



GUAN-IPEN-123[®]

IPEN-CNEN

Solução injetável

74 MBq (2 mCi) em até 0,3 mL
185 MBq (5 mCi) em até 0,7 mL
370 MBq (10 mCi) em até 1,3 mL
740 MBq (20 mCi) em até 2,5 mL

GUAN-IPEN-123[®]

iobenguano (123 I)

ATENÇÃO

O GUAN-IPEN-123 É PARA USO EXCLUSIVO EM DIAGNÓSTICO NA MEDICINA NUCLEAR

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

O GUAN-IPEN-123 possui as seguintes apresentações na data e hora de calibração:

74 MBq (2 mCi) de iobenguano (123 I) em até 0,3 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

185 MBq (5 mCi) de iobenguano (123 I) em até 0,7 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

370 MBq (10 mCi) de iobenguano (123 I) em até 1,3 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

740 MBq (20 mCi) de iobenguano (123 I) em até 2,5 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém na data e hora de calibração:

74 MBq (2 mCi) de iobenguano (123 I)

185 MBq (5 mCi) de iobenguano (123 I)

370 MBq (10 mCi) de iobenguano (123 I)

740 MBq (20 mCi) de iobenguano (123 I)

Excipientes: iobenguano (3-iodobenzil-guanidina hemissulfato; MIBG), sulfato de amônio, álcool etílico, sulfato cúprico pentaidratado, cloreto de sódio, álcool benzílico e água para injetável.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O GUAN-IPEN-123 é agente diagnóstico de iodo-123 na forma de sulfato de m-iodobenzilguanidina, utilizado em oncologia. As indicações para a realização da cintilografia ou SPECT com o GUAN-IPEN-123 são: detecção, localização, estadiamento e acompanhamento de tumores neuroendócrinos e suas metástases, tais como feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma; estudo de captação tumoral e tempo de residência para planejamento do tratamento com iobenguano (131 I); avaliação da resposta tumoral à terapia; confirmação da suspeita de tumores derivados de tecido neuroendócrino.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos multicêntricos realizados com o iobenguano (123 I) para diagnóstico de feocromocitomas e neuroblastomas demonstraram o impacto desse radiofármaco no diagnóstico inicial, estadiamento, acompanhamento da terapia e avaliação de recidiva em pacientes adultos e pediátricos que apresentavam esses tumores, com sensibilidade entre 56 e 91 % e especificidade 84 e 100 %. A sensibilidade apresenta influência direta da localização dos tumores, sendo menor quando esses estão localizados na cabeça e pescoço e maior quando na região abdominal.

Referências Bibliográficas

BALON, H. R. Soc. Nucl. Med. Guid. Thy. Scint.. EUA: Society of Nuclear Medicine 2006; SILBERSTEIN, E. B. Soc. Nuc. Med. Proc. Guid. Scint. Diff. Papill. Foll. Thy. Canc.. EUA: Society of Nuclear Medicine; KUSIC, Z. J Nucl Med, v. 31, n. 4, p. 393-9, Apr 1990; PALTIEL, H. J. Pediatr Radiol, v. 22, n. 4, p. 251-6, 1992; YAAKOB, WJ Nucl Med Technol, v. 27, n. 4, p. 279-81, Dec 1999; SILBERSTEIN, E. B. J Nucl Med, v. 53, n. 10, p. 1633-51, Oct 2012.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O iobenguano (123 I) é um análogo fisiológico das guanidinas. Nas terminações nervosas adrenérgicas, as guanidinas são conhecidas por se comportarem e se acumularem na via de transporte da norepinefrina, deslocando-a dos grânulos que a armazenam. De forma similar, o iobenguano (123 I) se concentra nos grânulos cromafins nos neurônios adrenérgicos.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intravenosa, o iobenguano (123 I) é rapidamente clareado do sangue e se acumula principalmente no fígado e, em menor proporção, nos pulmões, coração, baço e glândulas salivares. A maior parte da atividade injetada é excretada inalterada pelos rins, por filtração glomerular. Em pacientes com função renal normal, 40 a 50 % da atividade administrada é eliminada em 24 horas e 70 a 90 % da atividade administrada é recuperada inalterada na urina em quatro dias. Apenas uma pequena porção do radiofármaco (< 1 %) é eliminada pelo intestino. A meia-vida plasmática do iobenguano (123 I) é 40 horas.

Toxicologia

A dose letal em cães é de 20 mg/kg. Doses mais baixas (14 mg/kg) causam sinais clínicos transitórios de toxicidade. A administração intravenosa repetida de 20 a 40 mg/kg em ratos induziu sinais de toxicidade clínica grave. A administração intravenosa repetida de 5 a 20 mg/kg induziu efeitos tóxicos, incluindo desconforto respiratório, mas os efeitos a longo prazo incluíram apenas um ligeiro aumento no peso do fígado e do coração. A administração repetida em cães de 2,5 a 10 mg/kg induziu efeitos clínicos, incluindo aumento da pressão arterial e anormalidades na frequência cardíaca e na propagação do pulso cardíaco, mas todos os sinais foram transitórios.

Nenhum efeito mutagênico foi observado nos modelos experimentais utilizados. Estudos de longo prazo de seu potencial carcinogênico não foram realizados.

Dosimetria

Doses de radiação absorvida estimadas para um adulto de 70 Kg e para crianças de 15 e 5 anos.

Órgão ou tecido	Dose absorvida conforme captação pela tireoide (mGy/MBq)		
	Adulto	15 anos	5 anos
Adrenais	0,017	0,022	0,045
Bexiga	0,048	0,061	0,084
Superfícies ósseas	0,011	0,014	0,034
Cérebro	0,0047	0,0060	0,016
Mama	0,0053	0,0068	0,017
Vesícula Biliar	0,021	0,025	0,054
Estômago	0,0084	0,011	0,030
Intestino delgado	0,0084	0,011	0,030
Cólon	0,0086	0,011	0,029
Coração	0,018	0,024	0,055
Rins	0,014	0,017	0,036
Fígado	0,067	0,087	0,18
Pulmões	0,016	0,023	0,049
Músculos	0,0066	0,0084	0,020
Esôfago	0,0068	0,0088	0,021
Ovários	0,0082	0,011	0,025
Pâncreas	0,013	0,017	0,042
Medula óssea	0,0064	0,0079	0,018
Pele	0,0042	0,0051	0,013
Baço	0,020	0,028	0,066
Testículos	0,0057	0,0075	0,018
Timo	0,0068	0,0088	0,021
Tireoide	0,0056	0,0073	0,019
Útero	0,010	0,013	0,029
Demais órgãos	0,0067	0,0085	0,020

Órgão ou tecido	Dose absorvida conforme captação pela tireoide (mGy/MBq)		
	Adulto	15 anos	5 anos
Dose Efetiva (mSv/MBq)	0,013	0,017	0,037

A atividade solicitada e o volume são informados no rótulo da embalagem do produto, bem como a data e hora para a qual a atividade foi calibrada. A tabela a seguir apresenta o fator de decaimento para o iodo-123.

Fator de decaimento para o iodo-123.

Horas	Fração remanescente	Horas	Fração remanescente
0	1,0	15,0	0,4549
3,0	0,8542	18,0	0,3886
6,0	0,7297	21,0	0,3322
9,0	0,6234	24,0	0,2836
12,0	0,5325	27,0	0,2422

Tipo de radiação: a solução para administração intravenosa apresenta características nucleares do radioisótopo iodo-123. O iodo-123 (^{123}I) é um radioisótopo produzido em ciclotron que decai por captura eletrônica, com meia-vida de 13,2 horas e emissão de fótons gama de 159 keV.

Referências Bibliográficas

GALBRAITH, W. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine. In: SMITH, B. T. (Ed.). Nuclear Pharmacy. Londres: Pharmaceutical Press, 2010. cap. 6, p.111-186. PERKINS, A. C. Tumor imaging. In: SHARP, P. F.; GEMMELL, H. G., et al (Ed.). Practical Nuclear Medicine. 3. Londres: Springer-Verlag, 2005. cap. 16, p.333-346. BOMBARDIERI, E. et al. $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging, v. 37, n. 12, p. 2436-46, Dec 2010.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O GUAN-IPEN-123 é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao iobenguano (^{123}I) ou a qualquer um de seus componentes (ver Composição).

Toxicidade do álcool benzílico: GUAN-IPEN-123 contém álcool benzílico em sua formulação (1% de álcool benzílico em solução de cloreto de sódio 0,9%). O álcool benzílico tem sido associado com a Síndrome de Gaspung fatal em prematuros e crianças com baixo peso no nascimento. A exposição a concentrações elevadas de álcool benzílico tem sido associada com toxicidade (hipotensão, acidose metabólica severa, deterioração neurológica e respiração ofegante), particularmente em neonatos, e uma incidência aumentada de kernicterus, particularmente em bebês prematuros pequenos. Observar os bebês quanto a sinais de toxicidade por álcool benzílico após a administração do GUAN-IPEN-123. A segurança e eficácia do iobenguano (^{123}I) não foi estabelecida em recém-nascidos com menos de 1 mês.

Este medicamento é contraindicado para prematuros e crianças com baixo peso no nascimento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Este medicamento pode causar malformação ao bebê durante a gravidez.

Mulheres grávidas: todas as pacientes do sexo feminino, em idade reprodutiva, devem ser questionadas sobre a possibilidade de gravidez. Um teste de gravidez pode ser considerado, se clinicamente indicado. De forma ideal, exames utilizando radiofármacos em pacientes com potencial para engravidar, devem ser realizados durante os primeiros dez dias após a menstruação.

Risco para o feto: todos os radiofármacos, incluindo o iobenguano (^{123}I), apresentam potencial de causar prejuízo ao feto. Não se conhece os efeitos de iobenguano (^{123}I) quando administrado em mulheres grávidas, nem se promove efeito sobre a capacidade reprodutiva. O iobenguano (^{123}I) somente pode ser administrado em mulheres grávidas se claramente demonstrada a necessidade.

Mulheres amamentando: pequenas quantidades do iobenguano (^{123}I) pode ser excretado no leite materno. Se o uso é considerado necessário, a amamentação deve ser interrompida por seis dias e o leite deve ser

descartado. A amamentação pode ser restabelecida quando os níveis de radioatividade no leite não resultar em dose de radiação para o bebê maior que 1mSv.

Uso pediátrico: A segurança e efetividade do iobenguano (123 I) foi estabelecida em crianças de 1 mês a 16 anos. A segurança e efetividade em pacientes com menos de 1 mês não foi estabelecida.

Uso em pacientes geriátricos: em geral, a seleção de dose para pacientes geriátricos deve ser considerada com cautela, geralmente começando com no limite inferior do range de dose, refletindo a maior frequência das funções hepática, cardíaca e renal, bem como a presença de doença concomitante ou terapia com outras doses. O iobenguano (123 I) é excretado pelos rins e o risco de eventos adversos aumenta com a atividade administrada, e a ocorrência de resultados de imagem imprecisos pode ser maior em pacientes com disfunção renal severa. Como pacientes idosos são mais propensos a apresentar disfunção renal, cuidado adicional deve ser tomado para seleção de dose e na interpretação das imagens. A verificação da função renal em pacientes geriátricos deve ser considerada antes da administração.

Hipersensibilidade ao GUAN-IPEN-123 deve ser notificada.

Este produto só pode ser administrado por profissionais credenciados e autorizados pelas entidades de controle nuclear e deverá ser manipulado em estabelecimentos clínicos especializados. A utilização e transferência do produto e controle de rejeitos radioativos estão sujeitos aos regulamentos dos órgãos oficiais competentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As seguintes drogas apresentam potencial de diminuir a captação de norepinefrina e causar resultados de imagem falso negativos: anti-hipertensivos que depletam os estoques de norepinefrina ou inibem recaptção (ex: reserpine, labetalol), antidepressivos que inibem a função de transporte de norepinefrina (ex. Amitriptilina e derivados, imipramina e derivados, inibidores de recaptção da serotonina seletivos), aminas simpatomiméticas (ex. fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina e efedrina) e cocaína. Estudos clínicos não determinaram que drogas específicas podem causar resultados de imagem falso negativos nem o quanto todas as drogas, em qualquer classe farmacológica específica, possuem o mesmo potencial para produzir resultados de imagem falso negativos. Aumentar a dose do iobenguano (123 I) não irá ultrapassar qualquer potencial efeito limitante de absorção destes fármacos.

Antes de administrar o GUAN-IPEN-123, descontinue, por pelo menos 5 meias vidas biológicas, drogas que promovem a redução de captação de norepinefrina, como clinicamente tolerado.

As interações medicamentosas com o radiofármaco iobenguano (123 I) estão listadas na tabela a seguir.

Interações medicamentosas com o iobenguano (123 I) e seus efeitos. Os tipos de interação são: (1) inibição do sistema de transporte dependente de sódio; (2) interferência no mecanismo de transporte; (3) depleção do conteúdo das vesículas de armazenamento; (4) interação cálcio-mediada; (5) outros mecanismos.

Classe	Fármacos	Tipo de interação
Fármacos com ação no sistema cardiovascular e simpaticomiméticos		
Antiarrítmicos	Amiodarona	1, 3
Bloqueadores α/β	Labetalol	1, 3
Bloqueadores neuronais adrenérgicos	Bretilio	2, 3
Bloqueadores α	Fenoxifenamina	5
Bloqueadores de canal de cálcio	Anlodipina, Diltiazem, Felodipina, Isradipina, Lacidipina, Lercanidipina, Nicardipina, Nifedipina, Nimodipina, Nisoldipina e Verapamil	4, 5
Simpaticomiméticos inotrópicos	Dobutamina, Dopamina e Dopexamina	3
Vasoconstrictores simpaticomiméticos	Efedrina	1
	Metaraminol	3
	Norepinefrina	3
	Fenilefrina	3
Estimulantes β_2	Salbutamol, Terbutalina, Eformoterol, Bambuterol, Fenoterol e Salmeterol	3
Outros estimulantes de receptores adrenérgicos	Orciprenalina	3
Descongestionantes nasais locais	Pseudoefedrina	3

Classe	Fármacos	Tipo de interação
e sistêmicos, antitussígenos e antigripais	Fenilefrina	3
	Efedrina	1
	Xilometazolina	3
	Oximetazolina	3
Simpaticomiméticos para glaucoma	Brimonidina e Dipivefrina	3
Fármacos com ação no sistema nervoso		
Antipsicóticos	Clorpromazina, Benperidol, Flupentixol, Flufenazina, Haloperidol, Levomepromazina, Periciazina, Perfenazina, Pimozida, Pipotiazina, Prochlorperazina, Promazina, Sulpirida, Tioridazina, Trifluoroperazina, Zuclopentixol, Amilsulprida, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona, Sertindol, Zotepina	1
Anti-histamínicos	Prometazina	1
Analgésicos opioides	Tramadol	1
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina, Amoxapina, Clomipramina, Dosulepina, Doxepina, Imipramina, Lofepramina, Nortriptilina e Trimipramina	1
Antidepressivos tricíclicos	Maprotilina, Mianserina, Venlafaxina, Mirtazepina e Reboxetina	1
Estimulantes do Sistema Nervoso Central	Anfetaminas	3
	Atomoxetina	1
	Metilfenidato	5
	Modafinil	5
	Cocaína	1
	Cafeína	5

Adicionalmente, é importante que os pacientes parem de comer alimentos que contenham vanilina e compostos semelhantes à catecolamina (ex. chocolate e queijo azul) uma vez que podem interferir com a captação de iobenguano (123 I) (depleção de grânulos).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco lacrado de GUAN-IPEN-123 deve ser armazenado na posição vertical, protegido da luz e conservado em um recipiente blindado (embalagem protetora de chumbo) devendo ser mantido em temperatura de congelamento (-20 a 0 °C) até o momento do uso, quando deverá ser descongelado até temperatura ambiente (15 a 30 °C).

Este produto possui prazo de validade de 2 dias a partir da data de fabricação.

Antes da utilização, o acondicionamento deve ser verificado e a atividade medida com a ajuda de um calibrador de dose. As precauções apropriadas de assepsia e de radioproteção devem ser respeitadas.

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.

Solução límpida e incolor.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A atividade recomendada de GUAN-IPEN-123 para um adulto de 70 kg é apresentada na tabela a seguir. A atividade é baseada nas recomendações da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI).

Indicação do radiofármaco	Faixa de atividade recomendada
Diagnóstico de feocromocitoma e tumores neuroendócrinos	370 MBq (10 mCi)

Para cálculo atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças (AAC), recomenda-se a utilização do Dosage Card da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI), que divide os radiofármacos em três classes (A, B ou C). A AAC para cada classe de radiofármaco depende da indicação requerida e pode ser calculada da utilizando a equação e as tabelas a seguir.

$$AAC \text{ (MBq)} = \text{Atividade de Base} \times \text{Fator Multiplicador}$$

Atividade de base e atividade mínima administrada de iobenguano (^{123}I), conforme indicado no Dosage Card da EANMMI.

Indicação do Radiofármaco	Classe	Atividade de base	Atividade mínima administrada*
Diagnóstico de feocromocitoma e tumores neuroendócrinos	B	28 MBq	37MBq

Fator multiplicador (FM) para cálculo da atividade do GUAN-IPEN-123 a ser administrada em crianças.

Peso (kg)	FM	Peso (kg)	FM	Peso (kg)	FM
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

IMPORTANTE: O GUAN-IPEN-123 deve ser administrado lentamente (1 a 2 minutos) em veia periférica segura, lavada com solução salina.

Geralmente, o GUAN-IPEN-123 é administrado após o bloqueio da captação do iodo-123 pela glândula tireoide, mas este procedimento pode ser omitido considerando-se que o iodo-123 é um emissor gama (radiação principal de 159 keV, 83 % de abundância) com meia vida curta. O bloqueio da tireoide pode ser realizado pela administração oral de perclorato de potássio (500 mg para adultos, ajustado para crianças em função do peso corpóreo), ou se o paciente não for alérgico a iodo, iodeto de potássio ou solução de Lugol (equivalente a 130 mg de iodeto para adultos e ajustado para crianças em função do peso), pelo menos 30 minutos antes da injeção de GUAN-IPEN-123. Pacientes pediátricos, recém-nascidos, devem receber 16 mg de iodeto de potássio, crianças de 1 mês a 3 anos de idade devem receber 32 mg e crianças de 3 a 13 anos de idade, 65 mg.

Informações sobre o preparo do paciente, cuidados na administração e protocolo de aquisição da imagem poderão ser obtidos nos Guidelines das Sociedades de Medicina Nuclear (SBMN, EANM ou SNMMI).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Uma reação alérgica pode causar um ou mais dos seguintes sintomas: rubor, comichão, tontura, prurido, erupção cutânea, inchaço na garganta ou língua, dificuldade em engolir e dificuldade em respirar.

Antes da administração, o paciente deve ser questionado sobre histórico de reação a iodo, agentes de contrastes ou outros produtos contendo iodo. Se o paciente possui histórico de hipersensibilidade a iodo ou em caso de suspeita, a decisão do uso de iobenguano (^{123}I) deve considerar os benefícios esperados frente ao risco potencial de hipersensibilidade. É recomendável ter medidas de tratamento anafilático e de hipersensibilidade disponíveis, antes da administração do GUAN-IPEN-123.

Uma vez que o iobenguano (123 I) é um análogo na norepinefrina, é possível que ocorram efeitos adversos adrenérgicos, especialmente se a injeção for rápida. Esses efeitos incluem taquicardia, dor no peito, hipertonia transitória e cólicas abdominais.

O uso repetitivo, por longo prazo, de substâncias radioativas pode promover alterações somáticas ou dano genético.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os efeitos primários da superdose de iobenguano (123 I) são devidos à liberação de norepinefrina. Este efeito é de pequena duração e requer medidas de apoio destinadas a reduzir a pressão arterial. Dependendo da severidade da superdose, a pronta administração de um agente bloqueador alfa-adrenérgico (fentolamina), seguida pela administração de beta bloqueador (propranolol) pode ser necessária.

A dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida o quanto possível através do aumento da eliminação do radiofármaco pelo organismo forçando a diurese com ingestão de líquidos, e aumentando-se a frequência do esvaziamento da bexiga.

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

11. DIZERES LEGAIS

MS

Farmacêutica responsável:

Dra. Elaine Bortoleti de Araújo – CRF/SP 12.527

REGISTRADO POR:

Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN

Rua General Severiano, 90, Botafogo

Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22290-901

CNPJ 00.402.552/0001-26

Indústria Brasileira

FABRICADO POR:

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) – Centro de Radiofarmácia

Av. Prof. Lineu Prestes, 2.242, Cidade Universitária, Butantã

São Paulo, SP, Brasil, CEP 05508-000

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

Fone: 0800 121 2030, (11) 2810-5954 e 2810-5984

e-mail: sac@ipen.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).

