



SAMAR-IPEN[®]

IPEN-CNEN

Solução injetável

2220 MBq (60 mCi) em até 5,0 mL
2590 MBq (70 mCi) em até 5,8 mL
3700 MBq (100 mCi) em até 8,3 mL
7400 MBq (200 mCi) em até 16,7 mL

SAMAR-IPEN[®] **lexidronam (153 Sm)**

ATENÇÃO

O SAMAR-IPEN É PARA USO EXCLUSIVO EM TERAPIA NA MEDICINA NUCLEAR

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

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

2220 MBq (60 mCi) de lexidronam (153 Sm) em até 5,0 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

2590 MBq (70 mCi) de lexidronam (153 Sm) em até 5,8 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

3700 MBq (100 mCi) de lexidronam (153 Sm) em até 8,3 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

7400 MBq (200 mCi) de lexidronam (153 Sm) em até 16,7 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

2220 MBq (60 mCi) de lexidronam (153 Sm)

2590 MBq (70 mCi) de lexidronam (153 Sm)

3700 MBq (100 mCi) de lexidronam (153 Sm)

7400 MBq (200 mCi) de lexidronam (153 Sm)

Excipientes: lexidronam (ácido etilenodiaminotetrametileno-fônico - EDTMP), hidróxido de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, cloreto de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O SAMAR-IPEN é um agente terapêutico que consiste em samário radioativo e um quelante de ácido etilenodiaminotetrametileno-fônico (EDTMP) indicado para o alívio da dor óssea causada por lesões metastáticas osteoblásticas, em que se verifica captação do radiofármaco por cintilografia óssea.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos multicêntricos realizados com o lexidronam (153 Sm) em centenas de pacientes com metástases ósseas de sítios primários diversos e publicados em revistas internacionais indexadas foram realizados. Esses estudos demonstraram que uma dose única do radiofármaco apresentou impacto importante no alívio da dor, com alívio completo em cerca de 20 % dos pacientes e alívio parcial em, pelo menos, 70 % dos pacientes, quatro semanas após o tratamento. Além disso, os efeitos adversos relacionados à administração do radiofármaco são possíveis de serem previstos e contornáveis, destacando-se a mielossupressão graus I, II ou III até quatro semanas após a administração, mas reversível, em média, em até oito semanas, sendo o lexidronam (153 Sm) também um radiofármaco seguro para administração em humanos.

Referências Bibliográficas

ALBERTS, A. S., Radiot Oncol., v. 43, n. 2, p. 175-9, May 1997; COLLINS, C, J Nucl Med, v. 34, n. 11, p. 1839-44, Nov 1993; RESCHE, I, Eur J Cancer, v. 33, n. 10, p. 1583-91, Sep 1997; SERAFINI, A. N, J Clin Oncol, v. 16, n. 4, p. 1574-81, Apr 1998; LOVERA, C., Rev Med Chil, v. 126, n. 8, p. 963-71, Aug 1998; TIAN, J. H., Eur J Nucl Med, v. 26, n. 1, p. 2-7, Jan 1999; LIEPE, K., J Cancer Res Clin Oncol, v. 131, n. 1, p. 60-6, Jan 2005; BACZYK, M., Nucl Med Comm, v. 28, n. 4, p. 245-50, Apr 2007; LIEPE, K, J. Nucl Med Comm, v. 28, n. 8, p. 623-30, Aug 2007; DOLEZAL, J, Onkologie, v. 32, n. 1-2, p. 35-9, Feb 2009; CORREA-GONZALEZ, L, Arch

Med Res, v. 45, n. 4, p. 301-8, May 2014; BODEI, L. Eur J Nucl Med, 2008; SILBERSTEIN, E. B. Society Nuc Med Proced Guid Man, p. 147-154, 2003; SAPIENZA, M. T. Ver. Hosp.Clín., São Paulo, v. 59, n.5, p. 321-328, 2005; ETCHEBEHERE, E.C.C., Med J, v. 122, p. 208-212, 2004; DICKE, E. Anais do Evento XIV Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica, p. 289-2892005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O mecanismo exato do alívio da dor é desconhecido, mas o radiofármaco tem afinidade por áreas de renovação óssea em associação com hidroxapatita. Se acumula mais nas lesões osteoblásticas que no osso normal com uma relação óssea lesão-normal de aproximadamente 5. As emissões β^- resultam em radiação terapêutica localizada e destruição das células.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intravenosa, o lexidronam (^{153}Sm) é rapidamente clareado do sangue, com 15 % da atividade administrada no sangue após 30 minutos e 1 % após cinco horas. A distribuição ocorre principalmente para os sítios de metástases ósseas, os quais concentram cerca de 65 % da atividade administrada. A excreção é renal, com 35% do total de atividade administrada excretada nas primeiras seis horas após a administração. O complexo é excretado intacto na urina.

A farmacocinética do lexidronam (^{153}Sm) não se alterou com a idade, na comparação dos valores de pessoas na faixa etária de 22 a 64, em comparação com a faixa de 65 a 86 anos.

Toxicologia

Os produtos de radiólise do lexidronam (^{153}Sm) mostraram uma toxicidade renal em ratos e cães com um nível sem efeito de 2,5 mg/kg. A administração repetida de dose de lexidronam (^{153}Sm) em cães indicou um tempo ligeiramente mais longo para a medula óssea deprimida e os parâmetros hematológicos periféricos se recuperarem quando comparado com dose única. O lexidronam (^{153}Sm) não foi testado para mutagenicidade e carcinogenicidade, mas devido à dose de radiação resultante da exposição terapêutica, deve considerar-se que apresenta risco genotóxico/carcinogênico. O Sm-EDTMP não radioativo não mostrou potencial mutagênico em uma bateria de testes *in vivo* e *in vitro*. Os mesmos resultados foram observados para o Sm-EDTMP enriquecido com degradantes de radiólise. Em um estudo potencial carcinogênico do EDTMP, osteossarcomas ocorreram em ratos em altas doses. Na ausência de propriedades genotóxicas, estes efeitos podem ser atribuídos às propriedades quelatantes do EDTMP, levando a distúrbios do metabolismo ósseo. Não foram realizados estudos para avaliar o efeito do lexidronam (^{153}Sm) na reprodução.

Dosimetria

Doses de radiação absorvida (mGy/MBq) com administração intravenosa estimadas para um adulto de 70 kg.

Órgão ou tecido	Dose absorvida (mGy/MBq)
Superfície óssea	6,8
Medula óssea vermelha	1,5
Parede intestinal	0,010
Parede da bexiga	1,0
Testículos	0,0050
Ovários	0,0090
Rins	0,020

A atividade solicitada é informada no rótulo da embalagem do produto, bem como a data para a qual a atividade foi calibrada. A tabela a seguir apresenta o fator de decaimento para o samário-153.

Fator de decaimento para o samário-153.

Dias	Fração remanescente	Dias	Fração remanescente
0	1,0	36,0	0,5861
12,0	0,8368	48,0	0,4904
24,0	0,7003	60,0	0,4104

Tipo de radiação: a solução para administração intravenosa apresenta características nucleares do radioisótopo samário-153. Decai por emissão de partículas β^- e radiação γ , com meia-vida física de 46,7 horas. A energia primária das partículas β^- é 810, 710 e 640 keV e a energia primária do fóton γ é 103 keV. O alcance médio das partículas β^- no é de 3 mm nos tecidos e 1,7 mm no osso.

Referências Bibliográficas

GALBRAITH, W. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine. In: SMITH, B. T. (Ed.). Nuclear Pharmacy. Londres: Pharmaceutical Press, 2010. cap. 6, p.111-186. Quadramet, Annex I – Summary of product characteristics, acesso em 09/04/2019 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quadramet-epar-product-information_en.pdf

4. CONTRAINDICAÇÕES

O SAMAR-IPEN é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao leixidronam (153 Sm), compostos fosfonados semelhantes ou a qualquer um de seus componentes (ver Composição).

O SAMAR-IPEN é contraindicado para:

- Mulheres grávidas.
- Pacientes que fizeram uso de quimioterapia ou radioterapia externa por período precedente de seis semanas.

O SAMAR-IPEN não deve ser utilizado em casos de: pacientes com expectativa de vida menor do que 4 semanas; pacientes com função medular comprometida; pacientes com comprometimento renal severo.

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento pode causar malformação ao bebe durante a gravidez.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e todo o período de acompanhamento, devendo evitar a gravidez por seis meses após o tratamento.

Mulheres amamentando: Não se sabe se o leixidronam (153 Sm) é excretado no leite humano. Devido ao potencial de reações adversas graves do leixidronam (153 Sm) em lactentes, deve-se decidir se a amamentação continua ou se administra o medicamento. Se o leixidronam (153 Sm) for administrado, a paciente deverá ser orientada a substituir o leite materno por alimentação artificial.

O SAMAR-IPEN é usado somente como agente paliativo e não deve ser utilizado concomitantemente com quimioterapia mielotóxica pois pode aumentar a mielotoxicidade. Também não deve ser administrado simultaneamente com quimioterapia ou radioterapia proveniente de fonte externa, apenas subsequentemente a qualquer destes tratamentos, após uma adequada recuperação da medula óssea.

Não deve ser utilizado simultaneamente com outros bifosfonatos se for revelada interferência nos exames ósseos com bifosfonato marcado com tecnécio (^{99m}Tc).

Pacientes com comprometimento renal severo: creatinina $> 180 \mu\text{mol/L}$ e/ou taxa de filtração glomerular $< 30 \text{ mL/min}$. Essa condição aumenta a dose de corpo inteiro e o risco de mielotoxicidade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este produto não é recomendado para uso em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos, devido à ausência de dados sobre segurança e eficácia.

A farmacocinética do leixidronam (153 Sm) não se alterou com a idade, na comparação dos valores de pessoas na faixa etária de 22 a 64, em comparação com a faixa de 65 a 86 anos.

O uso de SAMAR-IPEN não é recomendado a pacientes com evidência de comprometimento da reserva de medula óssea por terapia prévia ou envolvimento da doença, a menos que o benefício potencial do tratamento supere os seus riscos.

Por causa do risco potencial de supressão da medula após a administração de SAMAR-IPEN, deve ser realizado monitoramento hematológico semanalmente, iniciando duas semanas após a administração e por pelo menos 8 semanas, ou até a recuperação da função da medula.

Cintilografia pós-terapia é recomendada para avaliar a extensão tumoral e a distribuição do radiofármaco.

A segurança e toxicidade do tratamento em pacientes com insuficiência renal não foi amplamente investigada, mas espera-se um aumento da mielossupressão nesses pacientes devido à excreção renal variável.

Hipersensibilidade ao leixidronam (153 Sm) 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 organismos oficiais competentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o presente, não existem interações medicamentosas documentadas para o leixidronam (153 Sm). Entretanto, compostos que contêm ferro, anfotericina B, gentamicina, ciclofosfamida, vincristina e doxorubicina interferem com agentes de captação óssea. Esses medicamentos podem aumentar a retenção renal do radiofármaco. Antiácidos contendo alumínio podem aumentar a captação hepática do radiofármaco.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco lacrado de SAMAR-IPEN 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, levemente amarelada.

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 SAMAR-IPEN é apresentada na tabela a seguir. A faixa é baseada nas recomendações da Sociedade Americana (SNMMI) e Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI).

Indicação do radiofármaco	Faixa de atividade recomendada
Terapia paliativa de dor por metástases ósseas	37 MBq/kg (1 mCi/kg)

Na ausência de dados clínicos, a atividade injetada deve ser adaptada à função renal. Recomenda-se reduzir a dose administrada em 50% em pacientes com clearance de creatinina < 50 mL/min.

Os pacientes devem ser apropriadamente hidratados antes e após a terapia.

Instruções de preparo

Antes da administração, deixe o produto descongelar à temperatura ambiente.

A solução injetável deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Deve apresentar-se límpida sem partículas. O operador deve ter o cuidado de proteger os olhos enquanto verificar a aparência da solução.

A atividade deve ser medida por um calibrador de dose imediatamente antes da administração. A verificação da dose a ser administrada e a identificação do doente são necessárias antes da administração do SAMAR-IPEN.

Por motivos de segurança relativamente às radiações, o doente deve ser tratado num local apropriado para a utilização terapêutica de material radioativo proveniente de fontes não seladas. O doente poderá ser liberado assim que as taxas de exposição se encontrem em conformidade com os limites estabelecidos pela regulamentação em vigor.

Modo de usar

SAMAR-IPEN deve ser administrado por via intravenosa, lentamente, durante um período de um minuto, por meio de uma linha intravenosa estabelecida. Deixe o produto atingir a temperatura ambiente antes da administração. O SAMAR-IPEN não deve ser diluído antes de usar.

Os pacientes que respondem ao SAMAR-IPEN geralmente experimentam o início do alívio da dor dentro de uma semana após o tratamento. O alívio da dor pode persistir por 4 semanas até 4 meses. Pacientes que experimentam uma redução na dor podem ser encorajados a diminuir o uso de analgésicos opiáceos.

A administração repetida de SAMAR-IPEN deve basear-se na resposta individual ao tratamento e sintomas clínicos. Um intervalo mínimo de 8 semanas deve ser respeitado, sujeito à recuperação da função adequada da medula óssea.

Precauções após administração

A depuração do SAMAR-IPEN é rápida e as precauções relativas à radioatividade excretada na urina são necessárias nas primeiras 12 horas após a administração. Precauções especiais, tais como a cateterização da bexiga, devem ser tomadas durante as primeiras seis horas após a administração a pacientes incontinentes para minimizar o risco de contaminação radioativa de roupas, roupa de cama e ambiente do paciente. Para os outros pacientes, a urina deve ser coletada por pelo menos seis horas. O cateterismo da bexiga deve ser realizado em pacientes com obstrução urinária.

A excreção urinária do radiofármaco é um fator importante a ser considerado nas primeiras 12 horas, após a administração do radiofármaco. Os pacientes devem ser orientados a adotar regras rigorosas de higiene, a fim de evitar a contaminação das demais pessoas que compartilhem o mesmo banheiro.

Referências Bibliográficas

GALBRAITH, W. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine. In: SMITH, B. T. (Ed.). Nuclear Pharmacy. Londres: Pharmaceutical Press, 2010. cap. 6, p.111-186. BODEI, L.; LAM, M.; CHIESA, C.; & G. F.; BRANS, B.; CHITI, A.; GIAMMARILE, F. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. Eur J Nucl Med, 2008.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A redução no número de plaquetas e leucócitos no sangue é frequentemente observada como resultado da terapia prévia e estado da medula óssea. A toxicidade hematológica é usualmente temporária com recuperação mielossupressão e tem uma duração de três a cinco semanas. A ocorrência de toxicidade grau 3 ou 4 é dependente da terapia prévia e estado da medula óssea. Toxicidade hematológica é usualmente temporária com recuperação completa ou parcial em até três meses, dependendo da atividade administrada e da reserva da medula óssea.

Um aumento transiente da dor em aproximadamente 10% dos pacientes nas primeiras 72 horas após a administração é observado e geralmente está associado à boa resposta clínica. É um fenômeno autolimitante e pode ser controlado por analgésicos.

Na existência de metástases cérvico-dorsais, o aumento de compressão medular é possível. Nesse caso deve-se considerar a utilização de corticoides profiláticos.

As reações adversas listadas a seguir, de acordo com a frequência são categorizadas da seguinte maneira: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), reação muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Reação muito comum (> 1/10): trombocitopenia, leucopenia, hemoglobina reduzida, náusea e/ou vômito.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): febre e/ou calafrios, aumento da dor, infecção, apêndices, miastenia, compressão medular, dor abdominal, diarreia, sentidos especiais, arritmias, hematúria, dor torácica, tontura, bronquite, hipertensão, equimose, fratura patológica, linfadenopatia, epistaxe, monilíase oral, parestesia, transtorno de coagulação, pneumonia, acidente vascular cerebral, púrpura, erupção cutânea.

Eventos adversos selecionados relatados em $\geq 1,0\%$ de pessoas que receberam lexicidronam (153 Sm) ou placebo em ensaios clínicos controlados

Reação adversa	Placebo N = 90	lexidronam (153 Sm) N = 199
Nº de pacientes com qualquer evento adverso	72 (80%)	169 (85%)
Corpo como um todo	56 (62%)	100 (50%)

Reação adversa	Placebo N = 90	lexidronam (153 Sm) N = 199
Aumento da dor	5 (5,6%)	14 (7,0%) Reação comum
Cardiovascular	19 (21%)	32 (16%)
Arritmias	2 (2,2%)	10 (5,0%) Reação comum
Dor torácica	4 (4,4%)	8 (4,0%) Reação comum
Hipertensão	0	6 (3,0%) Reação comum
Hipotensão	2 (2,2%)	4 (2,0%) Reação comum
Digestivo	44 (49%)	82 (41%)
Náusea e/ou vômito	37 (41,1%)	65 (32,7%) Reação muito comum
Dor abdominal	7 (7,8%)	12 (6,0%) Reação comum
Diarreia	3 (3,3%)	12 (6,0%) Reação comum
Hematológicas e Linfáticas	12 (13%)	54 (27%)
Trombocitopenia	8 (8,9%)	138 (69,3%) Reação muito comum
Leucopenia	6 (6,7%)	118 (59,3%) Reação muito comum
Hemoglobina reduzida	21 (23,3%)	81 (40,7%) Reação muito comum
Linfadenopatia	0	4 (2,0%) Reação comum
Transtorno de coagulação	0	3 (1,5%) Reação comum
Qualquer manifestação sanguínea	8 (8,9%)	32 (16,1%)
Hematúria	3 (3,3%)	10 (5%) Reação comum
Equimose	1 (1,1%)	3 (3,0%) Reação comum
Epistaxe	1 (1,1%)	4 (2,0%) Reação comum
Infecção	10 (11,1%)	34 (17,1%)
Febre e/ou calafrios	10 (11,1%)	17 (8,5%) Reação comum
Infecção, não especificada	4 (4,4%)	14 (7,0%) Reação comum
Monilíase oral	1 (1,1%)	4 (2,0%) Reação comum
Pneumonia	1 (1,1%)	3 (1,5%) Reação comum
Musculoesquelética	28 (31%)	55 (27%)
Miastenia	8 (8,9%)	13 (6,5%) Reação comum
Fratura patológica	2 (2,2%)	5 (2,5%) Reação comum
Nervoso	39 (43%)	59 (30%)
Compressão medular	5 (5,5%)	13 (6,5%) Reação comum
Tontura	1 (1,1%)	8 (4,0%) Reação comum
Parestesia	7 (7,8%)	4 (2,0%) Reação comum
Acidente vascular cerebral / encefálico	0	2 (1,0%) Reação comum
Respiratório	24 (27%)	35 (18%)
Pele e apêndices	17 (19%)	13 (7%) Reação comum
Sentidos especiais	11 (12%)	11 (6%) Reação comum
Bronquite / tosse aumentada	2 (2,2%)	8 (4,0%) Reação comum
Púrpura	0	2 (1%) Reação comum
Erupção cutânea	2 (2,2%)	2 (1%) Reação comum

*Inclui hemorragia (gastrointestinal, ocular) reportada em < 1%.

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

Não existem informações disponíveis acerca de sintomas por superdose de radiação com este radiofármaco. Caso isto ocorra, o tratamento deverá ser direcionado para a manutenção das funções vitais.

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 1.8100.0020

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 14/01/2022.

