. Para corrigir para o decaimento físico do 99mTc, as frações que permanecem em intervalos de tempo selecionados são mostradas na Tabela 6.

HORA	FRAÇÃO REMANESCENTE	HORA	FRAÇÃO REMANESCENTE
1	0,891	7	0,447
2	0,794	8	0,398
3	0,708	9	0,355
4	0,631	10	0,316
5	0,562	11	0,282
6	0,501	12	0,251

Tabela 6 – Decaimento físico; meia-vida do tecnécio-99m (99mTc): 6,02 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer efeitos indesejáveis após a administração do radiofármaco.

As reações são consideradas muito raras.

Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): eritema, náuseas, rubor, síncope, desmaio e dor abdominal.

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

10. SUPERDOSE

Quando administrada uma superdose de radiação com RPHRENO (99mTc), a dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida o quanto possível, com a ingestão de maiores quantidades de líquidos para eliminação do radionuclídeo do corpo através do aumento da frequência de micção.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.7359.0004

Registrado e produzido por:

GRUPORPH

MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO S.A.

Avenida Ipiranga, 6681 – Prédio 93 – Sala 101 e 201 – TECNOPUC - 90619-900

Porto Alegre/RS

CNPJ: 04.891.262/0001-44

SAC: (51) 3336.7134

Uso restrito a estabelecimentos de saúde

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (26/10/2020).



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DE TEXTO DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/04/2021	1663715/21-1	10886 - RADIOFÁRMACO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Todos os itens conforme RDC 47/09.	VP/VPS	1 MG PO LIOF SOL INJ CX 5 FA VD TRANS
29/06/2021	2524150/21-6	11499 - RADIOFÁRMACO - Notificação de alteração de texto de bula - Publicação no Bulário RDC 60/2012	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	1 MG PO LIOF SOL INJ CX 5 FA VD TRANS
30/09/2024	-	11499 - RADIOFÁRMACO - Notificação de alteração de texto de bula - Publicação no Bulário RDC 60/2012	NA	NA	NA	NA	NA	VP/VPS	1 MG PO LIOF SOL INJ CX 5 FA VD TRANS

RPHRENO

RPHPHARMA

Lyophilized Powder for Injectable Solution

1 mg succimer

RPHRENO

RPH PHARMA

1 mg of succimer for radiopharmaceutical preparation of Technetium Tc99m Succimer Injection

READ CAREFULLY BEFORE USING THE PRODUCT

DRUG FOR DIAGNOSTIC USE IN NUCLEAR MEDICINE

RESTRICTED USE TO HEALTH CARE FACILITIES

DOSAGE FORM AND PRESENTATION

Lyophilized Powder for Injectable Solution.

Kit with 5 type-I transparent glass, sterile, non-pyrogenic, 7.5 mL vials, containing lyophilized powder for injectable solution, equivalent to 1 mg of succimer, for radiopharmaceutical preparation. The radioisotope is not part of the component.

INTRAVENOUS ADMINISTRATION

ADULT AND PEDIATRIC USE

COMPOSITION

Each 7.5 ml vial contain:

COMPOSIÇÃO	QUANTIDADE
succimer	1,0 mg
ascorbic acid	0.7 mg
inositol	50 mg
stannous chloride dihydrate	0.42 mg

Table 1 – Composition of RPHRENO kit vials.

The content of each vial must be reconstituted with an injectable solution of Sodium Pertechnetate (Na^{99m}Tc) eluted from a sterile, pyrogenic and oxidant-free technetium generator (^{99m}Tc), according to the preparation instructions. No bacteriostatic preservative is included in the vial content, which is sealed under an atmosphere of nitrogen.

TECHNICAL INFORMATION TO THE HEALTH CARE PROFESSIONAL

1. INDICATIONS

This medicinal product is for diagnostic use only. After reconstitution with the sodium pertechnetate (Na^{99m}Tc) solution, the (^{99m}Tc) succimer obtained is indicated for: obtaining qualitative data by planar or tomographic images in SPECT or quantitative of the relative or

absolute renal function of each individual kidney. It is also used in the evaluation of the anatomy of the renal cortex and can estimate the functional renal mass. It allows the detection of expansive lesions such as tumors, cysts, hematomas, and renal abscesses, as well as the detection of infarction and renal scars after infection. (99mTc) succimer is currently considered the reference standard for the diagnosis of acute pyelonephritis. Its use also allows the detection of congenital malformations, such as: ectopic kidney, multi-cystic kidney, renal fission, among others. Pediatric use should be considered carefully considering the clinical need and the risk / benefit ratio in patients in this group.

2. EFFICACY RESULTS

The use of (99mTc) succimer for renal imaging and diagnosis of pyelonephritis was evaluated in rats and rabbits. The efficacy of the (99mTc) succimer in predicting the risk of scarring after pyelonephritis was verified by several authors and the ability of the (99mTc) succimer to quantify absolute renal function in children was also demonstrated. A study with 115 children (under 5 years) demonstrated that (99mTc) succimer SPECT is better than other imaging tests (intravenous urogram, ultrasound, voiding cystourethrography) to detect renal defects (Verber et al., 1988).

Bibliographical references:

VERBER, et al., Arch Dis Child. 1988.

3. PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS

Following intravenous administration, the radiopharmaceutical (99mTc) succimer accumulates preferentially in the proximal and distal renal tubules, presenting high cortical affinity (Lin et al., 1974). Binding of the (99mTc) succimer to plasma proteins may reach 75% to 90% within the first hour after administration of the radio pharma. The uptake is related to cortical perfusion and the biological half-life in plasma in patients with normal renal function is 56 minutes, and the effective half-life is approximately 1 hour (Enlander et al. 1974). After 1 hour of radiopharmaceutical administration it is possible to observe both kidneys with significant radioactivity in the bladder and low uptake in the liver, stomach, thyroid and other organs, and about 25% of the activity can be measured in the proximal renal tubules. 30% in plasma and 10% in urine, in addition to a negligible activity linked to plasma proteins (Arnold et al. 1975. Bingham and Masey. 1978; Handmaker et al. 1975). Renal extraction is 4 to 5% by passage through the kidneys and 48,3% \pm 3% of the activity accumulates in the renal cortex 3 hours after intravenous administration, 20% of which still remains in plasma, about 10% in liver and muscles, and renal excretion of 11,4%. After 6 hours, about 50% of the total activity is concentrated in the renal cortex. The (99mTc) succimer has a slow renal clearance, with 37% of the injected radioactivity being excreted within 24 hours. Although the ideal time to perform the renal imaging is between 4 and 6 hours after injection, due to its low urinary excretion, the images can be performed in larger times. In the case of renal insufficiency, one can observe uptake in liver, gallbladder and intestines.

Bibliographic References:

ARNOLD et al. J Nucl Med. 1975.

BINGHAM e MASEY. Br J Radiol. 1978.

ENLANDER et al. J. Nucl Med. 1974.

HANDMAKER et al. J Nucl Med. 1975.

LIN, et al. J Nucl Med. 1974.

4. CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to (^{99m}Tc) succimer or any other component of the product.

5. WARNING AND PRECAUTIONS

Pregnancy: This medicinal product must not be used by pregnant women without medical advice.

There are no studies evidencing the safety of the administration of a radiopharmaceutical during pregnancy.

The technetium-99m (^{99m}Tc) is excreted in breast milk, so breastfeeding should be discontinued for at least 24 hours after administration of the radiopharmaceutical and milk produced during this period should be discarded. Avoid close contact between mother and baby within 12 hours of radiopharmaceutical administration.

This medicinal product must be only prepared and administrated in Nuclear Medicine Services duly accredited by nuclear and health control entities, by trained and qualified professionals in the safe handling of radioactive materials, so to comply with the requirements for protection against radiation and those of radiopharmaceutical quality.

The components of this kit are not radioactive before the preparations. Nevertheless, following the addition of the sodium pertechnetate (Na^{99m}Tc) injectable solution, this medicinal product becomes radioactive, and a proper barrier must be kept against the final preparation. Protections, such as the use of proper barriers, gloves, and goggles are mandatory.

The content of the vial is only intended to be used in the preparation of the (^{99m}Tc) succimer and must not be directly administered to the patient.

The components of the kit are sterile and non-pyrogenic. Please, carefully follow the preparation instructions, and adopt rigorous aseptic procedures during the preparation.

Injection with (^{99m}Tc) succimer does not contain bacteriostatic preservatives. Favorable imaging results are obtained 4–6 hours following administration.

The (^{99m}Tc) succimer injection must be discarded 4 hours after the reconstitution. The solution should be clear and free of particles. Imaging quality may be adversely affected by patient's obesity, advanced age, and kidney insufficiency.

Care must be taken regarding the use of ionizing radiation. Thus, the disposal of radioactive wastes (used material, containers, and other residues) must be performed to a proper location, pursuant to radioprotection rules.

6. DRUG INTERACTIONS

Several drugs and conditions have shown interferences with the biodistribution of radiopharmaceuticals. (99mTc) succimer directly or indirectly interacts with compounds containing aluminum chloride, sodium bicarbonate, ammonium chloride, mitomycin, captopril, and other inhibitors of the angiotensin conversion enzyme, such as enalapril, lisinopril, ramipril, which may compromise the quality of the images.

7. STORAGE PRECAUTIONS

This medicinal product is valid for 12 months from the date of manufacture. Store in a refrigeration (2°C - 8°C) out of the light. The sterile and non-pyrogenic solution of sodium pertechnetate (Na^{99m}TcO₄), without the presence of air, when added to RPHRENO vial, produces a quick marking that remains stable in vitro for a period of 4 hours.

After complexation with technetium-99m (99mTc), store at room temperature (15°C - 30°C) out of the light for up to 04 hours.

Batch number, manufacturing and expiry dates: see packaging

Do not use medicine with the expiry date.

All medicines should be kept out of the reach of children.

Before administering to the patient, observe the appearance of the marked product, which should be clear and colorless.

Handling, storage, and disposal of radioactive materials should be performed with care to minimize exposure to radiation and in accordance with the Local Nuclear Regulatory Agency regulations.

8. DOSAGE AND USE INSTRUCTIONS

Product intended for intravenous administration.

The recommended activity for renal scintigraphy is of 37–185 MBq (1–5 mCi).

The dose to be administered to the patient should be measured by an appropriate radioactivity calibration system immediately prior to administration (DONOHOE, 2003).

ACTIVITIES ADMINISTERED IN CHILDREN AND ELDERLY PEOPLE MUST BE CALCULATED ACCORDING TO THEIR BODY SURFACE.

8.1. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION AND STORAGE AFTER COMPLEXATION

- Use aseptic standards and precautions to prevent/reduce exposure to radiation.
- Remove the vial from the refrigerator and wait until it reaches room temperature.
- Remove the plastic cap and perform top asepsis with 70% ethyl alcohol.
- Place the vial properly inside the lead shield carefully.

- Prevent air from entering the vial and remove air bubbles from the syringe prior to addition of the sodium pertechnetate solution.
- For relative renal quantification: add 4 ml of Na-99mTcO₄ (if necessary, complete the volume with 0.9% NaCl) with the maximum activity of 3700 MBq (100 mCi) to the RPHRENO vial in an aseptic way.
- For absolute renal quantification: add 4 ml of Na-99mTcO₄ (if necessary, complete the volume with NaCl 0.9%) with the maximum activity of 1480 MBq (40 mCi) to the RPHRENO vial in an aseptic way.
- Without removing the needle, aspirate an equal volume of air to keep the pressure within the vial.
- Put the lead cap on the shield.
- Shake the vial gently by inversion for 30 seconds, until the lyophilized is completely dissolved. The solution must be clear and free of particles.
- Leave it resting, at room temperature, for at least 20 minutes for complete marking reaction.
- Perform quality control.
- After approval in quality control, take doses according to the patient's body weight, always avoiding the entry of air during the handling of the vial. Use sterile and disposable syringe and needle.
- Whenever solution and container allow, products intended for intravenous injection should be visually inspected to ensure no particulate matter is present.

8.2.QUALITY CONTROLE – RADIOCHEMICAL

Use a Whatman 3mm chromatography paper (Plate 1) and a Silica Gel 60 (Plate 2), 6.5cm long and 1.5cm wide, as shown in figure 1. As the complexation incubation time is elapsed, add 3 to 4 drops on the application line of each of the plates. Place the Whatman paper plate in a chromatographic tub, containing butanone PA, and the Silica gel 60 in a chromatographic tub containing 0.9% NaCl. Await until the solvents migrate to the upper lines of the respective plates. It may occur at different times. Remove the plates from the chromatographic tubs. Cut half of the Plate 1, and Plate 2 at 1.0 cm from the application line. Calculate the radiochemical purity according to the formulas below. Analyze the radiochemical purity results according to Table 2..

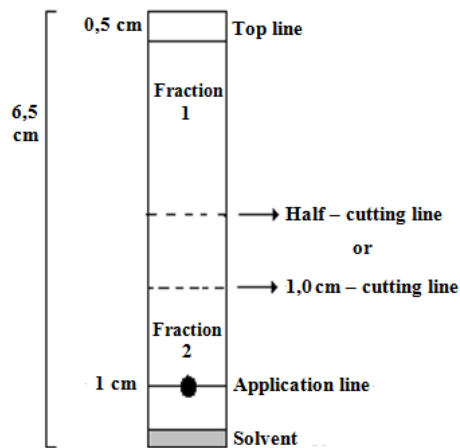


Figure 1 – Chromatographic plate

PLATE 1: % $^{99m}\text{TcO}_4^-$:

$$\frac{\text{fraction 1 activity}}{\text{fraction 1 + 2 activity}} \times 100$$

PLATE 2: % $^{99m}\text{TcO}_2$:

$$\frac{\text{fraction 1 activity}}{\text{fraction 1 + 2 activity}} \times 100$$

The radiochemical purity should be $\geq 90\%$.

Total impurities cannot exceed 10%.

$$100 - (\text{plate 1 impurity} + \text{plate 2 impurity}) \geq 90\%$$

Reference: USP 40 – Technetium Tc 99m Succimer Injection.

CHROMATOGRAPHIC ANALYSIS OF (^{99m}Tc) succimer			
Chromatographic System		(^{99m}Tc) Species	
Stationary phase	Mobile phase	Origin	Front
PLATE 1 Whatman paper	Butanone PA	(^{99m}Tc) succimer $^{99m}\text{TcO}_2$	$^{99m}\text{TcO}_4^-$
PLATE 2 Silica gel 60	0.9% NaCl	$^{99m}\text{TcO}_2$	(^{99m}Tc) succimer $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Table 2 – Chromatographic Systems for radiochemical control (^{99m}Tc) succimer.

8.3.QUALITY CONTROL – pH

Apply a sample of the radiopharmaceutical on the indicator paper of the pH strip. Wait 30 seconds and compare the color acquired by the tape with the parameters in the box. The pH range for the radiopharmaceutical (99mTc) succimer should be between 2.3 and 3.5.

8.4. PRECAUTIONS ON ADMINISTRATION

This medicinal product becomes radioactive after the addition of the sodium pertechnetate solution. Care, such as the use of proper barriers, gloves, and goggles are mandatory during the administration of this radiopharmaceutical.

The sets of reactive agents are sterile and non-pyrogenic. To preserve product sterility, it must be handled in compliance with the Good Practices of Sterile Products Handling (intravenous product).

8.5.PHYSICAL CHARACTERISTICS OF METASTABLE TECHNETIUM-99

Metastable Technetium-99 (99mTc) has ideal physical properties for the study of scintigraphy images. (99m Tc) decays through isomeric transition to technetium-99 (99Tc). It has a physical half-life of 6.02 hours.

RADIATION	AVERAGE/DECAYING (%)	AVERAGE ENERGY (keV)
Gamma-2	89.07	140.5

Table 3 – Data of the main radiation emitted.
Source: KOCHER, David C., “Radioactive Decay Data Tables,” DOE/ TIC-11026. 108(1981).

8.6.DOSIMETRY

Estimates of the absorbed dose by the entire body and by selected organs are listed in Table 4.

Organ	mGy/MBq	rad/mCi
Kidneys	0.17	0.63
Bladder	0.019	0.07
Adrenal glands	0.013	0.05
Liver	0.013	0.05
Ovaries	0.0037	0.014
Testicles	0.0018	0.007
Uterus	0.0046	0.017

Table 4 – Dosimetry for administration of RPHRENO (99mTc). Dosimetry data were collected from publication 53 of ICRP (International Commission of Radiological Protection).

8.7. EXTERNAL RADIATION

The specific gamma radiation constant for technetium-99m (^{99m}Tc) is 5.4 microcoulombs / kg-MBq-hr (0.78R / mCi-hr) at 1 cm. The attenuation of the radiation emitted by this radionuclide resulting from the interposition of several thicknesses of lead is described in table 5.

LEAD (Pb) SHIELDING THICKNESS cm	ATTENUATION COEFFICIENT
0.017	0.5
0.08	0.1
0.15	0.01
0.25	0.001
0.33	0.0001

Table 5 – Attenuation of radiation through lead shielding.

Molybdenum ^{99}Mo decays for ^{99m}Tc technetium with a half-life of 2.75 days. The physical decay characteristics of ^{99}Mo molybdenum are such that only 86.8% of the decayed ^{99}Mo molybdenum atoms form ^{99m}Tc technetium. Elutions of the generator can be made at any time, but the amount of technetium ^{99m}Tc available will depend on the time interval since the last elution. After six hours, approximately 47% of the maximal ^{99m}Tc technetium is available. Ninety-five percent (95%) is reached after 24 hours. To correct for the physical decay of each of the radionuclides, the fractions remaining at selected time intervals are shown in Table 6.

HOUR	REMAINING FRACTION	HOUR	REMAINING FRACTION
1	0.891	7	0.447
2	0.794	8	0.398
3	0.708	9	0.355
4	0.631	10	0.316
5	0.562	11	0.282
6	0.501	12	0.251

Table 6 – Physical decay; half-life of technetium-99m (^{99m}Tc): 6.02 hours.

9. ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions may occur after the administration of this radiopharmaceutical.

The reactions are considered very rare.

Very rare reactions ($\leq 1 / 10,000$): erythema, nausea, flushing, syncope, fainting, and abdominal pain.

In cases of adverse events, notify the Medicines Adverse Event Reporting System - VIGIMED, available at <http://portal.anvisa.gov.br>.

10. OVERDOSE

When an overdose radiation with (99mTc) succimer is administered, the dosage absorbed by the patient should be reduced as much as possible. The ingesting larger amounts of liquids to eliminate the radionuclide from the body by increasing the frequency of urination should be indicated.

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

LEGAL NOTICE

Marketing Authorization n°: 1.7359.0004

Marketing Authorization holder and Manufacturer:

GRUPO RPH

MJM PRODUTOS FARMACÊUTICOS E DE RADIOPROTEÇÃO S.A

6681 Ipiranga Avenue - Building 93 – Room 101 and 201, Partenon, TECNOPUC – Porto Alegre – RS

Zip Code 90619-900, Brazil.

Customer Services: +55 (51) 3336.7134

Restricted use to health care facilities.

Medicinal product subject to medical prescription.

This leaflet was approved in 26 Oct 2020.



REVISION HISTORY

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (PV/HPV)	Apresentações relacionadas
30/04/2021	1663715/21-1	10886 - RADIOFÁRMACO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	All text according to RDC 47/09.	PV/HPV	1 MG LYOPHILIZED POWDER INJ 5 VIALS
29/06/2021	2524150/21-6	11499 - RADIOFÁRMACO - Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	NA	NA	NA	NA	NA	PV/HPV	1 MG LYOPHILIZED POWDER INJ 5 VIALS
30/09/2024	-	11499 - RADIOFÁRMACO - Notificação de alteração de texto de bula – Publicação no Bulário RDC 60/2012	NA	NA	NA	NA	NA	PV/HPV	1 MG LYOPHILIZED POWDER INJ 5 VIALS