

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

### DENOMINAÇÃO DA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

OctreoScan®

(nº de catálogo Curium Netherlands : DRN 4920)

### COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OctreoScan® é fornecido em dois frascos, que não podem ser utilizados separadamente.

1 frasco 4920/A com 1.1 ml de solução contém uma actividade no tempo de referência:

(<sup>111</sup>In) Cloreto de Índio (III)                      122 MBq

1 frasco 4920/B contém:

Pentatreótido    10 µg

Após reconstituição e marcação, a solução contém <sup>111</sup>In-pentatreótido.

Características físicas do <sup>111</sup>In:

O <sup>111</sup>In é produzido por ciclotrão e decai com uma semi-vida de 2.83 dias para cádmio estável.

Radiações emitidas características:

Raios γ    172 KeV ( abundância – 90%)

Raios γ    247 KeV ( abundância – 94%)

Raios X    23-26 KeV

Pureza radionuclídica : <sup>111</sup>In ≥ 99 %, outros nuclidos a emitir γ < 0.1 %.

A única contaminação detectável é o <sup>114m</sup>In - máximo de 500 Bq por cada MBq de <sup>111</sup>In à data e hora de actividade de referência.

Semi-vida do <sup>114m</sup>In: 49.51 dias

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Frasco 1: Precursor rádiofarmacêutico.

Frasco 2: Pó solúvel para injectar.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicações terapêuticas

O <sup>111</sup>In pentatreótido liga-se especificamente aos receptores para a somatostatina.

O OctreoScan® é indicado como auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de tumores neuroendócrinos dos receptores gastro-entero-pancreáticos(GEP) e tumores carcinoides, por ajudar na sua localização. Tumores que não tenham receptores não são visualizados.

Em alguns pacientes, com GEP ou tumores carcinóides, a densidade de receptores é insuficiente para permitir a visualização com OctreoScan. Em aproximadamente 50% dos pacientes com insulínoma, o tumor não pode ser visualizado.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose para cintigrafia planar é de 110 MBq e é administrada numa única injeção intravenosa. É necessário cuidado na administração para evitar deposição para-vasal da actividade. Em tomografias de emissão de fóton único a dose depende do equipamento disponível. Normalmente, uma dose de actividade de 110 a 220 MBq numa só injeção intravenosa é suficiente.

Não é necessário seguir qualquer esquema de dosagem especial em doentes idosos.

A experiência na administração em pediatria é limitada, no entanto a actividade a administrar a uma criança, corresponde a uma fracção da dose para o adulto, calculada com base no peso corporal, de acordo com a tabela:

3 kg = 0.10	4 kg = 0.14	6 kg = 0.19	8 kg = 0.23	10 kg = 0.27
12 kg = 0.32	14 kg = 0.36	16 kg = 0.40	18 kg = 0.44	20 kg = 0.46
22 kg = 0.50	24 kg = 0.53	26 kg = 0.56	28 kg = 0.58	30 kg = 0.62
32 kg = 0.65	34 kg = 0.68	36 kg = 0.71	38 kg = 0.73	40 kg = 0.76
42 kg = 0.78	44 kg = 0.80	46 kg = 0.82	48 kg = 0.85	50 kg = 0.88
52-54 = 0.90	56-58 = 0.92	60-62 = 0.96	64-66 = 0.98	68 kg = 0.99

( Grupo de Trabalho Pediátrico – Associação Europeia de Medicina Nuclear

)

O exame cintigráfico deve ser efectuado aproximadamente 24 horas após a administração do radiofármaco e deve ser repetido às 48 horas se a imagem obtida não for conclusiva quanto a interpretação de existência de actividade no abdómén resultante da captação por um tumor, ou como actividade no conteúdo intestinal. Em alguns casos, obtém-se resultados aceitáveis com uma cintigrafia após 4 horas.

A captação fisiológica verifica-se ao nível do baço, fígado, rins e bexiga e em menor nível pela tiróide, glândula pituitária e intestinos.

#### 4.3 Contra-indicações

Não foram identificadas contra-indicações específicas.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Devido ao perigo potencial da radiação ionizante, o  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 18 anos, a não ser que se considere que a informação clínica a obter, tenha uma importância superior ao dano eventualmente causado pela radiação.

É necessário administrar um laxativo aos doentes que não sofram de diarreia, para se poder distinguir entre acumulações de actividade estacionárias, em lesões no tracto intestinal ou adjacentes ao mesmo e acumulações móveis no conteúdo do intestino.

Em doentes com insuficiência renal significativa, não é aconselhável a administração de  $^{111}\text{In}$ -pentatreótido, uma vez que a principal via de excreção do produto se encontra diminuída ou ausente, provocando um aumento na dose de radiação distribuída (EDE  $1.9\text{E}-01$  mSv/MBq). A administração só deve ser considerada quando o dano eventualmente causado pela radiação, seja de menor importância relativamente à informação diagnóstica que potencialmente se obtém. Cintigramas interpretáveis, podem ser obtidos após hemodiálise, durante a qual se consegue eliminar, parcialmente, a elevada actividade de fundo. Antes de efectuar a diálise as imagens obtidas não podem ser consideradas para diagnóstico devido à actividade em circulação. Após diálise pode observar-se uma captação superior ao habitual no fígado, baço e tracto intestinal e uma actividade superior ao habitual na circulação.

O  $^{111}\text{In}$ -Pentatreótido que não está ligado aos receptores, é rapidamente eliminado pelos rins. Para aumentar o processo de excreção, no sentido de diminuir a radiação de fundo e diminuir a dose de radiação nos rins e na bexiga, é necessário ingerir líquidos (no mínimo 2 litros) durante 2 a 3 dias após a administração.

Em pacientes diabéticos, a utilizar doses elevadas de insulina, a administração de pentatreótido pode provocar hipoglicémia paradóxica, devido à inibição temporária da secreção de glucagon.

Para os pacientes a efectuar terapia com octreótido, recomenda-se uma interrupção temporária, para evitar a possibilidade de bloquear os receptores da somatostatina. Esta recomendação tem uma base empírica, uma vez que não está provada a sua necessidade absoluta. Em alguns pacientes a interrupção da terapia pode não ser bem tolerada e provocar efeitos laterais secundários. Este é o caso nos pacientes com insulinoma, onde o perigo de uma hipoglicémia súbita deve ser considerada e em pacientes com síndrome carcinóide.

Se a interrupção do tratamento com octreótido for considerada tolerável pelo clínico responsável, recomenda-se um período de três dias de interrupção.

Uma cintigrafia positiva com  $^{111}\text{In}$ -Pentatreótido reflete um aumento de densidade de receptores da somatostatina, mais do que a presença de uma doença maligna. Uma captação positiva não é específica para o GEP e para os tumores carcinóides. Uma cintigrafia positiva, requer uma avaliação da possibilidade de estarmos perante outra doença, caracterizada por concentrações elevadas de receptores locais da somatostatina. Um aumento da densidade de receptores da somatostatina pode ocorrer nas seguintes condições patológicas: tumores com origem no tecido embrionário derivado da crista neural (paragangliomas, carcinomas da tireóide medular, neuroblastomas, feocromocitomas), tumores da glândula pituitária, neoplasmas endócrinos dos pulmões (carcinoma das pequenas células), meningiomas, carcinomas da mama, doenças linfoproliferativas (doença de Hodgkin, linfomas não-Hodgkin), deve ainda ser considerada a possibilidade de captação em áreas de concentração de linfócitos (inflamações sub-agudas).

Os medicamentos radioactivos só devem ser administrados por pessoal qualificado, devidamente licenciado pelas autoridades nacionais competentes.

Este radiofármaco deve ser recepcionado, utilizado e administrado apenas por pessoal autorizado em locais específicos para o efeito. A sua recepção, armazenamento, utilização, manipulação e preparação está sujeita a regulamentos e a licenças concedidas pelas autoridades competentes.

Os radiofármacos devem ser preparados pelo utilizador, de modo a satisfazer as condições de segurança radiológica e a qualidade farmacêutica do preparado.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras

Não foram observadas interações com outros medicamentos.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados disponíveis de estudos em animais ou no homem que permitam definir o risco possível da administração deste radiofármaco durante a gravidez e o aleitamento.

Quando é necessário administrar um medicamento radioactivo a mulheres potencialmente grávidas, devemos sempre colher informações sobre uma possível gravidez. Uma mulher que apresente um atraso no período deve ser considerada grávida até prova em contrário. Quando existir incerteza, é importante que a exposição a radiações seja a mínima necessária para a obtenção das informações clínicas pretendidas. Deverão também ser consideradas técnicas alternativas que não envolvam radiações ionizantes.

Procedimentos envolvendo rádionuclídeos, numa mulher grávida, implica a exposição do feto a radiação. Estes procedimentos só devem ser efectuados quando os benefícios obtidos sejam superiores ao risco para a mãe e para o feto. A administração de uma actividade de diagnóstico mínima de 110 MBq á paciente, resulta numa dose absorvida pelo útero de 7.5 mGy.

Não se sabe actualmente se o  $^{111}\text{In}$ -Pentatreótido é excretado no leite materno. Quando vamos administrar um radiofármaco a uma mulher em fase de aleitação, devemos sempre considerar a possibilidade de adiar o exame, até que a mãe deixe de amamentar, ou se o radiofármaco que vamos utilizar é o mais adequado, tendo em atenção a existência de alguma actividade radioactiva no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida e o leite deve ser rejeitado.

#### 4.7 Influência sobre a capacidade de conduzir e manipular máquinas

O  $^{111}\text{In}$ -Pentatreótido não exerce qualquer influência sobre a capacidade de conduzir ou manejar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

É raro a administração de  $^{111}\text{In}$ -Pentatreótido produzir efeitos indesejáveis. Não foi observado qualquer efeito específico. Os sintomas registados sugerem reacções vaso-vagais ou de tipo anafilático.

A suspensão da terapia com octreótido, como preparação para a cintigrafia, pode desencadear efeitos adversos graves, geralmente da mesma natureza dos sintomas observados antes do início da terapia.

Quando sujeitamos um paciente a exposição a radiações devemos considerar sempre o risco dessa exposição com o benefício que vamos obter. A actividade administrada deve ser aquela de que resulte uma dose de radiação tão baixa quanto possível, tendo em atenção o resultado diagnóstico a atingir ou o benefício terapêutico pretendido.

A exposição a radiações ionizantes está associada á indução de cancro e a potencial desenvolvimento de deficiências hereditárias. No que se refere á medicina nuclear, as investigações efectuadas demonstraram que estes efeitos adversos ocorrem com baixa frequência, uma vez que as doses de radiação utilizadas são baixas. A maioria dos exames diagnósticos em medicina nuclear, liberta uma dose de radiação (EDE) inferior a 20 mSv. No entanto, com este produto, este nível pode ser excedido quando se efectua SPECT. A EDE num individuo de 70 Kg, com uma função renal normal é no máximo de 26 mSv. Doses mais elevada podem justificar-se em certas situações clinicas.

Este produto não contém excipientes com acção ou efeito reconhecido, cujo conhecimento seja importante para o uso efectivo do produto.

#### 4.9 Sobredosagem

A forma farmacêutica (injecção de uma única dose) leva a que a sobredosagem inadvertida seja pouco provável. A eliminação renal do <sup>111</sup>In-Pentatreótido livre ,não ligado a receptores e não ligado a peptidos, pode ser estimulada pela administração de líquidos.

## PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

ATC: V09IB. O OctreoScan® liga-se aos receptores da somatostatina nos tecidos que, como consequência da doença, a superfície das células apresenta este tipo de receptores numa densidade superior à fisiológica. Em doentes individuais, nos quais a doença não induziu um aumento da densidade de receptores, a cintigrafia não terá êxito.

Nos doentes com carcinóides e tumores GEP a prevalência do aumento da densidade de receptores no tecido tumoral é, em geral, bastante alta.

Só foram realizados estudos limitados sobre os efeitos farmacodinâmicos. A actividade biológica in vitro é de aproximadamente 30% da actividade biológica da somatostatina natural. A actividade biológica in vivo, medida em ratos, é inferior do que a obtida com iguais quantidades de octreótido. A administração intravenosa de 20µg de pentatreótido originou em alguns pacientes, uma diminuição apreciável, mas muito limitada, dos níveis de gastrina e glucagon séricos, durante menos de 24 horas.

### 5.2 Propriedades Farmacocinéticas

Aproximadamente 80% (resp.90%) do pentatreótido marcado radioactivamente, administrado por via intravenosa é eliminado através do sistema urinário em 24 horas (resp.48 horas). Os órgãos em que o <sup>111</sup>In-pentatreótido é captado são: Fígado (aprox. 2% em 24 horas) e baço (aprox. 2,5% em 24 horas).

Ocorre captação pela tiróide e pituitária mas não é reprodutível

A captação nos rins é devida em parte ao reflexo da eliminação contínua pela via urinária e em parte devido á excreção retardada pelos rins. A eliminação pela vesícula biliar e conseqüentemente pelas fezes é de aproximadamente 2% da dose de actividade administrada em pacientes com função intestinal normal.

Seis horas após a administração, a radioactividade na urina é predominantemente <sup>111</sup>In-Pentatreótido intacto. A seguir, são excretadas quantidades crescentes de actividade não ligada a peptidos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os testes de segurança pré-clínica, não apresentaram resultados significativos. Não foram efectuados estudos sobre o potencial oncogénico ou carcinogénico, nem sobre a fertilidade ou embrio-toxicidade.

### 5.4 Dosimetria de radiação

A dosimetria da radiação a seguir indicada, é baseada em medições externas em seres humanos. Os cálculos foram efectuados de acordo com o sistema MIRD.

Indicam-se a seguir os órgãos nos quais foram efectuados cálculos de dose efectiva equivalente. Trata-se dos sete órgãos obrigatórios e de mais outros cinco que recebem a dose de radiação mais elevada (indicados com \*).

Dose de radiação estimada para o <sup>111</sup>In-pentatreótido, incluindo a contribuição de 0.1% de <sup>114</sup>mIn.

Órgão Alvo	MGy/MBq
Supra Renais	6.7E-02
Cérebro	1.2E-02
Mamas	1.3E-02
Parede da Vesícula Biliar	5.5E-02
*Parede do Int. Grosso inferior	8.6E-02
Intestino Delgado	4.5E-02
Estômago	4.1E-02
Parede do Int. Grosso superior	5.7E-02
Parede Cardíaca	2.5E-02
* Rins	6.6E-01
Fígado	6.7E-02
Pulmões	2.2E-02
Músculos	2.6E-02
Ovários	4.7E-02
* Pancreas	6.8E-02
Medula Óssea	3.0E-02
Superfícies Ósseas	3.4E-02
Pele	1.4E-02

* Baço	3.8E-01
Testículos	2.7E-02
Timo	1.7E-02
Tiróide	5.5E-02
* Parede da Bexiga	4.8E-01
Útero	6.8E-02
Hipófise	7.6E-01
Dose Efectiva Equivalente (EDE)	1.2E-01

A EDE para a dose de actividade recomendada para os adultos é: 13 mSv para 110 MBq e 26 mSv para 220 MBq de  $^{111}\text{In}$  (incluindo a contribuição do  $^{114m}\text{In}$ ).

Para as crianças, quando a dose de actividade é ajustada de acordo com as recomendações do Grupo de Trabalho Pediátrico do EANM, as doses efectivas equivalentes para as doses de actividade estabelecidas, para os diferentes grupos idade/peso são:

Idade/peso	EDE (mSv/MBq)	Dose de actividade recomendada	EDE para a dose recomendada
15 anos/58 Kg	1.55E-01	100 MBq	16 mSv
10 anos/34Kg	2.21E-01	75 MBq	17 mSv
5 anos/22 Kg	3.23E-01	55 MBq	18 mSv
1 ano/8 Kg	5.72E-01	25 MBq	14 mSv
Recém-nascido/3 Kg	1.32E+00	11 MBq	15 mSv

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### Lista dos excipientes

Frasco 4920/A – Ácido hidroclórico, água para injectável, cloreto de ferro (III).

Frasco 4920/B – Citrato de sódio, ácido cítrico, inositol, ácido gentísico, nitrogénio.

Após reconstituição e marcação o pH da solução aquosa é 3,8-4,3. A solução pronta a usar, não contém agentes conservantes.

### 6.2 Incompatibilidades

Não se conhecem incompatibilidades. Após reconstituição e marcação o OctreoScan® pode ser diluído com solução de cloreto de sódio a 0,9%. Como precaução não se deve misturar o líquido a ser injectado com nenhum outro medicamento.

### 6.3 Prazo de validade

Ambos os componentes do OctreoScan® expiram 24 horas após a data e hora de actividade de referência do  $^{111}\text{In}$ . Tanto a data e hora da actividade de referência como o prazo de validade, são indicadas no rótulo da embalagem (contentor selado) e nos documentos que acompanham o envio.

Após reconstituição e marcação, a solução tem de ser usadas dentro de 6 horas.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

A embalagem contendo ambos os componentes deve ser conservada a uma temperatura inferior a 25°C. O produto marcado deve ser conservado à mesma temperatura durante o prazo de validade.

O armazenamento deve ser efectuado de acordo com os regulamentos nacionais para material radioactivo.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os componentes do Octreoscan® encontram-se em frascos de 10 ml, que cumprem os requisitos do tipo I de vidro da Farmacopeia Europeia.

O frasco com pentatreótido está fechado com uma rolha de borracha (butil).

O frasco com cloreto de <sup>111</sup>In-índio está fechado com uma rolha de borracha (butil) revestida de teflon. Ambos os frascos estão selados com uma cápsula de alumínio. O OctreoScan® é fornecido numa embalagem com dois frascos, que não podem ser utilizados separadamente, um dos quais têm um escudo de chumbo. Ambos os frascos estão numa embalagem fechada, de folha de estanho.

#### 6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas devido à radiação externa ou contaminação através de derramamentos de urina, vómitos, etc. Deverão, portanto, ser tomadas medidas de protecção de acordo com os regulamentos nacionais.

##### Instruções de marcação

Acrescentar o conteúdo do frasco A (cloreto de <sup>111</sup>In) ao frasco B (pentatreótido liofilizado) para obter o <sup>111</sup>In-pentatreótido; para retirar o cloreto de índio do frasco, utilizar sómente a agulha esterilizada (Sterican 0,90x70) que é fornecida juntamente com o produto.

Após reconstituição, esperar um período de incubação de 30 minutos.

Diluir a solução com 2-3 ml de solução salina de cloreto de sódio a 0,9% para obter um volume mais fácil de manejar com a seringa.

Deste volume diluído utilizar uma pequena amostra para o controle de qualidade, descrito no parágrafo seguinte.

A solução está pronta a usar.

Nota: para a reconstituição não utilizar outra solução de cloreto de <sup>111</sup>In, se não a que é fornecida na mesma embalagem que contém o pentatreótido liofilizado.

##### 6.6.2 Instruções para o controle de qualidade

A análise do rendimento de marcação (<sup>111</sup>In ligado a péptidos versus <sup>111</sup>In não ligado com péptidos) pode ser efectuado com tiras de fibra de vidro impregnadas com gel de sílica (ITLC SG da Gelman, ref.nº- 61885).

Utilizar uma tira bem seca, de aproximadamente 10 cm de comprimento e 2,5 cm de largura, marcando uma linha de saída a 2 cm, com marcas adicionais a 6 e 9 cm. Aplicar 5 a 10 µl de solução reconstituída e marcada na linha de saída e



desenvolver numa solução recém preparada de citrato de sódio 0,1M, que foi ajustada com HCl até um pH de 5. Após aproximadamente 2-3 minutos a frente terá alcançado a marca dos 9 cm. Corte a tira na marca dos 6 cm e meça a actividade das duas metades. O  $^{111}\text{In}$  não ligado aos péptidos, move-se juntamente com a frente. O lado inferior do cromatograma deve conter uma percentagem superior ou igual a 98% da actividade aplicada.

#### 6.6.3 Instruções para o tratamento de desperdícios

A actividade do  $^{111}\text{In}$  não utilizada ou do Octreoscan® não utilizado, deve deixar-se decair até um nível tal que, em conformidade com as disposições locais, já não seja considerado como radioactivo.

Em seguida, pode ser eliminado como lixo comum. Os frascos não utilizados que contenham pentatreótido liofilizado, podem ser eliminados como lixo comum.

Os desperdícios devem ser eliminados de acordo com os regulamentos nacionais para material rádioactivo.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 ZG Petten

Holanda

Tel. 31-(0) 2246-7979

### 8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3072188

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9 de Fevereiro de 2000

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO