

GUAN-IPEN-131[®]

IPEN-CNEN

Solução injetável

37 MBq (1 mCi) em até 1,5 mL
74 MBq (2 mCi) em até 3,0 mL
111MBq (3 mCi) em até 4,5 mL
185 MBq (5 mCi) em até 7,5 mL
370 MBq (10 mCi) em até 15,0 mL
3700 MBq (100 mCi) em até 7,0 mL
5550 MBq (150 mCi) em até 11,0 mL
7400 MBq (200 mCi) em até 14,0 mL

GUAN-IPEN-131[®] **iobenguano (131 I)**

ATENÇÃO

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

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

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

37 MBq (1 mCi) de iobenguano (131 I) em até 1,5 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

74 MBq (2 mCi) de iobenguano (131 I) em até 3,0 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

111MBq (3 mCi) de iobenguano (131 I) em até 4,5 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

185 MBq (5 mCi) de iobenguano (131 I) em até 7,5 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

370 MBq (10 mCi) de iobenguano (131 I) em até 15,0 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

3700 MBq (100 mCi) de iobenguano (131 I) em até 7,0 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

5550 MBq (150 mCi) de iobenguano (131 I) em até 11,0 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

7400 MBq (200 mCi) de iobenguano (131 I) em até 14,0 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém na data e hora 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)

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O GUAN-IPEN-131 é um agente diagnóstico de iodo-131 na forma de sulfato de m-iodobenzilguanidina (MIBG), utilizado como adjuvante na localização de feocromocitomas e neuroblastomas primários e metastáticos e para realizar estudo dosimétrico prévio à aplicação terapêutica do iobenguano (131 I). O GUAN-IPEN-131 está indicado na terapia de tecidos tumorais que podem reter iobenguano, como feocromocitomas, neuroblastomas, tumores carcinoides e carcinoma medular de tireoide.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A estrutura molecular do iobenguano (131 I) é similar à noradrenalina e isso explica a captação do radiofármaco pelas vesículas que armazenam catecolaminas e sua aplicação no diagnóstico e terapia de tumores que metabolizam catecolaminas e suas metástases. Esse grupo de tumores inclui tumores adrenais medulares (feocromocitomas), neuroblastomas e tumores carcinoides produtores de catecolaminas.

Diagnóstico: Estudos clínicos multicêntricos realizados com o iobenguano (¹³¹I) 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: Estudos clínicos multicêntricos envolvendo centenas de pacientes adultos e pediátricos foram realizados com iobenguano (¹³¹I) 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 (¹³¹I) 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 (¹³¹I) 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 transitória de 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

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. SHAPIRO, B.; J Nucl Med, v. 26, n. 6, p. 576-85, 1985. FURUTA, N.; Int J Urol, v. 6, n. 3, p. 119-24, 1999. PAN, D. L.; Chin Med Sci J, v. 20, n. 2, p. 126-8, 2005. GIAMMARILE, F.; Eur J Nucl Med Mol Imaging, v. 35, n. 5, p. 1039-47, 2008. KREMPF, M.; J Clin Endocrinol Metab, v. 72, n. 2, p. 455-61, 1991. LASHFORD, L. S.; J Clin Oncol, v. 10, n. 12, p. 1889-96, 1992. HOEFNAGEL, C. A.; Nucl Med Commun, v. 15, n. 9, p. 712-7, 1994. GARAVENTA, A.; Br J Cancer, v. 81, n. 8, p. 1378-84, 1999. FITZGERALD, P. A.; Ann N Y Acad Sci, v. 1073, p. 465-90, 2006. MATTHAY, K. K.; J Clin Oncol, v. 25, n. 9, p. 1054-60, 2007. EZZIDDIN, S.; J Nucl Med, v. 54, n. 12, p. 2032-8, 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O iobenguano (¹³¹I) 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 (¹³¹I) se concentra nos grânulos cromafins nos neurônios adrenérgicos.

Propriedades Farmacocinéticas

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.

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 anos, 5 anos e 1 ano.

Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)					
Órgão	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Superfícies ósseas	0,061	0,072	0,11	0,18	0,36
Mamas	0,069	0,069	0,11	0,18	0,35
Parede do estômago	0,077	0,093	0,15	0,25	0,35
Intestino delgado	0,074	0,091	0,15	0,24	0,45
Parede do intestino grosso superior	0,080	0,096	0,16	0,26	0,48
Parede do intestino grosso inferior	0,068	0,081	0,13	0,21	0,39
Coração	0,072	0,091	0,14	0,20	0,36
Rins	0,12	0,14	0,21	0,3	0,51
Pulmões	0,19	0,28	0,39	0,6	1,2
Ovários	0,066	0,088	0,14	0,23	0,42
Testículos	0,059	0,07	0,11	0,19	0,36
Medula vermelha	0,067	0,083	0,13	0,19	0,35
Tireoide	0,05	0,065	0,11	0,18	0,35
*Adrenais	0,17	0,23	0,33	0,45	0,69
*Parede da bexiga	0,59	0,73	1,1	1,7	3,3
*Fígado	0,83	1,1	1,6	2,4	4,6
*Glândulas salivares	0,23	0,28	0,38	0,51	0,75
Baço	0,49	0,69	1,1	1,7	3,2
Pâncreas	0,10	0,13	0,20	0,32	0,57
Útero	0,08	0,1	0,16	0,26	0,48
Outros tecidos	0,062	0,075	0,12	0,19	0,37
Dose efetiva (mSv/MBq)	0,2	0,26	0,4	0,61	1,1

Com exceção do útero, a lista inclui somente aqueles órgãos utilizados no cálculo da dose equivalente efetiva (corpo inteiro). São sete órgãos padrão e cinco órgãos adicionais, com doses absorvidos maiores (marcados com*)

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-131.

Fator de decaimento para o iodo-131

Dias	Fração remanescente	Dias	Fração remanescente
0	1,0	15,0	0,275

Dias	Fração remanescente	Dias	Fração remanescente
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.

Referências Bibliográficas

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.; GIAMMARILE, F.; AKTOLUN, C.; BAUM, R. P.; BISCHOF DELALOYE, A.; MAFFIOLI, L.; MONCAYO, R.; MORTELMANS, L.; PEPE, G.; RESKE, S. N.; CASTELLANI, M. R.; CHITI, A.; EUROPEAN ASSOCIATION FOR NUCLEAR, M. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging, v. 37, n. 12, p. 2436-46, Dec 2010. GALBRAITH, W. Radiopharmaceuticals in nuclear medicine. In: SMITH, B. T. (Ed.). Nuclear Pharmacy. Londres: Pharmaceutical Press, 2010. cap. 6, p.111-186. International Commission on Radiological Protection (ICRP) no 53, Radiation Dose to patients from radiopharmaceuticals, Pergamon Press, 1987.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O GUAN-IPEN-131 é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao iobenguano (131 I) ou a qualquer um de seus componentes (ver Composição).

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 bebê durante a gravidez.

Diagnóstico e Terapia

- Bebês prematuros ou recém-nascidos;
- Gravidez.

Terapia

A terapia com este medicamento é contraindicada em caso de:

- Gravidez, suspeita de gravidez ou quando a gravidez não foi excluída;
- Lactação;
- Expectativa de vida menor do que três meses, exceto no caso de dor óssea intratável;
- Insuficiência renal que requer diálise.

Toxicidade do álcool benzílico: o GUAN-IPEN-131 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 Gasping 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.

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

Amamentação: A amamentação deve ser interrompida por alguns dias, pois pequenas quantidades de GUAN-IPEN-131 podem passar para o leite materno. O médico deverá informar à paciente quando a amamentação poderá ser restabelecida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A exposição do paciente à radiação deve estar justificada pelo possível benefício do diagnóstico ou terapia. A atividade administrada deve ser, em todos os casos, a mais baixa possível, para poder obter o efeito diagnóstico ou terapêutico pretendido.

Mulheres com potencial para engravidar: 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. Mulheres que recebem iodo-131 devem ser avisadas para não engravidar, pelo menos, nos primeiros 4 meses após a administração.

Uso pediátrico: A eficácia e segurança para uso pediátrico não foram estabelecidas. O uso pediátrico deve ser considerado cuidadosamente, considerando a necessidade clínica e a relação risco/benefício nos pacientes desse grupo. Atenção especial deve ser prestada para a indicação, já que a dose efetiva por MBq é mais elevada que em pacientes adultos. Os benefícios terapêuticos devem ser maiores que os riscos associados em pacientes pediátricos.

Uso em pacientes geriátricos: Como pacientes idosos são mais propensos a apresentar disfunção renal, cuidado adicional deve ser tomado para seleção de atividade. A verificação da função renal em pacientes geriátricos deve ser considerada antes da administração.

Pacientes do sexo masculino: devem considerar a possibilidade de conservar esperma em um banco de esperma antes do início do tratamento.

Advertências adicionais para indicação terapêutica

Pacientes com proteinúria apresentam risco maior de desenvolver uma síndrome de sofrimento respiratório aguda espontânea. Portanto, antes da administração de atividades elevadas de GUAN-IPEN-131 se deve realizar uma análise de urina.

O tratamento com GUAN-IPEN-131 será considerado apenas para pacientes em que seja possível um transplante de medula autóloga (que não contenha células tumorais ou que contenha muito poucas). Os efeitos tóxicos na medula óssea deverão ser supervisionados estreitamente e com frequência.

A administração terapêutica em pacientes com insuficiência renal requer atenção especial com relação à atividade administrada.

Situações e condições especiais devem ser consideradas em caso de terapia com GUAN-IPEN-131:

- 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 a tratamento prévio.
- Mielossupressão: contagem de célula branca menor que $3,0 \times 10^9/L$ e contagem de plaqueta menor que $100 \times 10^9/L$.

Hipersensibilidade ao GUAN-IPEN-131 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

Muitos fármacos podem prolongar ou reduzir a captação de iobenguano nos tumores da crista neural. Observou-se uma diminuição na captação em tratamentos que implicam a administração de anti-hipertensivos, bloqueadores de canais de cálcio, simpatomiméticos (presentes nos descongestionantes nasais), antidepressivos tricíclicos. A administração destes medicamentos deve ser interrompida antes do tratamento.

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

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	Tempo de retirada recomendado
Fármacos com ação no sistema cardiovascular e simpaticomiméticos			
Antiarrítmicos	Amiodarona	1, 3	Não se retira
Bloqueadores α/β	Labetalol	1, 3	72 horas
Bloqueadores neuronais adrenérgicos	Bretilio; Guanetidina; Reserpina	2, 3	48 horas
Bloqueadores α	Fenoxifenamina (somente I.V.)	5	15 dias
Bloqueadores de canal de	Diltiazem; Nifedipina; Nimodipina	4, 5	24 horas

Classe	Fármacos	Tipo de interação	Tempo de retirada recomendado
cálcio	Anlodipina, Felodipina, Isradipina, Lacidipina, Lercanidipina, Nicardipina, Nimodipina, Nisoldipina e Verapamil		48 horas
Simpaticomiméticos inotrópicos	Dobutamina, Dopamina e Dopexamina	3	24 horas
Vasoconstritores simpaticomiméticos	Efedrina Metaraminol Norepinefrina Fenilefrina	1 3 3 3	24 horas
Estimulantes dos receptores adrenérgicos β_2 (simpaticomiméticos)	Salbutamol, Terbutalina, Eformoterol, Bambuterol, Fenoterol e Salmeterol	3	24 horas
Outros estimulantes de receptores adrenérgicos	Orciprenalina	3	24 horas
Descongestionantes nasais locais e sistêmicos, antitussígenos e antigripais	Efedrina Xilometazolina Oximetazolina	3 3 1	24 horas
	Pseudoefedrina Fenilefrina	3 3	48 horas
Simpaticomiméticos para glaucoma	Brimonidina e Dipivefrina	3	48 horas
Fármacos com ação no sistema nervoso			
Antipsicóticos	Clorpromazina; Flufenazina; Perfenazina; Proclorperazina; Promazina; Tioridazina	1	24 horas
	Benperidol; Flupentixol; Haloperidol; Periciazina; Quetiapina; Sulpirida; Trifluoperazina; Zuclopentixol		48 horas
	Amisulprida; Levomepromazina; Pimozida		72 horas
	Risperidona Zotepina Clozapina Olanzapina Sertindol Pipotiazina		5 dias 5 dias 7 dias 7-10 dias 15 dias 1 mês
Anti-histamínicos	Prometazina	1	24 horas
Analgésicos opioides	Tramadol	1	24 horas
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina; Amoxapina; Clomipramina; Dosulepina; Doxepina; Imipramina; Lofepramina; Nortriptilina	1	24 horas
	Trimipramina		48 horas
Antidepressivos tricíclicos e relacionados	Clomipramina; Dosulepina; Doxepina; Imipramina; Nortriptilina	1	24 horas
	Amitriptilina; Amoxapina; Lofepramina; Trimipramina; Maprotilina; Mianserina; Trazodona; Venlafaxina		48 horas
	Mirtazepina Reboxetina		8 dias 3 dias
Estimulantes do Sistema Nervoso Central	Atomoxetina	1	5 dias
	Modafinil	5	72 horas

Classe	Fármacos	Tipo de interação	Tempo de retirada recomendado
	Cocaína	1	24 horas
	Cafeína	5	
	Anfetaminas	3	48 horas
	Metilfenidato	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 (¹³¹I) (depleção de grânulos).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco lacrado de GUAN-IPEN-131 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).

As seguintes apresentações para diagnóstico possuem prazo de validade de 5 dias a partir da data de fabricação:

37 MBq (1 mCi) em até 1,5 mL; 74 MBq (2 mCi) em até 3,0 mL; 111 MBq (3 mCi) em até 4,5 mL; 185 MBq (5 mCi) em até 7,5 mL; 370 MBq (10 mCi) em até 15,0 mL.

As seguintes apresentações para terapia possuem prazo de validade de 2 dias a partir da data de fabricação:

3700 MBq (100 mCi) em até 7,0 mL, 5550 MBq (150 mCi) em até 11,0 mL; 7400 MBq (200 mCi) em até 14,0 mL.

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 a 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 GUAN-IPEN-131 depende do uso pretendido e é apresentada na tabela a seguir, sendo que para a aplicação terapêutica, a faixa de atividade recomendada corresponde ao procedimento de “dose fixa”. A faixa é baseada nas recomendações da Sociedade Europeia de Medicina Nuclear e Imagem Molecular (EANMMI).

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

A faixa de atividade recomendada para uso terapêutico é idêntica para adultos e crianças (não deve ser administrada a bebês prematuros ou recém-nascidos).

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.

As doses terapêuticas individualmente toleradas podem ser selecionadas com base em estudos dosimétricos, a partir da avaliação da retenção do radiofármaco nos órgãos e tecidos tumorais, particularmente quando existam

patologias e condições que podem resultar em toxicidade para a medula óssea e pulmões. As doses e os intervalos entre as possíveis múltiplas administrações são determinadas pela avaliação da radiotoxicidade hematológica e o tipo do tumor. Em caso de diagnóstico de pneumonite após a primeira dose terapêutica, a segunda dose não deve ser administrada.

Para cálculo atividade do GUAN-IPEN-131 a ser administrada em crianças (AAC), em procedimentos diagnósticos, 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.

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

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

Indicação do Radiofármaco	Classe	Atividade de base	Atividade mínima administrada *
Diagnóstico	B	5,6 MBq	35 MBq

Fator multiplicador (FM) para cálculo da atividade do iobenguano (¹³¹I) 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

A recaptção de iobenguano nos grânulos cromafins pode, ainda que raramente, causar uma rápida secreção de noradrenalina que pode provocar uma crise hipertensiva transitória. Isto exige a monitoração constante do paciente durante a administração. Em alguns pacientes pode estar indicada a monitoração tanto do ECG como da pressão arterial durante a administração. Antes da administração, certifique-se que tratamento de emergência para anti-hipertensão cardíaca esteja disponível.

IMPORTANTE: O GUAN-IPEN-131 deve ser administrado lentamente, sendo que a duração da injeção deve ser de 30 a 300 segundos para atividades diagnósticas. As doses terapêuticas são administradas, em geral, mediante uma infusão durante 1 a 4 horas, diluídas em 50 mL de solução de cloreto de sódio 0,9 %.

Preparo do paciente

Antes da administração de GUAN-IPEN-131, a glândula tireoide do paciente deve ser saturada com iodo não radioativo. A administração oral de iodo estável impede a absorção do iodo radioativo livre pela tireoide. A saturação em crianças é ainda mais importante pois a tireoide apresenta maior radiosensibilidade que em adultos.

Saturação da glândula tireoide para procedimentos diagnósticos: em adultos, a saturação da glândula tireoide com iodo deve começar um dia antes da administração do GUAN-IPEN-131e deve ser mantida por três dias. Para saturação com iodeto de potássio ou com solução iodada de Lugol, utilizar 100 mg de iodo ao dia; em crianças, desde o dia da administração do radiofármaco até o dia seguinte, as crianças que pesem de 5 a 15 kg devem receber 32 mg de iodeto de potássio ao dia; para as que pesem de 15 a 50 kg, devem receber 65 mg ao dia e as que pesem mais de 50 kg, 130 mg ao dia. Os recém-nascidos com menos de 5 kg devem receber somente 16 mg de iodeto de potássio ao dia, antes da injeção do radiofármaco;

Saturação da glândula tireoide para procedimentos terapêuticos: o bloqueio tireoidiano começa 24-48 horas antes de administrar o GUAN-IPEN-131e continua durante 10 a 15 dias após o tratamento. O bloqueio

pode ser realizado com perclorato de potássio (400 mg ao dia), com iodeto de potássio, iodato de potássio ou solução iodada de Lugol (100 mg de iodo ao dia).

Vários fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial e em psiquiatria interagem com GUAN-IPEN-131 e o uso simultâneo poderá interferir na captação e retenção do iobenguano (^{131}I) e, por conseguinte, influenciar na dose de radiação administrada ao tecido sadio e tumoral. A administração destes medicamentos deve ser interrompida antes do tratamento (ver seção correspondente a interação medicamentosa).

Os pacientes devem estar bem hidratados antes da administração e durante ao menos as primeiras 24 horas. Os pacientes devem ser orientados a aumentar a ingestão de líquidos e urinar com maior frequência, para reduzir a dose na bexiga. Para pacientes com dificuldade de esvaziar a bexiga, uma sonda deverá ser inserida quando da administração de uma atividade elevada.

Recomendações para depois do procedimento

Por razões de radioproteção, após doses terapêuticas, é recomendado evitar contato próximo com bebês e mulheres grávidas. O período de restrição deve ser ajustado em função da atividade administrada.

Como o tratamento com GUAN-IPEN-131 pode desestabilizar a pressão arterial, é fundamental monitorar a pressão sistólica e diastólica e a frequência cardíaca. O controle da pressão arterial deve se estender por, no mínimo, 48 horas.

A contagem sanguínea deve ser controlada a cada dois dias durante a primeira semana e, posteriormente, uma vez por semana durante o mês posterior à última administração terapêutica. Em caso de contagens baixas de leucócitos, plaquetas, invasão massiva da medula óssea ou insuficiência renal, a atividade administrada deverá ser reduzida e se recomenda um seguimento estreito.

A repetição do tratamento pode ser realizada a cada 6-8 meses. Doses acumuladas de até 29,6 GBq foram notificadas. O fator limitante é a toxicidade da medula óssea.

Recomenda-se, por medida de precaução, realizar uma cintilografia de corpo inteiro durante uma semana para estudar a biodistribuição do fármaco e quantificar a captação em focos tumorais.

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

Em procedimentos diagnósticos

As reações adversas associadas ao iobenguano (^{131}I) são, mais comumente, reações de hipersensibilidade e incluem tonturas, erupções cutâneas, rubor e prurido.

Uma vez que o iobenguano (^{131}I) é um análogo da 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.

A recaptção de iobenguano nos grânulos cromafins pode, ainda que raramente, causar uma rápida secreção de noradrenalina que pode provocar uma crise hipertensiva transitória. Isto exige a monitoração constante do paciente durante a administração. Em alguns pacientes pode estar indicada a monitoração tanto do ECG como da pressão arterial durante a administração.

Em procedimentos terapêuticos

Reações adversas agudas

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.

Um efeito secundário frequente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas), observado com o uso terapêutico de iobenguano (^{131}I) é a observação de pressão arterial alta incluindo episódios agudos que poderão ser graves.

Reações adversas tardias

O tratamento com iobenguano (^{131}I) pode ocasionar transtornos da tireoide, em especial o hipotireoidismo e nódulos tireoidianos e insuficiência ovariana primária.

Efeitos hematológicos persistentes como trombocitopenia e mielodepressão.

Foram descritos casos de desenvolvimento de neoplasias malignas secundárias após o tratamento com iobenguano (131 I), como síndrome mielodisplásica secundária, leucemia, carcinoma de tireoide diferenciado, histiocitoma fibroso angiomatoso, schwannoma maligno e radmiosarcoma.

Na tabela seguinte estão descritos os tipos de reações e sintomas observados, sendo a frequência enumerada da seguinte forma: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), reação muito rara ($< 1/10.000$), frequência não desconhecida (não se pode estimar a partir dos dados disponíveis).

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo pólipos e cistos): Leucemia Segunda neoplasia maligna primária	Frequência não conhecida
Transtornos do sangue e do sistema linfático: Insuficiência da medula óssea Mielofibrose Trombocitopenia	Frequência não conhecida
Transtornos do sistema imunológico: Hipersensibilidade a fármacos Reação anafilática	Rara
Transtornos endócrinos: Hipotireoidismo Insuficiência ovariana Hipogonadismo masculino	Frequência não conhecida
Transtornos vasculares: Hipertensão incluindo episódios agudos de crise hipertensiva - observado com o uso terapêutico do iobenguano (131 I) Rubefação Pressão arterial média aumentada	Comum Frequência não conhecida Frequência não conhecida
Transtornos respiratórios, torácicos e mediastínicos: Pneumonite	Frequência não conhecida
Transtornos gastrointestinais: Náuseas Vômitos Sialodenite (inflamação das glândulas salivares)	Frequência não conhecida
Explorações complementares: Aumento da concentração de transaminase	Frequência não conhecida

A principal reação adversa em crianças é a trombocitopenia ou supressão da medula óssea, principalmente quando o tumor está infiltrado na medula óssea. Crianças tratadas com iobenguano (131 I) apresentam risco de desenvolver perda irreversível da função tireoidiana, retardo de crescimento e hipogonadismo hipergonadotrófico, sendo recomendável acompanhamento da situação endócrina.

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

As consequências de uma superdose de GUAN-IPEN-131 se devem à liberação de adrenalina. Este efeito é de curta duração e requer medidas de suporte destinadas a reduzir a pressão arterial, com injeção imediata de um bloqueador dos receptores alfa adrenérgicos de ação rápida (fentolamina), seguida de um bloqueador dos receptores beta adrenérgicos (propranolol).

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 1.8100.0012

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 xx/xx/xx.



Histórico de Alteração da 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. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/12/2019	3498096192	10886- RADIOFÁRMACO- Inclusão inicial de texto de bula – RDC60/12	18/12/2019	3498096192	10886- RADIOFÁRMACO- Inclusão inicial de texto de bula – RDC60/12	16/01/2020	Versão inicial	VP e VPS	Todas
05/11/2020	3880709202	11484 – RADIOFÁRMACO – Alteração de Texto de Bula	05/11/2020	3880709/20-2	11484 – RADIOFÁRMACO – Alteração de Texto de Bula	27/09/2021	Apresentação Composição 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 11. Dizeres Legais	VPS	Todas
							Apresentação Composição 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 11. Dizeres Legais	VP-terapia	
							Apresentação Composição 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 11. Dizeres Legais	VP- diagnóstico	
14/01/2022	175832226	10809 – RADIOFÁRMACO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	14/01/2022	175832226	10809 – RADIOFÁRMACO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	14/01/2022	4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas 10. Superdose 11. Dizeres Legais	VPS	Todas

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. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 10. Dizeres Legais	VP-terapia	
							3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 10. Dizeres Legais	VP-diagnóstico	
		10809 – RADIOFÁRMACO – Notificação de Alteração de Texto de Bula			10809 – RADIOFÁRMACO – Notificação de Alteração de Texto de Bula		Alteração da logomarca do IPEN 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	Todas
							Alteração da logomarca do IPEN	VP-terapia e diagnóstico	