

**INSTRUÇÕES DE USO****CARDIOLITE®**

Tetrafluoroborato de Cobre (1) Tetracis (2-Metoxi-Isobutil-Isonitrila)

**Estojo para Preparação de Injeção de  
Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi****PARA USO DIAGNÓSTICO EM ADULTOS  
Uso restrito à hospitais e clínicas especializadas**

O número de lote e as datas de fabricação e validade desta medicação estão indicados na embalagem do produto. Este produto não pode ser utilizado após o vencimento.

**APRESENTAÇÃO**

O CARDIOLITE®, estojo para a preparação de injeção de Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi é fornecido na forma de frascos de 5 mL em estojos de dois (2) e cinco (5) frascos, estéreis e apirogênicos.

**DESCRIÇÃO**

Cada frasco de 5 mL contém uma mistura liofilizada, estéril e apirogênica de:

Tetrafluoroborato de Cobre (1) Tetracis (2-Metoxi-Isobutil-Isonitrila)	1,0 mg
Citrato de Sódio Dihidratado	2,6 mg
Hidrocloreto de L-Cisteína Monohidratado	1,0 mg
Manitol	20,0 mg
Cloreto Estanoso Dihidratado, mínimo (SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O)	0,025 mg
Cloreto Estanoso Dihidratado (SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O)	0,075 mg
Cloreto Estanoso e Estânico Dihidratado, máximo (como SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O)	0,086 mg

Antes da liofilização, o pH é 5,3 – 5,9. Os conteúdos do frasco são liofilizados e armazenados em atmosfera de nitrogênio.

Esta medicação é administrada através de injeção intravenosa para uso diagnóstico, após reconstituição obtida com solução de <sup>99m</sup>Tc-Pertecnetato de Sódio estéril, apirogênica e livre de oxidantes. O pH do produto reconstituído é 5,5 (5,0 – 6,0). Não há presença de conservantes.

A estrutura exata do complexo de Tecnécio é <sup>99m</sup>Tc[MIBI]<sub>6</sub><sup>+</sup>, onde MIBI é 2-metoxi-isobutil-isonitrila.

**CARACTERÍSTICAS FÍSICAS**

O <sup>99m</sup>Tc-Tecnécio decai através de transição isomérica, com meia-vida física de 6,02 horas.<sup>1</sup> Os fótons úteis para os estudos de detecção e de imagens estão relacionados na Tabela 1.

**Tabela 1. Dados da Principal Radiação Emitida**

Radiação	% Média / Decaimento	Energia Média ( KeV )
Gama-2	89,07	140,5

<sup>1</sup>Kocher, David C., "Radioactive Decay Data Tables", DOE/TIC-11026, 108 ( 1981 ).

## RADIAÇÃO EXTERNA

A constante específica do raio gama para o <sup>99m</sup>Tc-Tecnécio é de 5,4 microcoulombs/Kg-MBq-hr (0,78R/mCi-hr) à 1 cm. O valor da primeira camada semi-redutora é 0,017 cm de Pb. A Tabela 2 mostra uma extensão de valores correspondentes à atenuação relativa da radiação emitida por este radionuclídeo, resultante da interposição de várias espessuras de chumbo (Pb). Para facilitar o controle da exposição à radiação a quantidades MBq (mCi) deste radionuclídeo, o uso de Pb com uma espessura de 0,25 cm diminuirá a radiação emitida em um fator de 1.000.

**Tabela 2. Atenuação da Radiação através de Blindagem de Chumbo**

Espessura da Blindagem de Chumbo (Pb) cm	Coefficiente de Atenuação
0,017	0,5
0,08	10 <sup>-1</sup>
0,16	10 <sup>-2</sup>
0,25	10 <sup>-3</sup>
0,33	10 <sup>-4</sup>

Para fins de correções em função do decaimento físico deste radionuclídeo, as frações que permanecem a intervalos selecionados, após o tempo de calibração, são mostradas na Tabela 3.

**Tabela 3. Quadro de decaimento físico; Meia-vida do <sup>99m</sup>Tc-Tecnécio : 6,02 Horas**

Hora	Fração Remanescente	Hora	Fração Remanescente
0*	1,000	8	0,398
1	0,891	9	0,355
2	0,794	10	0,316
3	0,708	11	0,282
4	0,631	12	0,251
5	0,562		
6	0,501		
7	0,447		

\*Tempo de calibração

## FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

### Geral

O Tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi é um complexo catiônico de  $^{99m}\text{Tc}$ -Tecnécio que acumula-se no tecido miocárdico viável de uma maneira análoga ao  $^{201}\text{Tl}$ -Cloreto de Tálío. As imagens cintilográficas obtidas em seres humanos, após a administração intravenosa da medicação, são comparáveis às imagens obtidas com  $^{201}\text{Tl}$ -Cloreto de Tálío em tecido miocárdico normal e anormal.

Estudos com animais mostram que a captação pelo miocárdio não é bloqueada quando o mecanismo de bombeamento de sódio é inibido. Embora estudos de fracionamento subcelular e a análise micrográfica eletrônica de agregados de células do coração sugerem que a retenção celular do Tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi ocorre especificamente no interior da mitocôndria como resultado de interações eletrostáticas, não foi determinada a relevância clínica destes achados.

### Farmacocinética

A atividade pulmonar é insignificante mesmo imediatamente após a injeção. Os estudos de depuração sangüínea indicam que o componente de depuração rápida é eliminado com uma meia-vida de 4,3 minutos em repouso, e com uma meia-vida de 1,6 minutos em situação de exercício. Cinco minutos após a injeção, cerca de 8 % da dose injetada permanece na circulação. Menos de 1 % das proteínas plasmáticas ligam-se ao Tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi. A meia-vida biológica do produto no miocárdio é de aproximadamente seis horas após a injeção em situação de repouso ou exercício. A meia-vida biológica no fígado é de aproximadamente 30 minutos após a injeção em situação de repouso ou exercício. A meia-vida efetiva de eliminação (que inclui a meia-vida biológica e o decaimento radionuclídico) é de aproximadamente 3 horas para o coração, e 30 minutos para o fígado aproximadamente, após injeções em situação de repouso ou exercício. O momento ideal para a obtenção de imagens reflete o melhor rendimento entre a frequência cardíaca e a captação pelos órgãos vizinhos.

A captação miocárdica, que depende do fluxo coronário, é de 1,2 % da dose injetada no repouso e de 1,5 % da dose injetada na situação de exercício. A Tabela 4 ilustra a eliminação biológica, assim como a eliminação efetiva (que inclui a eliminação biológica e o decaimento radionuclídico) do Tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi tanto no coração como no fígado.

(As concentrações nos órgãos são expressas como porcentagem da dose injetada, com dados baseados em uma média de 5 indivíduos em repouso e 5 indivíduos em situação de exercício).

**Tabela 4**

Tempo	REPOUSO				ESFORÇO			
	Coração		Fígado		Coração		Fígado	
	Biológica	Efetiva	Biológica	Efetiva	Biológica	Efetiva	Biológica	Efetiva
5 min.	1,2	1,2	19,6	19,4	1,5	1,5	5,9	5,8
30 min.	1,1	1,0	12,2	11,5	1,4	1,3	4,5	4,2
1 hora	1,0	0,9	5,6	5,0	1,4	1,2	2,4	2,1
2 horas	1,0	0,8	2,2	1,7	1,2	1,0	0,9	0,7
4 horas	0,8	0,5	0,7	0,4	1,0	0,6	0,3	0,2

Em um estudo realizado em um modelo canino de isquemia do miocárdio observou-se que o Tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi sofre distribuição (redistribuição), embora de forma mais lenta e incompleta do que o  $^{201}\text{Tl}$ -Cloreto de Tálío. Em um estudo realizado em um modelo canino de infarto do miocárdio observou-se que o produto não evidenciou qualquer redistribuição significativa. Não se tem notícia de estudos definitivos com seres humanos que demonstrem a possibilidade de redistribuição. Em pacientes com infarto do miocárdio confirmado, as imagens revelam o infarto até quatro horas após a injeção.

### **Metabolismo**

O agente é excretado sem nenhuma evidência de metabolismo.

### **Eliminação**

A principal via de eliminação do Tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi é o sistema hepatobiliar. A atividade da vesícula biliar aparece no intestino uma hora após a injeção. Vinte e sete por cento (27 %) da dose injetada é eliminada na urina, e aproximadamente trinta e três por cento (33 %) da dose injetada é eliminada através das fezes dentro de 48 horas.

### **EFICÁCIA:**

**IMAGENS DO MIOCÁRDIO:** Em um estudo de imagens de repouso e esforço realizados com o CARDIOLITE<sup>®</sup>, a relação entre os mapeamentos de perfusão normais e anormais e os eventos cardíacos a longo prazo, foi analisada em 521 pacientes (511 homens e 10 mulheres) com dor peitoral estável. Dentre estes pacientes, 73,9 % eram Caucasianos, 25,9 % Negros e 0,2 % Asiáticos. A idade média foi de 59,6 anos (variando entre 29 e 84 anos). Todos os pacientes tiveram uma imagem inicial de repouso e esforço com o CARDIOLITE<sup>®</sup>, e foram acompanhados durante  $13,2 \pm 4,9$  meses (intervalo de 1 a 24 meses). As imagens foram correlacionadas com a ocorrência de um evento cardíaco (morte cardíaca ou infarto do miocárdio não-fatal). Neste estudo, conforme resumido na Tabela 5, 24/521 (4,6 %), tiveram um evento cardíaco.

**Tabela 5**

Imagem Inicial <sup>(a)</sup>	Proporção de pacientes com eventos através dos resultados das imagens <sup>(a)</sup>	Proporção de imagens que resultaram em pacientes com eventos, N = 24 <sup>(a)</sup>	Proporção de pacientes livres de eventos através dos resultados das imagens <sup>(a)</sup>
Normal	1/206 (0,5 %)	1/24 (4,2 %)	205/206 (99,5 %)
Alterado	23/315 (7,3 %) <sup>(b)</sup>	23/24 (95,8 %) <sup>(b)</sup>	292/315 (92,7 %) <sup>(b)</sup>

(a) Nota: Achados similares foram encontrados em dois estudos realizados com o CARDIOLITE<sup>®</sup> com pacientes que tiveram imagens de estresse farmacológico

(b)  $p < 0,01$

Embora os pacientes com imagens normais tenham apresentado uma taxa de eventos cardíacos mais baixa que aqueles com imagens anormais, em todos os pacientes com imagens anormais não foi possível prever quais pacientes teriam maior probabilidade de apresentar eventos cardíacos futuros, ou seja, tais indivíduos não puderam ser distinguidos dos outros com imagens anormais.

Estes achados não foram analisados com relação à localização do defeito, duração da doença, envolvimento de vasos específicos ou acompanhamento da intervenção.

Em testes clínicos anteriores, nos quais foi utilizado um simulador que consiste de parede anterior, parede inferior-posterior e ápice isolado, foi identificada a localização da doença na parede anterior ou inferior-posterior em pacientes com suspeita de angina ou doença arterial coronária. Ainda não foi estabelecida a localização da doença isolada no ápice. O Técnico <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi não foi estudado ou avaliado em outras doenças cardíacas além da doença arterial coronária.

## **INDICAÇÕES E USO**

Imagem do miocárdio: O CARDIOLITE<sup>®</sup>, estojo para a preparação de injeção de Técnico <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi, é um agente de perfusão do miocárdio indicado para a detecção de doença arterial coronária através da localização de isquemia no miocárdio (defeitos reversíveis) e infarto (defeitos irreversíveis), na avaliação da função do miocárdio e na obtenção de informações que possam auxiliar decisões sobre a conduta a ser seguida com relação ao paciente. A avaliação de isquemia do miocárdio pode ser realizada através de técnicas de repouso e esforço (sendo que o esforço pode ser obtido através de exercício ou estresse farmacológico, de acordo com as instruções de uso do fármaco escolhido).

Geralmente não é possível diferenciar entre infartos recentes ou antigos nem diferenciar infarto do miocárdio recente de casos de isquemia.

**CONTRA-INDICAÇÕES:** NENHUMA CONHECIDA.

## **ARMAZENAGEM E ADMINISTRAÇÃO:**

Armazenar à temperatura de 15 – 25 °C, antes e após a reconstituição.

A dose a ser administrada ao paciente deve ser medida por um sistema adequado de calibração de radioatividade, imediatamente antes da sua administração. Deve-se verificar a pureza radioquímica antes da administração ao paciente.

Sempre que a solução e o recipiente permitirem, os produtos destinados à administração parenteral devem ser inspecionados visualmente, antes da administração, para verificar a presença de material particulado ou descoloração.

## **INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DA INJEÇÃO DO TECNÉCIO <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi**

A preparação do Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi a partir do estojo para preparação de injeção de Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi é feita conforme o seguinte procedimento asséptico:

- a. Antes de acrescentar a injeção de <sup>99m</sup>Tc-Pertecnetato de Sódio ao frasco, inspecione-o cuidadosamente para verificar a presença de danos, especialmente rachaduras; em caso afirmativo, não use. Destaque o símbolo de radiação e afixe-o ao frasco.
- b. Deve-se usar luvas impermeáveis durante o procedimento de preparação. Remova o disco plástico do frasco e passe algodão embebido em álcool sobre a tampa do frasco para desinfetar a superfície.
- c. Coloque o frasco em uma blindagem de radiação apropriada, com uma tampa sob medida.
- d. Com uma seringa estéril e blindada, recolha assepticamente de 1 a 3 mL de solução de <sup>99m</sup>Tc-Pertecnetato de Sódio estéril, apirogênica e livre de aditivos [925 – 5550 MBq (25 – 150 mCi)].
- e. Acrescente assepticamente a solução de <sup>99m</sup>Tc-Pertecnetato de Sódio ao frasco que se encontra dentro da blindagem de chumbo. Sem remover a agulha, aspire um igual volume de ar para manter a pressão atmosférica dentro do frasco.
- f. Agite vigorosamente, através de rápidos movimentos de inversão, aproximadamente 5 a 10 vezes.
- g. Remova o frasco da blindagem de chumbo e coloque-o, em posição vertical, no banho de água fervente, adequadamente blindado, de tal forma que o frasco não encoste no fundo do recipiente contendo a água fervente, e deixe durante 10 minutos. A contagem dos 10 minutos inicia-se assim que a água começar a ferver novamente. Não deixe a água fervente entrar em contato com o lacre de alumínio.
- h. Remova o frasco do banho fervente, coloque-o na blindagem de chumbo e deixe esfriar durante 15 minutos.
- i. Com blindagem apropriada, deve-se examinar visualmente os conteúdos do frasco. Use apenas se a solução estiver límpida, e não apresentar material particulado e descoloração.
- j. Analise o frasco de reação utilizando um sistema apropriado de calibração de radioatividade. Registre a atividade do <sup>99m</sup>Tc-Tecnécio, o volume total, hora e data da medida, validade e número do lote na etiqueta para blindagem do frasco e afixe-a à blindagem.
- k. Armazene o frasco de reação com o Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi à uma temperatura de 15 – 25 °C até quando for usá-lo; nesse momento o produto deve ser aspirado assepticamente. O Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi deve ser utilizado dentro de 6 horas após a sua preparação. O frasco não contém conservantes.

**Nota:** Recomenda-se seguir rigorosamente as instruções acima especificadas para a reconstituição do produto.

Sempre que o frasco contendo material radioativo for aquecido, apresentará um risco potencial para rachaduras e significativa contaminação.

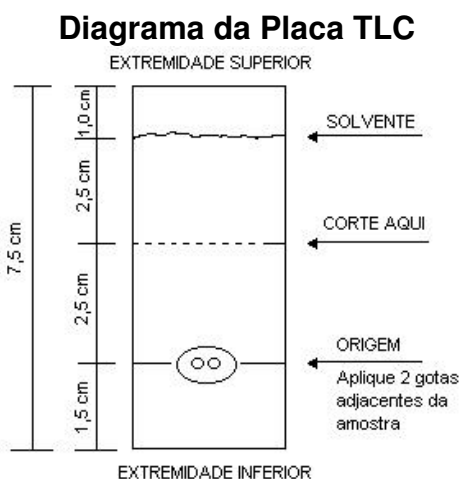
O produto deve ser usado dentro de 6 horas após a sua preparação.

Nos testes clínicos que estabeleceram a segurança e eficácia do produto foi utilizado um produto final com pureza radioquímica mínima de 90 %. A pureza radioquímica foi determinada através do seguinte método.

### DETERMINAÇÃO DA PUREZA RADIOQUÍMICA DO TECNÉCIO <sup>99m</sup>Tc-SESTAMIBI

1. Obtenha uma placa de plástico TLC Baker-Flex revestida com Óxido de Alumínio, nº 1 B-F, com dimensões de 2,5 cm X 7,5 cm.
2. Seque a placa ou as placas a uma temperatura de 100 °C durante uma hora e armazene-a(s) em um dessecador. Remova a placa já seca do dessecador imediatamente antes do uso.
3. Usando uma seringa de 1 mL com calibre de 22 – 26, aplique uma gota de \*etanol à 1,5 cm da base da placa. **NÃO DEIXE O LOCAL SECAR.**
4. Acrescente duas gotas da solução de Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi, lado a lado, no mesmo local em que a gota de \*etanol foi aplicada. Coloque a placa de volta no dessecador e deixe a amostra secar (geralmente, 15 minutos).
5. Preencha a cuba para TLC com quantidade suficiente de \*etanol para proporcionar uma espessura de 3 – 4 mm. Tampe a cuba e deixe-a estabilizar por 10 minutos.
6. Coloque a placa na cuba para TLC tampada com \*etanol e deixe a cromatografia se desenvolver à uma distância de 5 cm do local de aplicação da amostra.
7. Corte a placa TLC à 4 cm da borda inferior, e meça a atividade do <sup>99m</sup>Tc-Tecnécio em cada um dos pedaços com um detector de radiação apropriado.
8. Calcule a porcentagem do Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi conforme mostrado a seguir:

$$\% \text{ Tecnécio } ^{99m}\text{Tc-Sestamibi} = \frac{\mu\text{Ci da parte superior}}{\mu\text{Ci das duas partes}} \times 100$$



\* O etanol utilizado neste procedimento deve ter 95% de pureza ou mais. Etanol absoluto (99%) deve-se manter a um nível  $\geq 95\%$  por uma semana depois de aberto, se permanecer hermeticamente fechado em local seco e fresco.

## DOSAGEM:

**Para Imagem do Miocárdio:** A dose recomendada para injeção única de CARDIOLITE® por administração intravenosa em um paciente de peso médio (70 Kg) é de:

370 – 1.110 MBq (10 – 30 mCi)

**Dosimetria da Radiação:** As doses de radiação para órgãos e tecidos de um paciente com peso médio (70 Kg) para 1.110 MBq (30 mCi) de Tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi injetado por via intravenosa são mostradas na Tabela 6.

**Tabela 6. Doses de Radiação Absorvida do Tecnécio  $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi**

Órgão	Estimativa da Dose de Radiação Absorvida			
	REPOUSO			
	Intervalo de 2 horas		Intervalo de 4,8 horas	
	rads/ 30 mCi	mGy/ 1110 MBq	rads/ 30 mCi	mGy/ 1110 MBq
Seios	0,2	2,0	0,2	1,9
Parede da vesícula biliar	2,0	20,0	2,0	20,0
Intestino Delgado	3,0	30,0	3,0	30,0
Parede superior do intestino grosso	5,4	55,5	5,4	55,5
Parede inferior do intestino grosso	3,9	40,0	4,2	41,1
Parede do estômago	0,6	6,1	0,6	5,8
Parede do coração	0,5	5,1	0,5	4,9
Rins	2,0	20,0	2,0	20,0
Fígado	0,6	5,8	0,6	5,7
Pulmões	0,3	2,8	0,3	2,7
Superfícies Ósseas	0,7	6,8	0,7	6,4
Tireóide	0,7	7,0	0,7	2,4
Ovários	1,5	15,5	1,6	15,5
Testículos	0,3	3,4	0,4	3,9
Medula óssea	0,5	5,1	0,5	5,0
Parede da bexiga	2,0	20,0	4,2	41,1
Corpo inteiro	0,5	4,8	0,5	4,8



Órgão	ESFORÇO			
	Intervalo de 2 horas		Intervalo de 4,8 horas	
	rads/ 30 mCi	mGy/ 1110 MBq	rads/ 30 mCi	mGy/ 1110 MBq
Seios	0,2	2,0	0,2	1,8
Parede da vesícula biliar	2,8	28,9	2,8	27,8
Intestino Delgado	2,4	24,4	2,4	24,4
Parede superior do intestino grosso	4,5	44,4	4,5	44,4
Parede inferior do intestino grosso	3,3	32,2	3,3	32,2
Parede do estômago	0,6	5,3	0,5	5,2
Parede do coração	0,5	5,6	0,5	5,3
Rins	1,7	16,7	1,7	16,7
Fígado	0,4	4,2	0,4	4,1
Pulmões	0,3	2,6	0,2	2,4
Superfícies Ósseas	0,6	6,2	0,6	6,0
Tireóide	0,3	2,7	0,2	2,4
Ovários	1,2	12,2	1,3	13,3
Testículos	0,3	3,1	0,3	3,4
Medula óssea	0,5	4,6	0,5	4,4
Parede da bexiga	1,5	15,5	3,0	30,0
Corpo inteiro	0,4	4,2	0,4	4,2

Cálculos da Dosimetria de Radiação realizados por Radiation Internal Dose Information Center, Oak Ridge Institute for Science and Education, P0 Box 117, Oak Ridge, TN 37831-0117 (865) 576 – 3448.

### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

NO ESTUDO DE PACIENTES COM SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE DOENÇA CARDÍACA, DEVE-SE ASSEGURAR MONITORIA E TRATAMENTO CONTÍNUOS DE ACORDO COM PROCEDIMENTOS CLÍNICOS SEGUROS E RECONHECIDOS. TEM-SE REGISTRADO UMA BAIXA FREQUÊNCIA DE ÓBITOS ENTRE 4 E 24 HORAS APÓS A UTILIZAÇÃO DO TECNÍCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI, EM GERAL ASSOCIADOS AO TESTE DE ESFORÇO COM EXERCÍCIO (VER PRECAUÇÕES).

A INDUÇÃO FARMACOLÓGICA DE ESTRESSE CARDIOVASCULAR PODE ESTAR ASSOCIADA À SÉRIAS REAÇÕES ADVERSAS, TAIS COMO, INFARTO DO MIOCÁRDIO, ARRITMIA, HIPOTENSÃO, BRONCOCONSTRIÇÃO E EVENTOS CEREBROVASCULARES. DEVE-SE TOMAR PRECAUÇÕES QUANDO O ESTRESSE FARMACOLÓGICO FOR A ALTERNATIVA ESCOLHIDA; SOMENTE DEVE SER USADO QUANDO INDICADO E DE ACORDO COM AS INSTRUÇÕES DE USO ESPECIFICADAS PARA O AGENTE ESCOLHIDO.

RARAMENTE O TECNÍCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI FOI ASSOCIADO À REAÇÃO ALÉRGICA SEVERA AGUDA E EVENTOS ANAFILÁTICOS DE ANGIOEDEMA E URTICÁRIA GENERALIZADA. EM ALGUNS PACIENTES OS SINTOMAS ALÉRGICOS DESENVOLVERAM-SE NA SEGUNDA INJEÇÃO DURANTE A OBTENÇÃO DAS IMAGENS COM CARDIOLITE®. NO MOMENTO DA ADMINISTRAÇÃO DO TECNÍCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI DEVE-SE TOMAR ALGUNS CUIDADOS, ASSIM COMO, MANTER DISPONÍVEIS EQUIPAMENTOS MÉDICOS PARA O CASO DE ALGUMA EMERGÊNCIA. ALÉM DISSO, ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DO CARDIOLITE®, O

PACIENTE DEVE SER QUESTIONADO SOBRE A POSSIBILIDADE DE TER ALGUMA REAÇÃO ALÉRGICA A ESTE MEDICAMENTO.

NÃO FORAM ESTUDADAS OUTRAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, ALÉM DA INJEÇÃO POR VIA INTRAVENOSA. NO CASO DE ADMINISTRAÇÃO POR OUTRA VIA ALÉM DA RECOMENDADA, A EFICÁCIA CLÍNICA SERIA SIGNIFICATIVAMENTE REDUZIDA E PODERIA OCORRER REAÇÃO NO LOCAL DA INJEÇÃO.

## **PRECAUÇÕES:**

### **GERAL**

OS CONTEÚDOS DO FRASCO DEVEM SER USADOS APENAS NA PREPARAÇÃO DO TECNÍCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI E NÃO DEVEM SER ADMINISTRADOS DIRETAMENTE AO PACIENTE SEM PASSAR PREVIAMENTE PELO PROCESSO DE PREPARAÇÃO.

MEDICAÇÕES RADIOATIVAS DEVEM SER MANIPULADAS COM CAUTELA E DEVEM-SE TOMAR MEDIDAS DE SEGURANÇA APROPRIADAS PARA MINIMIZAR A EXPOSIÇÃO DO PESSOAL CLÍNICO À RADIAÇÃO. DEVE-SE, TAMBÉM, TRATAR DE MINIMIZAR A EXPOSIÇÃO DOS PACIENTES À RADIAÇÃO DE ACORDO COM NORMAS DE CONDUTA APROPRIADAS PARA COM O CUIDADO DOS PACIENTES.

OS CONTEÚDOS DO ESTOJO NÃO SÃO RADIOATIVOS ANTES DA PREPARAÇÃO. ENTRETANTO, APÓS ACRESCENTAR A INJEÇÃO DE  $^{99m}\text{Tc}$ -PERTECNETATO DE SÓDIO, DEVE-SE MANTER A PREPARAÇÃO FINAL SOB BLINDAGEM ADEQUADA.

OS COMPONENTES DO ESTOJO SÃO ESTÉREIS E APIROGÊNICOS. É ESSENCIAL SEGUIR AS ORIENTAÇÕES CUIDADOSAMENTE E ASSEGURAR QUE O PRODUTO SEJA PREPARADO SOB CONDIÇÕES ESTRITAMENTE ASSÉPTICAS.

AS REAÇÕES ENVOLVIDAS NA MARCAÇÃO COM  $^{99m}\text{Tc}$ -TECNÍCIO DEPENDEM DA MANUTENÇÃO DO ÍON ESTANOSO NO ESTADO REDUZIDO. CONSEQUENTEMENTE, NÃO SE DEVE UTILIZAR SOLUÇÃO DE  $^{99m}\text{Tc}$ -PERTECNETATO DE SÓDIO QUE CONTENHA OXIDANTES.

O TECNÍCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI DEVE SER UTILIZADO DENTRO DE 6 HORAS APÓS A PREPARAÇÃO.

OS RADIOFÁRMACOS DEVEM SER USADOS SOMENTE POR MÉDICOS DEVIDAMENTE QUALIFICADOS MEDIANTE TREINAMENTO E EXPERIÊNCIA NO USO E MANUSEIO SEGUROS DE RADIONUCLÍDEOS, E CUJO TREINAMENTO E EXPERIÊNCIA TENHAM SIDO APROVADOS PELA AGÊNCIA GOVERNAMENTAL COMPETENTE PARA REGULAMENTAR O USO DE RADIONUCLÍDEOS.

OS TESTES SOB CONDIÇÕES DE ESTRESSE DEVEM SER REALIZADOS APENAS COM SUPERVISÃO DE UM MÉDICO QUALIFICADO, E EM LABORATÓRIO EQUIPADO COM APARELHAGEM ADEQUADA PARA RESSUSCITAÇÃO E SUPORTE.

OS LIMIARES MAIS FREQUENTES NO TESTE DE ESTRESSE ATRAVÉS DE EXERCÍCIO, QUE RESULTAM NO TÉRMINO DO TESTE DURANTE ESTUDOS CONTROLADOS (DOIS TERÇOS DOS PACIENTES ERAM CARDÍACOS), FORAM OS SEGUINTE:

FADIGA	35 %
DISPNÉIA	17 %
DORES NO PEITO	16 %
DEPRESSÃO ST	7 %
ARRITMIA	1 %

### **INFORMAÇÕES AOS PACIENTES**

OS PACIENTES DEVERÃO SER ORIENTADOS À INFORMAR SEU MÉDICO SE JÁ TIVERAM ALGUMA REAÇÃO ALÉRGICA AO CARDIOLITE® OU SE JÁ REALIZARAM ALGUM EXAME COM ESTA MEDICAÇÃO.

### **CARCINOGENESE, MUTAGENESE, DIMINUIÇÃO DA FERTILIDADE**

EM COMPARAÇÃO COM A MAIORIA DOS OUTROS RADIOFÁRMACOS PARA USO DIAGNÓSTICO MARCADOS COM TECNÉCIO, A DOSE DE RADIAÇÃO SOFRIDA PELOS OVÁRIOS É ALTA (1,5 RADS/30 mCi EM SITUAÇÃO DE REPOUSO, 1,2 RADS/30 mCi EM EXERCÍCIO). É NECESSÁRIA UMA EXPOSIÇÃO MÍNIMA (ALARA) EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL (VEJA A SUBSEÇÃO DOSIMETRIA NA SEÇÃO SOBRE DOSAGEM).

O INTERMEDIÁRIO ATIVO  $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$  FOI AVALIADO QUANTO AO SEU POTENCIAL GENOTÓXICO EM UMA BATERIA DE CINCO TESTES. NÃO SE OBSERVOU QUALQUER ATIVIDADE GENOTÓXICA NOS TESTES AMES, CHO/HPRT E NOS TESTES PARA TROCAS DE CROMÁTIDES IRMÃS (TODOS *IN VITRO*). EM CONCENTRAÇÕES CITOTÓXICAS ( $\geq 20 \mu\text{g/mL}$ ), OBSERVOU-SE UM AUMENTO DO NÚMERO DE CÉLULAS COM ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS NO ESTUDO *IN VITRO* DE LINFÓCITOS HUMANOS. O  $[\text{Cu}(\text{MIBI})_4]\text{BF}_4$  NÃO EVIDENCIOU EFEITOS GENOTÓXICOS EM TESTES MICRONUCLEARES *IN VIVO* COM RATOS, COM UMA DOSE QUE PROVOCOU TOXICIDADE SISTÊMICA E NA MEDULA ÓSSEA (9 mg/kg, > 600 X A DOSE MÁXIMA PARA SERES HUMANOS).

### **GRAVIDEZ CATEGORIA C**

NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS DE REPRODUÇÃO EM ANIMAIS E TERATOGENICIDADE COM O TECNÉCIO  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI. TAMBÉM NÃO SE SABE SE O TECNÉCIO  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI PODE CAUSAR DANOS AO FETO QUANDO ADMINISTRADO A MULHERES GRÁVIDAS, OU SE PODE AFETAR A CAPACIDADE REPRODUTIVA. NÃO FORAM REALIZADOS ESTUDOS COM MULHERES GRÁVIDAS. O TECNÉCIO  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SESTAMIBI SOMENTE PODERÁ SER ADMINISTRADO A UMA MULHER GRÁVIDA SE ESTRITAMENTE NECESSÁRIO.

## **AMAMENTAÇÃO**

O TECNÉCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -PERTECNETATO É ELIMINADO ATRAVÉS DO LEITE HUMANO DURANTE A LACTAÇÃO. NÃO SE SABE SE O MESMO ACONTECE COM O TECNÉCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI. PORTANTO, O LEITE MATERNO DEVE SER SUBSTITUÍDO POR ALIMENTAÇÃO ARTIFICIAL.

## **USO PEDIÁTRICO**

A SEGURANÇA E EFICÁCIA AINDA NÃO FOI ESTABELECIDADA PARA A POPULAÇÃO PEDIÁTRICA.

## **USO GERIÁTRICO**

DOS 3.068 PACIENTES QUE PARTICIPARAM DOS ESTUDOS CLÍNICO REALIZADOS COM O CARDIOLITE<sup>®</sup> (ESTOJO PARA A PREPARAÇÃO DE INJEÇÃO DE TECNÉCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI), 693 PACIENTES TINHAM 65 ANOS OU MAIS E 121 TINHAM 75 ANOS OU MAIS.

BASEADO NA AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS E NA ANÁLISE DOS DADOS SOBRE OS SINAIS VITAIS, NÃO FORAM OBSERVADAS DIFERENÇAS GLOBAIS COM RELAÇÃO À SEGURANÇA ENTRE ESTES INDIVÍDUOS E PACIENTES MAIS JOVENS. EMBORA A EXPERIÊNCIA CLÍNICA NÃO TENHA IDENTIFICADO DIFERENÇAS NA RESPOSTA ENTRE OS PACIENTES MAIS IDOSOS E OS MAIS JOVENS, NÃO SE PODE EXCLUIR A POSSIBILIDADE DE OS PACIENTES MAIS VELHOS APRESENTAREM MAIOR SENSIBILIDADE.

## **INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS**

Não foram realizados estudos sobre interações específicas com outros medicamentos. Nenhuma interação medicamentosa foi relatada até o momento.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

AS REAÇÕES ADVERSAS FORAM AVALIADAS EM 3.741 ADULTOS QUE PARTICIPARAM DOS ESTUDOS CLÍNICOS. DESTES PACIENTES, 3.068 (SENDOS 77 % HOMENS, 22 % MULHERES E 0,7 % DOS PACIENTES CUJO SEXO NÃO FOI REGISTRADO) FAZIAM PARTE DOS ESTUDOS CLÍNICOS CARDÍACOS. OCORRERAM ALGUNS CASOS DE ANGINA, DOR NO PEITO E ÓBITO (VER ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). AS REAÇÕES ADVERSAS REGISTRADAS EM UM ÍNDICE DE 0,5 % OU MAIS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO TECNÉCIO  $^{99m}\text{Tc}$ -SESTAMIBI SÃO MOSTRADAS NA TABELA A SEGUIR:

<b>TABELA 7</b>			
<b>REAÇÕES ADVERSAS RELATADAS EM &gt; 0,5 % DOS PACIENTES QUE RECEBERAM TECNÉCIO <sup>99m</sup>Tc-SESTAMIBI PARA OS ESTUDOS CARDÍACOS*</b>			
SISTEMAS DO ORGANISMO	ESTUDOS CARDÍACOS		
	MULHERES N = 685	HOMENS N = 2.361	TOTAL N = 3.046
CORPO INTEIRO	6 (0,9 %)	17 (0,7 %)	23 (0,8 %)
DOR DE CABEÇA	2 (0,3 %)	4 (0,2 %)	6 (0,2 %)
SISTEMA CARDIOVASCULAR	24 (3,5 %)	75 (3,2 %)	99 (3,3 %)
DOR NO PEITO / ANGINA	18 (2,6 %)	46 (1,9 %)	64 (2,1 %)
ALTERAÇÃO NO SEGMENTO ST	11 (1,6 %)	29 (1,2 %)	40 (1,3 %)
SISTEMA DIGESTIVO	4 (0,6 %)	9 (0,4 %)	13 (0,4 %)
NÁUSEA	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)	3 (0,1 %)
SENSAÇÕES ESPECIAIS	62 (9,1 %)	160 (6,8 %)	222 (7,3 %)
ALTERAÇÕES NO PALADAR	60 (8,8 %)	157 (6,6 %)	217 (7,1 %)
PAROSMIA	6 (0,9 %)	10 (0,4 %)	16 (0,5 %)
*EXCLUINDO OS 22 PACIENTES CUJO SEXO NÃO FOI REGISTRADO			

AS SEGUINTE REAÇÕES ADVERSAS OCORRERAM EM  $\leq 0,5$  % DOS PACIENTES: SINAIS E SINTOMAS CONSISTENTES COM A OCORRÊNCIA DE CONVULSÃO LOGO APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO AGENTE; ARTRITE PASSAGEIRA; ANGIOEDEMA, ARRITMIA, VERTIGEM, SÍNCOPE, DOR ABDOMINAL, VÔMITO E HIPERSENSIBILIDADE SEVERA, CARACTERIZADA POR DISPNEIA, HIPOTENSÃO, BRADICARDIA, ASTENIA E VÔMITO, ATÉ DUAS HORAS APÓS UMA SEGUNDA INJEÇÃO DO TECNÉCIO <sup>99m</sup>Tc-SESTAMIBI.

POUCOS CASOS DE RUBOR, EDEMA, INFLAMAÇÃO NO LOCAL DA INJEÇÃO, BOCA SECA, FEBRE, PRURIDO, EXANTEMA, URTICÁRIA E FADIGA TAMBÉM FORAM ATRIBUÍDAS À ADMINISTRAÇÃO DO AGENTE.

#### **SUPERDOSAGEM:**

No caso de ocorrer a administração de uma superdosagem de radiação, a dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida, se possível, através do aumento da eliminação do radionuclídeo pelo corpo, aumentando-se a frequência da micção e da evacuação.

#### **ARMAZENAGEM:**

Os conteúdos do frasco são liofilizados e armazenados sob atmosfera de nitrogênio. Armazenar à temperatura de 15 – 25 °C, antes e após a reconstituição. O Tecnécio <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi não contém conservantes.

**FABRICADO POR:**

**Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Inc.**

331 Treble Cove Road  
N. Billerica, Massachusetts 01862 USA

**Ben Venue Laboratories Inc.**

300 Northfield Road  
Bedford, Ohio 44146 USA

**Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma Ltd.**

Bo Tierras Nuevas Rt. 686, KM 2.3  
Manati, Puerto Rico 00674 USA

**DISTRIBUÍDO POR:**

REM Indústria e Comércio Ltda.  
Rua Columbus, 282 - Vila Leopoldina  
São Paulo - SP- CEP 05304-010  
CNPJ: 47.334.701/0001-20

**Serviço de Atendimento ao Consumidor:**

Telefone: (11) 3377-9922  
Fax: (11) 3377-9900

**Reg. ANVISA/MS** nº 126940019001-5 (caixa com 2 frascos)  
nº 126940019002-3 (caixa com 5 frascos)

**Farmacêutica Responsável:** Daniela Lebre  
CRF-SP 30.807

IMPRESSO NOS EUA