

GUAN-IPEN-131

iobenguano (131 I)

ATENÇÃO

GUAN-IPEN-131 É PARA USO EXCLUSIVO EM RADIODIAGNÓSTICO E TERAPIA NA MEDICINA NUCLEAR

USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS ESPECIALIZADAS

APRESENTAÇÃO

O GUAN-IPEN-131 possui as seguintes apresentações na data de calibração:

- GUAN-IPEN-131 37 MBq: 37 MBq (1 mCi) de iobenguano (131 I)
- GUAN-IPEN-131 74 MBq: 74 MBq (2 mCi) de iobenguano (131 I)
- GUAN-IPEN-131 111 MBq: 111MBq (3 mCi) de iobenguano (131 I)
- GUAN-IPEN-131 185 MBq: 185 MBq (5 mCi) de iobenguano (131 I)
- GUAN-IPEN-131 370 MBq: 370 MBq (10 mCi) de iobenguano (131 I)
- GUAN-IPEN-131 3700 MBq: 3700 MBq (100 mCi) de iobenguano (131 I)
- GUAN-IPEN-131 5550 MBq: 5550 MBq (150 mCi) de iobenguano (131 I)
- GUAN-IPEN-131 7400 MBq: 7400 MBq (200 mCi) de iobenguano (131 I)

Forma farmacêutica

Solução injetável.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém na data de calibração:

- 37 MBq (1 mCi) de iobenguano (131 I)
- 74 MBq (2 mCi) de iobenguano (131 I)
- 111MBq (3 mCi) de iobenguano (131 I)
- 185 MBq (5 mCi) de iobenguano (131 I)
- 370 MBq (10 mCi) de iobenguano (131 I)
- 3700 MBq (100 mCi) de iobenguano (131 I)
- 5550 MBq (150 mCi) de iobenguano (131 I)
- 7400 MBq (200 mCi) de iobenguano (131 I)

Cada frasco ampola contém o seguinte excipiente: solução de cloreto de sódio 0,9%.

A tabela a seguir apresenta o fator de decaimento para o iodo-131.

Fator de decaimento para o iodo-131.

Dias	Fração remanescente	Dias	Fração remanescente
0	1,0	15,0	0,275
5,0	0,651	20,0	0,179
10,0	0,423	25,0	0,116

Tipo de radiação: a solução para administração intravenosa apresenta características nucleares do radioisótopo iodo-131. Decai por emissão de partículas β^- e radiação gama, com meia-vida de 8,02 dias. A emissão concomitante de radiação particulada e gama permitem a utilização desse radioisótopo em procedimentos terapêuticos e diagnósticos, respectivamente, a energia do beta mais abundante (89 %) é 606 keV e a energia dos fótons utilizados para imagem é 364 keV.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O radiofármaco **iobenguano (131 I)** é utilizado para:

Diagnóstico de feocromocitomas e neuroblastomas: Detecção, localização, estadiamento e acompanhamento de tumores neuroendócrinos e suas metástases, tais como feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma, paraganglioma, tumores carcinoides, carcinoma medular da tireoide, tumores de células Merkel; 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.

Terapia de feocromocitomas e neuroblastomas, tais como feocromocitoma inoperável; paraganglioma inoperável; tumor carcinoide inoperável; neuroblastoma estágio III ou IV; carcinoma medular da tireoide metastático ou recorrente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Diagnóstico de feocromocitomas e neuroblastomas: Estudos clínicos multicêntricos realizados com o iobenguano (131 I) para diagnóstico de feocromocitomas e neuroblastomas demonstraram o impacto desse radiofármaco em pacientes adultos e pediátricos que apresentavam esses tumores, com sensibilidade entre 78 e 94 % e especificidade de 100 %.

Terapia de feocromocitomas e neuroblastomas: Estudos clínicos multicêntricos envolvendo centenas de pacientes adultos e pediátricos foram realizados com iobenguano (131 I) para terapia de feocromocitomas e neuroblastomas. As doses administradas e o número de ciclos da terapia foram bastante variados.

Em pacientes com feocromocitomas malignos com metástases ósseas e/ou dos tecidos moles, o efeito benéfico do tratamento foi observado em 60 % dos pacientes. Não foi observada a completa remissão da doença e dos pacientes que tiveram respostas hormonais, a duração da resposta variou de 5 a 48 meses. Todos os pacientes com uma resposta hormonal apresentaram melhora do estado clínico e da pressão arterial.

Em crianças com neuroblastoma avançado resistente à quimioterapia, evidência objetiva de resposta tumoral foi observada em tecidos moles (doença primária ou nodal), osso e medula óssea, com uma taxa de resposta global de 33%. A toxicidade na medula óssea aumentou com a dose de radiação absorvida de corpo inteiro, com 80% de pacientes que desenvolveram trombocitopenia grau 3 ou 4, a uma dose de radiação de corpo inteiro de 2,5 Gy. Ainda em crianças, o iobenguano (131 I) foi utilizado como opção terapêutica de primeira linha em crianças com neuroblastoma inoperável (estágio III e IV). A resposta objetiva com respeito ao volume do tumor primário, as metástases e excreção de catecolaminas na urina variaram de 72 a 81 % e 70 % dos pacientes tiveram ressecção completa ou maior que 95 % do tumor primário ou não necessitaram de cirurgia. Apenas 33 % dos pacientes desenvolveram trombocitopenia isolada e a depressão da medula óssea moderada ocorreu em apenas 8 % dos casos.

Em 43 pacientes com neuroblastoma estágio III e IV, a resposta completa foi documentada em um paciente estágio IV, resposta parcial em 12 (dois estágios III, 10 estágios IV), resposta variada ou ausência de resposta em 25 (dez fase III, 15 estágios IV) e progressão da doença em cinco (um estágio III, e quatro estágios IV). Vinte e quatro pacientes (12/13 estágios III, 12/30 estágios IV) permaneceram vivos entre 22 e 153 meses a partir do diagnóstico. O efeito colateral mais comum da terapia com iobenguano (131 I) foi trombocitopenia aguda.

Em pacientes com tumores carcinoides, resposta menor foi observada em 10 % dos pacientes, doença estável em 80 % pacientes (tempo médio de progressão de 34 meses), e doença progressiva em 10 % pacientes. A resposta em pacientes sintomáticos com tumor carcinoide demonstrou resolução completa 27 % dos pacientes sintomáticos avaliáveis, resolução parcial em 55 % pacientes, e nenhuma mudança significativa em 33 % dos pacientes. A sobrevida global mediana em pacientes com tumor carcinoide foi de 47 meses, e a sobrevida média livre de progressão foi de 34 meses. Os eventos adversos observados foram mielossupressão transi-

tória grau 3 ou 4 em 15,3% (leucopenia) e 7,6% (trombocitopenia) de ciclos aplicados e síndrome mielodisplásica tardia (3% dos pacientes) depois de uma atividade administrada cumulativa de 66,6 GBq. O efeito colateral não hematológico mais frequente foi a náusea leve (grau 1 ou 2), observada em 28% dos ciclos administrados. Toxicidades hepáticas ou renais não foram observadas.

Referências Bibliográficas

JURISSON, S., *Q J Nucl Med Mol Imag.*, v. 52, n. 3, p. 222-34, Sep 2008; ZALUTSKY, M. R. In: VÉRTES, A.; NAGY, S., (Ed.). *Handb. Nucl. Chem.*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, v.4, 2003. p.315-348, GALBRAITH, W. (Ed.). *Nucl. Pharm.*. Londres: Pharmaceutical Press, 2010. cap. 6, p.111-186; PERKINS, A. C. In: SHARP, P. F.; (Ed.). *Pract. Nucl. Med.*. 3. Londres: Springer-Verlag, 2005. cap. 16, p.333-346; BOMBARDIERI, E.; *Eur J Nucl Med Mol Imag.*, v. 37, n. 12, p. 2436-46, Dec 2010; SHAPIRO, B.; *J Nucl Med*, v. 26, n. 6, p. 576-85, Jun 1985; FURUTA, N. *Int J Urol*, v. 6, n. 3, p. 119-24, Mar 1999; PAN, D. L. *Chin Med Sci J*, v. 20, n. 2, p. 126-8, Jun 2005; GIAMMARILE, F. *Eur J Nucl Med Mol Imag.*, v. 35, n. 5, p. 1039-47, May 2008; KREMPEF, M. *J Clin Endoc. Metab*, v. 72, n. 2, p. 455-61, Feb 1991; LASHFORD, L. S. *J Clin Oncol*, v. 10, n. 12, p. 1889-96, Dec 1992; HOEFNAGEL, C. A.; *Nucl Med Comm.*, v. 15, n. 9, p. 712-7, Sep 1994; GARAVENTA, A. *Br J Canc.*, v. 81, n. 8, p. 1378-84, Dec 1999; FITZGERALD, P. A. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1073, p. 465-90, Aug 2006; MATTHAY, K. K. *J Clin Oncol*, v. 25, n. 9, p. 1054-60, Mar 20 2007; EZZIDDIN, S. *J Nucl Med*, v. 54, n. 12, p. 2032-8, Dec 2013; JACOBS, F.; *Eur J Nucl Med Mol Imag.*, v. 32, n. 5, p. 581-8, May 2005.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O iobenguano (131 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 GUAN-IPEN-131 se concentra nos grânulos cromafins nos neurônios adrenérgicos. Após administração intravenosa, o iobenguano (131 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 (131 I) é 40 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gravidez e lactação.

Hipersensibilidade ao iobenguano (131 I) ou qualquer outro componente da formulação.

Expectativa de vida menor do que três meses, exceto no caso de dor óssea intratável.

Insuficiência renal que requer diálise.

Risco médico inaceitável para isolamento.

Incontinência urinária não manejável.

Piora rápida da função renal, com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min.

Toxicidade hematológica e/ou renal devido ao primeiro tratamento.

Mielossupressão: contagem de célula branca menor que 3,0 x 10⁹/L e contagem de plaqueta menor que 100 x 10⁹/L.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: Nenhuma informação está disponível em relação a pacientes geriátricos.

Em caso do tratamento de crianças, as pessoas responsáveis pelo cuidado devem ser instruídas quanto a procedimentos de proteção radiológica.

A excreção urinária do iobenguano (131 I) é um fator importante a ser considerado nos primeiros cinco dias após a administração terapêutica. Os pacientes e seus acompanhantes devem ser instruídos a adotarem hábitos de higiene rigorosos para evitar contaminação de pessoas que utilizem o mesmo toalete.

Pacientes com incontinência devem ser cateterizados antes da administração terapêutica de iobenguano (131 I) e o cateter deve ser mantido por três ou quatro dias. As bolsas coletoras devem ser esvaziadas com frequência.

Monitoração hematológica pós-terapia é essencial para antecipar mielossupressão significativa e planejar os ciclos de tratamento subsequentes.

Após tratamento recomenda-se evitar gravidez por, pelo menos, quatro meses. Homens são recomendados a armazenar esperma em um banco de esperma antes do início do tratamento

Categoria de risco na gravidez: C. Radiofármacos para terapia não são recomendados durante a gravidez devido ao risco de exposição do feto à radiação. Para mulheres em idade fértil recomenda-se a realização de teste de gravidez antes da administração do GUAN-IPEN-131 para terapia. Se este medicamento for utilizado durante a gravidez ou se a paciente engravidar logo após a administração, a paciente deve ser avisada do risco potencial para o feto. Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a evitar a gravidez logo após a administração do radiofármaco. Em caso de procedimento diagnóstico, deve-se avaliar o risco-benefício do procedimento. O iobenguano (131 I) é excretado no leite materno. A paciente deverá ser orientada a substituir o leite materno por alimentação artificial.

Hipersensibilidade ao iobenguano (131 I) 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

As interações medicamentosas com o radiofármaco iobenguano (131 I) estão listadas na tabela a seguir.

Interações medicamentosas com o iobenguano (131 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
<i>Fármacos com ação no sistema cardiovascular e simpaticomiméticos</i>		
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 Verapamil	4,5
Simpaticomiméticos inotrópicos	Dobutamina Dopamina Dopexamina	3
Vasoconstrictores simpaticomiméticos	Efedrina Metaraminol	1 3

Classe	Fármacos	Tipo de interação
	Norepinefrina	3
	Fenilefrina	3
Estimulantes β_2	Salbutamol Terbutalina Eformoterol Bambuterol Fenoterol Salmeterol	3
Outros estimulantes de receptores adrenérgicos	Orciprenalina	3
Descongestionantes nasais locais e sistêmicos, antitus-sígenos e antigripais	Pseudoefedrina	3
	Fenilefrina	3
	Efedrina	1
	Xilometazolina	3
	Oximetazolina	3
Simpaticomiméticos para glaucoma	Brimonidina Dipivefrina	3
<i>Fármacos com ação no sistema nervoso</i>		
Antipsicóticos	Clorpromazina Benperidol Flupentixol Flufenazina Haloperidol Levomepromazina Periciazina Perfenazina Pimozida Pipotiazina Proclorperazina 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 Trimipramina	1
Antidepressivos tricíclicos	Maprotilina Mianserina Venlafaxina	1

Classe	Fármacos	Tipo de interação
	Mirtazepina Reboxetina	
Estimulantes do Sistema Nervoso Central	Anfetaminas	3
	Atomoxetina	1
	Metilfenidato	5
	Modafinil	5
	Cocaína	1
	Caféina	5

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser armazenado no frasco original lacrado, em posição vertical e conservado em um recipiente blindado (embalagem protetora de chumbo com gelo seco), devendo ser mantido em temperatura de congelamento (0 a -20 °C) até o momento do uso.

Antes da utilização, o acondicionamento deve ser verificado.

As precauções apropriadas de assepsia e de radioproteção devem ser respeitadas.

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: Vide embalagem.

Não utilize o medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

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.

Solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A atividade recomendada de iobenguano (131 I) depende do uso pretendido e é apresentada na tabela a seguir.

Atividade de iobenguano (131 I) administrada a adultos de 70 kg, conforme sua indicação. A faixa é baseada nas recomendações da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI).

Indicação do radiofármaco	Faixa de atividade recomendada
Diagnóstico de feocromocitoma ou neuroblastoma	40 – 80 MBq (1,2 – 2,2 mCi)
Terapia de feocromocitoma ou neuroblastoma*	3,7 – 11,2 GBq (100 a 300 mCi)

* A atividade administrada para terapia pode variar com o tamanho do tumor. Como podem ser necessárias várias repetições para que o objetivo seja atingido, a atividade e o tempo entre as doses podem variar. A redução da atividade terapêutica deve ser considerada em pacientes com mielossupressão ou função renal comprometida.

Para cálculo atividade do radiofármaco a ser administrada em crianças para aplicações diagnósticas (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 (MBq) = Atividade de Base x Fator Multiplicador

Atividade de base e atividade mínima administrada de iobenguano (131 I) para aplicações diagnósticas, conforme indicado no *Dosage Card* da EANMMI.

INDICAÇÃO E CLASSE	ATIVIDADE DE BASE	ATIVIDADE MÍNIMA ADMINISTRADA*
Diagnóstico de feocromocitoma ou neuroblastoma - Classe B -	5,6 MBq	35 MBq

Fator multiplicador (FM) para cálculo da atividade iobenguano (¹³¹I) a ser administrada em crianças para fins diagnósticos.

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

Dosimetria

As doses de radiação absorvida estimadas para um adulto de 70 Kg e para crianças de 15 e 5 anos são apresentadas na tabela a seguir.

Dose de radiação absorvida (mGy/MBq) estimada em um paciente de 70 kg que recebeu iobenguano (¹³¹I) por via oral e conforme fração captada pela tireoide.

Órgão ou tecido	Dose absorvida conforme captação pela tireoide (mGy/MBq)		
	Adulto	15 anos	5 anos
Adrenais	0,17	0,23	0,45
Bexiga	0,59	0,73	1,70
Superfícies ósseas	0,061	0,072	0,18
Mama	0,069	0,069	0,18
Estômago	0,077	0,093	0,25
Parede do intestino grosso superior	0,080	0,096	0,26
Parede do intestino grosso inferior	0,068	0,081	0,21
Intestino delgado	0,074	0,091	0,24
Coração	0,072	0,091	0,20
Rins	0,12	0,14	0,30
Fígado	0,83	1,10	2,40
Pulmões	0,19	0,28	0,60
Glândulas salivares	0,23	0,28	0,51
Ovários	0,066	0,088	0,23
Pâncreas	0,10	0,13	0,32
Medula óssea	0,067	0,083	0,19

Órgão ou tecido	Dose absorvida conforme captação pela tireoide (mGy/MBq)		
	Adulto	15 anos	5 anos
Baço	0,49	0,69	1,70
Testículos	0,059	0,070	0,19
Tireoide	0,050	0,065	0,18
Útero	0,080	0,10	0,26
Demais órgãos	0,062	0,075	0,19
Dose Efetiva (mSv/MBq)	0,14	0,19	0,43

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas em procedimentos diagnósticos

As reações adversas associadas ao iobenguano (^{131}I) são, mais comumente, reações de hipersensibilidade e incluem tonturas, erupções cutâneas, rubor, prurido e hemorragia no local de injeção.

Uma vez que o iobenguano (^{131}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, hipertensão transitória e cólicas abdominais.

Reações adversas em procedimentos terapêuticos

Náusea temporária e vômitos podem ocorrer nos dois primeiros dias após a administração.

Mielossupressão temporária ocorre tipicamente 4 a 6 semanas após a terapia. Efeitos hematológicos são comuns em crianças com neuroblastoma após a quimioterapia, predominantemente como trombocitopenia isolada.

Depressão medular é comum em pacientes com comprometimento da medula óssea ou clareamento renal lento no momento da terapia com iobenguano (^{131}I).

Comprometimento da função renal é raro, mas pode ocorrer.

Hipotireoidismo e efeitos hematológicos persistentes podem ocorrer tardiamente.

Indução de leucemia ou outros tumores sólidos secundários é uma situação rara, mas pode ocorrer quando a terapia é realizada em conjunto com tratamento quimioterápico.

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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 sobre como proceder.

11. DIZERES LEGAIS

Indústria Brasileira

MS XXXX

Farmacêutica responsável:

Dra. Elaine Bortoleti de Araújo – CRF/SP – 12527

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

FABRICADO E EMBALADO POR:

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) – Centro de Radiofarmácia (CR)
Av. Prof. Lineu Prestes, 2 242 – Cidade Universitária - CEP 05508-000 – São Paulo-SP – Brasil
SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)
Fone: 0800 770 8944 – 3133-9084
Fax: (11) 3133-9068
e-mail: sac@ipen.br
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em (dia/mês/ano).

