

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Citrato de Gálio (^{67}Ga) Solução Injectável Curium Netherlands

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composição por ml na data e hora de calibração de actividade:
 ^{67}Ga como citrato de Gálio 37 MBq

A composição qualitativa está em conformidade com a monografia 555 da Farmacopeia Europeia.

O Gálio (^{67}Ga) é um radionuclido (número atómico 31; massa atómica 67) com período de semi-desintegração de 3,3 dias (78,3 horas). Decai para zinco estável por captura de um electrão emitindo energia gama de 93 keV (38%), 185 keV (21%) e 300 keV (16,8%). Uma quantidade pequena mas clinicamente insignificante de ^{66}Ga está presente como contaminante natural (ver dosimetria).

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Obtenção de imagens de tumores não específicos e/ou sua localização.

O gálio pode ser usado em conjunção com outras técnicas de imagiologia no diagnóstico, conhecimento do estadio de desenvolvimento e acompanhamento de linfomas malignos tais como o linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin. Pode, igualmente ser utilizado para conhecer a resposta à quimioterapia.

A recolha de imagens com ^{67}Ga pode auxiliar no diagnóstico de neoplasia dos brônquios, estabelecendo a extensão da expansão do mediastino. Tem sido também usado para avaliar o grau de disseminação de outros tumores malignos primários com resultados de confiança variável.

Localização de lesões inflamatórias.

O gálio pode ser útil para estabelecer o diagnóstico de alterações inflamatórias específicas, nomeadamente das que afectam os pulmões, tais como sarcoidose e infecções oportunistas devidas a *Pneumocystis carinii*. Na sarcoidose e na doença pulmonar intersticial a captação é influenciada pela actividade da doença.

O gálio (^{67}Ga) pode ser usado na caracterização e/ou localização de lesões inflamatórias extra pulmonares, como por exemplo, linfadenopatias de origem tuberculosa ou na investigação de febre de origem desconhecida.

Este exame fornece apenas evidência inespecífica de tecido inflamatório, sendo necessário efectuar outras técnicas de recolha de imagens ou procedimentos de biópsia para completar as informações obtidas.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos/Idosos: recomenda-se uma actividade entre 74 - 185 MBq. Actividades de 37 MBq podem ser adequadas para a obtenção de imagens, no acompanhamento sequencial da actividade da doença em doentes com patologia do interstício pulmonar. Podem ser necessárias actividades mais elevadas em SPECT para a recolha de imagens de tumores (acima de 260 MBq). Isto verifica-se normalmente aquando da determinação do estadio de linfomas do mediastino.

Crianças: A experiência em crianças é limitada. Quando não se dispõe de métodos alternativos de diagnóstico não ionizantes, pode ser usado o citrato de gálio (^{67}Ga) mas as actividades utilizadas devem ser ajustadas de acordo com o peso corporal: recomenda-se 1,85 MBq/kg.

O citrato de gálio (^{67}Ga) só pode ser administrado por injeção intravenosa. As imagens devem ser obtidas 24 e 92 horas após a administração, embora para tumores seja preferível obtê-las no segundo e terceiro dias. Quando efectuamos cintigrafias para investigações de lesões inflamatórias é possível obter um exame valorativo 4 horas após administração.

4.3 Contra-indicações

Este radiofármaco contém 9 mg/ml de álcool benzílico, não deve ser administrado a bebés prematuros ou neonatos.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este radiofármaco contém 9 mg/ml de álcool benzílico. O álcool benzílico pode provocar reacções tóxicas e reacções anafiláticas em crianças até aos 3 anos.

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

Devemos tomar cuidado com a interpretação de imagens dos campos pulmonares às 24 - 48 horas altura em que podem ocorrer captações não específicas de ^{67}Ga . Estas captações podem não ser devidas a doença intersticial pulmonar. O aparecimento de conjugados de Gálio (^{67}Ga) nos intestinos, resultantes da sua acumulação no fígado e subsequente excreção biliar, pode reduzir a sua utilidade diagnóstica na detecção de lesões intra-abdominais. Nestes casos, a administração prévia de um laxante pode ser útil.

A administração de laxantes a diabéticos insulino-dependentes deverá ser realizada com as precauções adequadas.

O gálio (^{67}Ga) é um radionuclido com ligação preferencial ao tecido ósseo. Por isso devemos ter cuidados especiais quando o utilizamos em crianças pequenas, relativamente às quais se deverá considerar muito em particular a protecção das placas de crescimento dos segmentos terminais dos ossos e do tecido hematopoiético (ver dosimetria).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A biodistribuição de gálio (^{67}Ga) poderá ser afectada por uma grande variedade de substâncias farmacológicas nomeadamente citotóxicos, imunossupressores (incluindo esteróides), meios de contraste radiológico, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, metoclopramida, reserpina, metildopa, contraceptivos orais e estilbestrol.

Por exemplo:

- a. O tratamento prévio com citotóxicos pode provocar um aumento da captação de gálio radioactivo pelo tecido ósseo do esqueleto, acompanhado por uma redução da acumulação no fígado, tecidos moles e também nos tumores.
- b. Captações inespecíficas, não patológicas de ^{67}Ga pelo pulmão têm sido descritas em doentes a quem foi administrado um meio de contraste para radiolinfoangiografia.
- c. Uma captação significativa de gálio pela glândula do timo pode ser observada em crianças que foram submetidas a quimioterapia ou radioterapia. Este facto não é patológico mas sim uma consequência de uma hiperplasia secundária.
- d. Os medicamentos que provocam aumentos dos níveis de prolactina plasmática podem provocar um aumento da captação de gálio pelos tecidos mamários.
- e. Alterações na radiocinética do ^{67}Ga e da sua ligação aos tecidos podem ocorrer após terapia com ferro.

A possibilidade de ocorrerem resultados falsos positivos deverá ser sempre tida em conta.

4.6 Gravidez e aleitamento

Quando é necessário administrar um medicamento radioactivo a mulheres em idade fértil, devemos sempre colher informações sobre uma possível gravidez. Uma mulher que apresente um atraso menstrual 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.

Gravidez: As técnicas que utilizam radionuclídeos em mulheres grávidas envolvem também a exposição do feto a doses de radiação.

O gálio radioactivo não é indicado para utilização durante a gravidez, embora a sua utilização possa ser justificada em situações excepcionais, nomeadamente doenças neoplásicas curáveis que requeiram um esquema de quimioterapia ou radioterapia com potencial teratogénico conhecido.

Nestes casos, é necessário tomar cuidados especiais em relação às doses utilizadas.

Os riscos potenciais em que incorrerão a mãe e o feto deverão ser cuidadosamente debatidos.

Uma dose absorvida superior a 0,5 mGy é normalmente considerada perigosa para o desenvolvimento do feto. Doses mais elevadas podem, pontualmente, ser justificadas na gravidez avançada. No entanto, é preciso ter em atenção que uma administração de uma actividade de 185 MBq origina a absorção pelo útero de uma mulher de 15 anos (70 Kg) de 19 mGy.

O gálio (^{67}Ga) só deve ser administrado a mulheres em fase de aleitamento após a sua interrupção.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

A administração de citrato de gálio (^{67}Ga) nas actividades utilizadas para diagnóstico envolve concentrações com pouca probabilidade de afectarem a capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A exposição a radiações ionizantes tem que ser justificada para cada doente com base no provável benefício. 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 pretendidos.

A exposição a radiações ionizantes está associada à indução de neoplasias e ao potencial desenvolvimento de deficiências hereditárias. No que se refere à medicina nuclear com fins de diagnóstico o conhecimento actual sugere que estes efeitos adversos ocorrem com baixa frequência porque as doses de radiação utilizadas são baixas.

A maioria dos exames de diagnóstico realizados em medicina nuclear, liberta uma dose de radiação (Dose equivalente eficaz/DEE) inferior a 20 mSv. Doses mais elevadas podem ser justificadas em certas situações clínicas.

Na administração intravenosa de citrato de gálio (^{67}Ga) têm sido notificadas reacções adversas de natureza anafiláctica (incidência estimada de 1 a 5 por 100.000 administrações). Os sintomas referidos são: sensação de calor, rubor generalizado, eritema cutâneo, prurido e/ou urticária.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas directamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

O citrato de gálio (^{67}Ga) deve ser apenas administrado através de injeção intravenosa, por pessoal qualificado em locais autorizados. A possibilidade de uma sobredosagem é deste modo remota.

No caso de inadvertidamente ser administrado um excesso de actividade, a radiação excessiva nos órgãos críticos deve ser reduzida por administração intravenosa de quelantes apropriados (idênticos aos utilizados para outros metais pesados).

Adicionalmente, a ingestão de líquidos e o uso intensivo de laxantes pode ser indicado quando for necessário promover a excreção do medicamento radioactivo.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Código ATC: V09H X01

Classificação Farmacoterapêutica: 19.5.3 – Meios de diagnóstico. Preparações radiofarmacêuticas. Radiofármacos de gálio.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A acumulação de gálio nos tecidos tumorais e nos tecidos inflamados deve-se à semelhança com o modo de actuação do ferro. A incorporação de gálio na transferrina, ferritina e lactoferrina foi demonstrada in vivo e, relativamente à transferrina, também in vitro.

Nas concentrações químicas, administradas no homem em exames de diagnóstico para a recolha de imagens (10^{-7} mg/kg) não é previsível qualquer efeito farmacodinâmico clinicamente importante. Doses elevadas de gálio interagem com os tecidos corporais e o efeito do seu decaimento produz zinco (>2 mg), que é tóxico para o homem.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Durante as primeiras 24 horas após a administração, 15 a 25% da dose administrada é excretada por via renal. A actividade remanescente é excretada lentamente pelo tracto gastrointestinal (semi-vida de 25 dias). No sétimo dia após a injeção, o organismo retém habitualmente, cerca de 65% da dose administrada. O tecido ósseo é o tecido com maior retenção de gálio (25% da dose administrada). Os outros órgãos que retêm uma actividade significativa são o fígado, o baço, os rins, as glândulas lacrimais e salivares, nasofaringe e a mama (especialmente na fase de aleitamento).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade intravenosa de uma administração única de citrato de gálio (^{67}Ga) depende da espécie, sendo significativamente mais tóxica nos cães do que nos ratos. O gálio possui efeitos tóxicos cumulativos. Doses totais de 6,5 a 20 mg/kg administradas durante períodos de várias semanas podem ser letais. Estas doses são cerca de 1.000 vezes superiores às doses máximas usadas em seres humanos para fins de diagnóstico (isto é <math>< 1 \mu\text{g}/70 \text{ kg}</math>).

Não existem dados sobre possíveis efeitos mutagénicos ou carcinogénicos do gálio. Sabe-se que o gálio é teratogénico quando administrado em concentrações elevadas mas não existem dados suficientes para uma estimativa dos riscos.

5.4 Dosimetria de radiação

Para este medicamento, a dose equivalente eficaz resultante de uma administração de uma actividade de 185 MBq é normalmente de 22 mSv, considerando um indivíduo de 70 kg. A dose fixada pelas superfícies ósseas deverá ser da ordem dos 109 mGy devendo reduzir-se 10 vezes a actividade numa criança de 1 ano, para obtermos uma dose similar absorvida.

A contribuição do contaminante ^{66}Ga na dose de radiação libertada é inferior a 0,5% no momento de libertação do medicamento e diminui rapidamente, devido ao curto período de semi-desintegração deste isótopo (9 horas). O ^{66}Ga é um emissor de positrões e de radiação gama.

Seguem-se as tabelas de dosimetria (ICRP 53) com as doses absorvidas pelos sete órgãos padrão e a dose de absorção correspondente a cinco órgãos adicionais (marcados com *).

Dose absorvida por unidade de actividade administrada (mGy/MBq)

Órgão	Adulto	15 anos	10 anos	5 anos	1 ano
Superfícies					
Ósseas	0,59	0,87	1,4	2,4	5,6
Mama	0,06	0,06	0,09	0,15	0,29
Pulmões	0,06	0,08	0,12	0,19	0,36
Gónadas					
Ovários	0,08	0,1	0,16	0,24	0,44
Testículos	0,05	0,07	0,11	0,17	0,33
Medula Óssea	0,19	0,25	0,4	0,74	1,5
Tiróide	0,06	0,08	0,13	0,2	0,37
*Supra renais	0,14	0,18	0,26	0,36	0,57
*Baço	0,15	0,2	0,31	0,48	0,87
*Parede cólon ascendente	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
*Parede cólon descendente	0,2	0,27	0,45	0,72	1,4
*Fígado	0,12	0,16	0,23	0,33	0,61
Dose Equivalente eficaz (mSv/MBq)	0,12	0,16	0,25	0,4	0,79

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio, álcool benzílico, cloreto de sódio e água para injectáveis. O pH do medicamento é 6-8.

6.2 Incompatibilidades

Desconhece-se a existência de incompatibilidades.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade para o Citrato de Gálio (^{67}Ga) é de 16 dias após produção.. Após abertura do frasco a estabilidade química e física foi demonstrada durante 8 horas a 30°C.

6.4 Precauções especiais para armazenamento

Não armazenar o Citrato de Gálio [⁶⁷Ga] injectável a uma temperatura superior a 25°C.

Após a primeira utilização conservar a uma temperatura inferior a 30 °C. Quando for necessário utilizar multidoses, cada alíquota deve ser retirada sob condições assépticas e durante um único dia de trabalho.

6.5 Natureza e conteúdo da embalagem

Frasco de vidro de 10 ml (tipo 1 Ph. Eur.) fechado com uma tampa de borracha de bromobutil revista com fluoropolímero e selado com uma capa de alumínio.

O Citrato de Gálio (⁶⁷Ga) injectável é fornecido com a quantidade de actividade seguinte de acordo com a actividade de referência para a data e hora:

82 MBq em 2.2 ml

123 MBq em 3.3 ml

205 MBq em 5.5 ml

6.6 Instruções de utilização e manuseamento

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas devido à radiação externa ou contaminação através de derramamentos de urina, vômitos, etc. Deverão, portanto, ser tomadas medidas de protecção de acordo com os regulamentos nacionais, tanto no que respeita às regras de protecção contra radiações, como na eliminação dos produtos descartados.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Holanda

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO

Nº de registo: 4203782 – 2,2 ml – 82 MBq, Solução injectável, frasco para injectáveis vidro tipo I

Nº de registo: 4203881 – 3,3 ml – 123 MBq, Solução injectável, frasco para injectáveis vidro tipo I

Nº de registo: 4203980 – 5,5 ml – 205 MBq, Solução injectável, frasco para injectáveis vidro tipo I

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

Data da primeira autorização: 30 de Outubro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Janeiro 2020