



DOT-IPEN-177[®]

IPEN-CNEN

Solução injetável

3700 MBq (100 mCi) em até 2,5 mL

7400 MBq (200 mCi) em até 5,0 mL

DOT-IPEN-177[®]

octreotato tetraxetana (177 Lu)

ATENÇÃO

O DOT-IPEN-177 É PARA USO EXCLUSIVO EM TERAPIA NA MEDICINA NUCLEAR

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

O DOT-IPEN-177 possui as seguintes apresentações na data e hora de calibração:

3700 MBq (100 mCi) de octreotato tetraxetana (177 Lu) em até 2,5 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

7400 MBq (200 mCi) de octreotato tetraxetana (177 Lu) em até 5,0 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

3700 MBq (100 mCi) de octreotato tetraxetana (177 Lu)

7400 MBq (200 mCi) de octreotato tetraxetana (177 Lu)

Excipientes: octreotato tetraxetana (DOTA-Tyr3-Octreotato – DOTATATO), cloreto de sódio, acetato de sódio, ácido acético, ácido ascórbico, ácido gentísico, ácido pentético e água para injetável.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O DOT-IPEN-177 é um análogo da somatostatina marcado com lutécio radioativo indicado para o tratamento, em adultos, de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos para o receptor de somatostatina, bem diferenciados (G1 e G2), progressivos, não operáveis ou metastáticos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos multicêntricos envolvendo centenas de pacientes foram realizados com octreotato tetraxetana (177 Lu) para terapia de tumores neuroendócrinos. O número de ciclos variou de dois a sete e a atividade de octreotato tetraxetana (177 Lu) total administrada aos pacientes foi de 3,7 – 29,6 GBq (100 – 800 mCi). A porcentagem de pacientes que obtiveram remissão total (cura) da doença variou entre 2 e 8 %; remissão parcial variou entre 21 e 50 %; controle da doença (estabilização), entre 35 e 52 %; progressão da doença, entre 17 e 25 %. Estudo clínico realizado com dois braços, representados por pacientes tratados com octreotato tetraxetana (177 Lu) empregando quatro ciclos de 7400 MBq (200 mCi) com intervalo de 8 semanas, associado ao octreotídeo e pacientes tratados com alta dose de octreotídeo de ação prolongada (60 mg por injeção intramuscular a cada 4 semanas) mostrou resultados favoráveis de sobrevida livre de doença, taxa de resposta global e parcial para o grupo tratado com octreotato tetraxetana (177 Lu).

Referências Bibliográficas

MIKOLAJCZAK, R. J. *Radioan. Nucl. Chem.*, v. 257, n. 1, p. 53-57, 2003; BODEI, L. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, v. 40, n. 5, p. 800-16, May 2013; KAM, B. L. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, v. 39 Suppl 1, p. S103-12, Feb 2012; KWEKKEBOOM, D. J. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, v. 30, n. 3, p. 417-22, Mar 2003; VALKEMA, R.; J *Nucl Med*, v. 46 Suppl 1, p. 83S-91S, Jan 2005; KWEKKEBOOM, D. J. *J Clin Oncol*, v. 26, n. 13, p. 2124-30, May 1 2008; BODEI, L. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, v. 35, n. 10, p. 1847-56, Oct 2008; SIERRA, M. L. *Canc. Biot Radioph*, v. 24, n. 6, p. 659-65, Dec 2009; BODEI, L. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, v. 38, n. 12, p. 2125-35, Dec 2011; GUPTA, S. K. *Canc Biot Radioph*, v. 27, n. 9, p. 593-9, Nov 2012; FILICE, A. *J Oncol*, v. 2012, p. 320198, 2012; ZOVATO, S. *Horm Metab Res*, v. 44, n. 5, p. 411-4, May 2012; KUNIKOWSKA, J. *Rec Resul Canc Res*, v. 194, p. 467-78, 2013; SANSOVINI, M. *Neuroend*, v. 97, n. 4, p. 347-54, 2013; VAN VLIET, E.

J Nucl Med, v. 54, n. 10, p. 1689-96, Oct 2013; DANTHALA, M. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, v. 41, n. 7, p. 1319-26, Jul 2014; DELPASSAND, E. S. *Panc.*, v. 43, n. 4, p. 518-25, May 2014; KWEKKEBOOM, D. J. *Eur J Nucl Med*, v. 28, n. 9, p. 1319, 2001; EMEA (*European Medicine Agency*) Anexo I – Resumo das características do medicamento acessado em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_pt.pdf.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: O octreotato tetraxetana (177 Lu) é um análogo fisiológico da somatostatina com alta afinidade pelos receptores de somatostatina do subtipo 2 (sst2). Ele se liga às células malignas que superexpressam os receptores sst2. O lutécio-177 (177 Lu) é um radionuclídeo emissor β com um intervalo máximo de penetração no tecido de 2,2 mm (intervalo de penetração médio de 0,67 mm), que é suficiente para matar células tumorais alvo com um efeito limitado nas células normais vizinhas.

Efeito farmacodinâmico: Na concentração utilizada, o peptídeo octreotato tetraxetana não exerce nenhum efeito farmacodinâmico clinicamente relevante.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: O medicamento é administrado por via intravenosa e é imediata e completamente biodisponível.

Captação nos órgãos: Quatro horas após a administração, o padrão de distribuição octreotato tetraxetana (177 Lu) mostra uma rápida absorção nos rins, lesões tumorais, fígado e baço, e em alguns pacientes na glândula pituitária e na tireoide. A administração concomitante de solução de aminoácidos diminui a captação do rim, aumentando a eliminação da radioatividade. Estudos de biodistribuição mostram que o lutécio octreotato tetraxetana (177 Lu) é rapidamente eliminado do sangue. Cerca de 50 % do composto se liga às proteínas plasmáticas.

Biotransformação: O octreotato tetraxetana (177 Lu) é excretado quase que integralmente intacto pela rota renal.

Eliminação: Após administração intravenosa, o octreotato tetraxetana (177 Lu) é rapidamente clareado do sangue e excretado primariamente por via renal; cerca de 60 % do medicamento é eliminado na urina em 24 horas e cerca de 65 % nas 48 horas após a administração.

Toxicologia

Embora não tenham sido realizados estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade com o octreotato tetraxetana (177 Lu), o radioisótopo é considerado carcinogênico e mutagênico. Não foram realizados estudos de fertilidade. Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, ocorreu apoptose acinar pancreática em doses a partir de 5 mg/kg. A atrofia das células acinares pancreáticas também ocorreu em estudos de toxicologia com doses repetidas em cães a partir de 500 mg/kg.

Dosimetria

Doses de radiação absorvida (Gy/GBq) estimadas para um adulto de 70 kg.

Órgão	Dose absorvida no órgão (mGy/MBq) (n = 20)	
	Média	DP
Adrenais	0,04	0,02
Cérebro	0,03	0,02
Mamas	0,03	0,01
Vesícula biliar	0,04	0,02
Parede inferior do intestino	0,03	0,02
Intestino delgado	0,03	0,02
Parede do estômago	0,03	0,02
Parede superior do intestino grosso	0,03	0,02
Parede do coração	0,03	0,02
Rins	0,65	0,29
Fígado	0,49	0,62
Pulmões	0,03	0,01
Músculo	0,03	0,02

Órgão	Dose absorvida no órgão (mGy/MBq) (n = 20)	
	Média	DP
Ovários	0,03	0,01
Pâncreas	0,04	0,02
Medula vermelha	0,03	0,03
Células osteogênicas	0,15	0,27
Pele	0,03	0,01
Baço	0,85	0,80
Testículos	0,03	0,02
Timo	0,03	0,02
Tireoide	0,03	0,02
Parede da bexiga urinária	0,45	0,18
Útero	0,03	0,01
Corpo inteiro	0,05	0,03

A atividade solicitada é informada no rótulo da embalagem do produto, bem como a data para a qual a atividade foi calibrada. A tabela a seguir apresenta o fator de decaimento para o lutécio-177.

Fator de decaimento para o lutécio-177.

DIAS	DIAS										
	-	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
0	1,0000	0,9898	0,9796	0,9696	0,9597	0,9498	0,9401	0,9305	0,9210	0,9115	
1	0,9022	0,8929	0,8838	0,8748	0,8658	0,8569	0,8482	0,8395	0,8309	0,8224	
2	0,8139	0,8056	0,7974	0,7892	0,7811	0,7731	0,7652	0,7574	0,7496	0,7419	
3	0,7343	0,7268	0,7194	0,7120	0,7047	0,6975	0,6903	0,6833	0,6763	0,6694	

Tipo de radiação: a solução para administração intravenosa apresenta características nucleares do radioisótopo lutécio-177. Apresenta meia-vida de 6,7 dias e decai por emissão partículas β^- de 133 a 497 keV de energia e alcance tecidual de 0,23 a 1,8 mm, ideal para tratamento de micro metástases. Além disso, a emissão concomitante de raios γ de 208 keV confere ao lutécio a possibilidade de obtenção de imagem cintilográfica.

Referências Bibliográficas

GALBRAITH, W. *Radiopharmaceuticals in nuclear medicine*. In: SMITH, B. T. (Ed.). *Nuclear Pharmacy*. Londres: Pharmaceutical Press, 2010. cap. 6, p.111-186. EMA – *European Medicine Agency - Anexo I – Resumo das Características do medicamento* https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_pt.pdf. Acessado em 21/07/2019; Informações toxicológicas: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/76966897#section=Toxicity>, acessado em 07/07/2020.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O DOT-IPEN-177 é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao octreotato tetraxetana (177 Lu) ou a qualquer um de seus componentes (ver Composição).

O DOT-IPEN-177 também é contraindicado nas seguintes condições:

- Gravidez confirmada ou suspeita de gravidez ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída.
- Insuficiência renal com depuração de creatinina < 30 mL/min.

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

Este medicamento pode causar malformação ao bebe durante a gravidez.

A amamentação deve ser evitada durante o tratamento com este medicamento. Se o tratamento com DOT-IPEN-177 for necessário durante a amamentação, a criança deve ser desmamada.

Durante o tratamento com DOT-IPEN-177 e durante um mínimo de seis meses após o fim do tratamento, devem ser tomadas medidas adequadas para evitar a gravidez (aplica-se à doentes de ambos os gêneros).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com fatores de risco: Um paciente que apresente qualquer das seguintes condições está mais propenso a desenvolver reações adversas. Como tal, recomenda-se a monitorização mais frequente destes doentes durante o tratamento:

- Anomalias morfológicas das vias renais ou urinárias;
- Incontinência urinária;
- Doença renal crónica leve a moderada com depuração de creatinina ≥ 50 mL/min;
- Quimioterapia realizada anteriormente;
- Toxicidade hematológica superior ou igual a grau 2 (CTCAE) antes do tratamento que não seja linfopenia;
- Metástases ósseas;
- Terapias radiometabólicas oncológicas anteriores com compostos de iodo-131 ou qualquer outra terapia que recorra a fontes radioativas desprotegidas;
- Antecedentes de outros tumores malignos, exceto se o doente for considerado como estando em remissão, no mínimo, há 5 anos.

Tendo em conta o mecanismo de ação e o perfil de tolerância do octreotato tetraxetana (177 Lu), não é recomendado iniciar o tratamento nos casos seguintes:

- Radioterapia por feixes externos anterior envolvendo mais do que 25% da medula óssea;
- Insuficiência cardíaca grave definida com o grau III ou IV da classificação da NYHA;
- Compromisso renal com depuração de creatinina < 50 mL/min;
- Função hematológica debilitada com Hb $< 4,9$ mmol/L (8 g/dL), plaquetas < 75 G/L ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) ou leucócitos < 2 G/L ($2000/\text{mm}^3$) (exceto linfopenia);
- Compromisso hepático com bilirrubinemia > 3 vezes o limite superior normal ou albuminemia < 30 g/L e taxa de protrombina diminuída < 70 %;
- Doentes com receptor de somatostatina negativo ou lesões viscerais mistas (classificação de captação do tumor < 2) de acordo com imagem do receptor de somatostatina.

Pacientes com insuficiência renal: Nos casos de insuficiência renal leve a moderada, é necessário ponderar a atividade a ser administrada, em razão do aumento da exposição à radiação aumentada nesses pacientes, que podem apresentar maior risco de toxicidade, sendo necessário realizar avaliações mais frequentes da função renal durante o tratamento.

Pacientes com insuficiência hepática: A segurança e perfil farmacocinético do produto em pacientes com insuficiência hepática grave não foi estudada. Dessa forma, é necessário ponderar a atividade a ser administrada, em razão do aumento da exposição à radiação aumentada nesses pacientes.

Uso pediátrico: A segurança e eficácia de octreotato tetraxetana (177 Lu) não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Uso em idosos: A experiência clínica não identificou diferenças nas respostas entre os pacientes idosos e mais jovens. No entanto, como o aumento do risco de apresentar hematotoxicidade tem sido descrito em pacientes idosos (≥ 70 anos de idade), é aconselhável um acompanhamento próximo que permita uma rápida adaptação da dose nessa população.

Métodos contraceptivos em homens e mulheres: Devem ser utilizados métodos contraceptivos eficazes durante todo o tratamento e por, no mínimo, seis meses após o término do tratamento. Tal precaução é aplicável a ambos os gêneros.

Condução de veículos e utilização de máquinas: É considerado improvável que o DOT-IPEN-177 afete a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas; no entanto, o estado geral e as reações adversas possíveis devido ao tratamento devem ser levados em consideração para avaliar a capacidade antes de conduzir ou utilizar máquinas.

Hipersensibilidade ao octreotato tetraxetana (177 Lu) 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

A somatostatina e os seus análogos se ligam de forma competitiva a receptores de somatostatina.

Existem algumas evidências de que os corticoides podem levar à diminuição dos receptores SSTR2. Como medida de precaução, a administração repetida de doses elevadas desses medicamentos deve ser evitada durante

o tratamento. Os pacientes com antecedentes de uso contínuo de glicocorticoides devem ser avaliados cuidadosamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco lacrado de DOT-IPEN-177 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 (0 a -20 °C) até o momento do uso, quando deverá ser descongelado até temperatura ambiente (15 a 30 °C).

Este produto possui prazo de validade de 2 dias a partir da data de fabricação.

Antes da utilização, o acondicionamento deve ser verificado e a atividade medida com a ajuda de um calibrador de dose. As precauções apropriadas de assepsia e de radioproteção devem ser respeitadas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Solução límpida e 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

Antes de iniciar o tratamento com DOT-IPEN-177, um exame de imagem do receptor de somatostatina (cintilografia ou tomografia por emissão de pósitrons [PET]) deve confirmar a sobre expressão destes receptores no tecido do tumor, estando a captação do tumor, no mínimo, ao nível da captação hepática normal (classificação de captação do tumor ≥ 2).

O regime de tratamento com octreotato tetraxetana (177 Lu) para o indivíduo adulto inclui quatro ciclos de 7.400 MBq (200 mCi) cada, com intervalo entre cada administração de 8 semanas. Em algumas circunstâncias, pode ser necessário suspender temporariamente o tratamento, adaptar a dose após a primeira ou mesmo interromper o tratamento, conforme tabelas a seguir.

Interrupção permanente: interromper as administrações de DOT-IPEN-177 em doentes que tenham experimentado ou que estejam em risco de qualquer uma das seguintes condições durante o tratamento:	
Insuficiência cardíaca grave (definida com o grau III ou IV da classificação da New York Heart Association (NYHA))	
Gravidez	
Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes deste medicamento	
Quando persistem ou reincidem reações adversas específicas a este medicamento, tais como hematotoxicidade retardada de grau 3-4 (G3-G4)	

Interrupção temporária: suspender temporariamente o tratamento com DOT-IPEN-177 nas seguintes condições:	
A ocorrência de doença intercorrente (p. ex. infecção das vias urinárias), que, de acordo com o médico, possam aumentar os riscos associados à administração de DOT-IPEN-177.	Suspender temporariamente o tratamento até à resolução ou estabilização. O tratamento pode ser retomado após resolução ou estabilização.
Intervenção cirúrgica importante.	Aguardar 12 semanas após a data da intervenção cirúrgica para administrar DOT-IPEN-177.
Reações adversas importantes ou algumas específicas a DOT-IPEN-177.	Ver itens a seguir.

Instruções para modificações de dose: ajustar a dosagem de DOT-IPEN-177 para as seguintes reações adversas graves	
Trombocitopenia de grau 2 ou superior (CTCAE)**	1. Suspender temporariamente o tratamento. 2. Monitorizar os parâmetros biológicos a cada 2 semanas e tratar adequadamente caso seja necessário; em caso de insuficiência renal, é recomendado que haja boa hidratação se não se verificar contraindicação para tal. a. Se a toxicidade observada continuar após 16 semanas depois da última perfusão, o tratamento com DOT-IPEN-177 tem de ser interrompido definitivamente. b. Se a toxicidade observada for resolvida dentro de 16 semanas após a última perfusão, é possível continuar o tratamento com DOT-IPEN-177 através da perfusão de meia dose (3.700 MBq)*. 3. Se meia dose for bem tolerada (ou seja, sem reincidência de TMD***), a(s) administração(ões) de tratamento restante (s) devem continuar com dose completa (ou seja, 7400 MBq); no entanto, se ocorrer reincidência de TMD*** após o tratamento com meia dose, o tratamento com DOT-IPEN-177 tem de ser interrompido definitivamente.
Qualquer toxicidade hematológica de grau 3 ou superior (CTCAE)**, exceto linfopenia.	
A toxicidade renal definida enquanto depuração da creatinina < 40 mL/min, ou um aumento de 40% do nível de creatinina sérica relativamente ao nível inicial com um decréscimo superior a 40% relativamente à depuração inicial da creatinina.	
A toxicidade hepática definida como: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubinemia > 3 vezes o limite superior normal • Ou hipoalbuminemia < 30 g/L com razão de protrombina diminuída < 70%. 	
Qualquer outra toxicidade de grau 3 ou 4 CTCAE** relacionado possivelmente ao DOT-IPEN-177.	

* A perfusão concomitante de aminoácidos é sempre administrada como dose completa.

** CTCAE: Critérios de terminologia comum para ocorrências adversas, *National Cancer Institute*.

*** TMD: Toxicidade Modificadora de Dose

Pré-medicação e Medicação concomitante

Análogos de Somatostatina

- Antes de iniciar o DOT-IPEN-177: Descontinuar análogos de somatostatina de ação prolongada (por exemplo, octreotida de ação prolongada) por pelo menos 4 semanas. Administrar octreotídeo de curta duração, conforme necessário; descontinuar pelo menos 24 horas antes de iniciar o DOT-IPEN-177.
- Durante o tratamento com DOT-IPEN-177: Administrar octreotídeo de longa duração 30 mg por via intramuscular entre 4 a 24 horas após cada dose de DOT-IPEN-177. Não administrar octreotídeo de ação prolongada dentro de 4 semanas de cada dose subsequente de DOT-IPEN-177. O octreotídeo de curta ação pode ser administrado durante o tratamento sintomático durante o tratamento com DOT-IPEN-177, mas deve ser suspenso por pelo menos 24 horas antes de cada dose de DOT-IPEN-177.
- Após o tratamento com DOT-IPEN-177: Continuar octreotida de ação prolongada, 30 mg por via intramuscular a cada 4 semanas após completar o tratamento com DOT-IPEN-177, até a progressão da doença ou por até 18 meses após o início do tratamento.

Antiemético

Administrar antieméticos 30 minutos antes da solução de aminoácidos recomendada.

Solução de aminoácidos

Para fins de proteção renal, uma solução de aminoácidos (tabela a seguir) deve ser administrada por via intravenosa durante 4 horas. A infusão da solução de aminoácidos deve começar 30 minutos antes do início da perfusão de DOT-IPEN-177. A administração da solução de aminoácidos pode ser realizada usando o mesmo acesso venoso que o DOT-IPEN-177 ou através de um acesso venoso separado no outro braço do paciente. A infusão deve continuar durante e pelo menos 3 horas após a perfusão de DOT-IPEN-177. Não diminua a dose da solução de aminoácidos se a dose de DOT-IPEN-177 for reduzida.

Composição da solução de aminoácidos

Componente	Especificação
Lisina HCl	Entre 18 e 24 g
Arginina HCl	Entre 18 e 24 g

Componente	Especificação
Volume	1,5 a 2,2 L
Osmolaridade	< 1,050 mOsmol

Aconselhar o paciente a urinar tanto quanto possível após a administração de DOT-IPEN-177 e a ingerir água (1 copo por hora) no dia da perfusão e no dia seguinte para facilitar a eliminação. Aconselhar o paciente a defecar todos os dias e a usar um laxante, caso seja necessário.

Instruções de administração do DOT-IPEN-177

- Puncionar veia periférica do paciente utilizando jelco e extensor, com uma saída e três vias (uma para a solução de aminoácidos, uma para o DOT-IPEN-177 e outra para demais medicações) ou puncionar uma veia em cada membro superior e utilizar um acesso para a solução de aminoácidos e outras medicações e o outro para o DOT-IPEN-177.
- Antieméticos devem ser injetados em bolus 30 minutos antes de se iniciar a infusão da solução de aminoácidos.
- Transferir o conteúdo do DOT-IPEN-177 para uma bolsa de solução de cloreto de sódio 0,9% de 50 a 100 mL ou para um equipo com copo de diluição contendo o volume de solução de cloreto de sódio 0,9%.
- Iniciar a infusão da solução de aminoácidos pelo menos 30 minutos antes de iniciar a infusão do DOT-IPEN-177. Não administrar o DOT-IPEN-177 em bolus.
- A infusão do DOT-IPEN-177 deve se dar lentamente, por um período de cerca de 30 minutos. Durante a infusão do DOT-IPEN-177, a infusão da solução de aminoácidos deve ser mantida e permanecer por pelo menos mais 3 horas após a administração do DOT-IPEN-177.
- Ao final da administração do DOT-IPEN-177 lavar o equipo com pelo menos 25 mL de solução de cloreto de sódio 0,9%.
- Eliminar qualquer medicamento não utilizado ou resíduo de acordo com as normas de proteção radiológica.

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

As seguintes reações adversas graves são descritas para o octreotato tetraxetana (177 Lu): mielossupressão; síndrome mielodisplásica secundária e leucemia; toxicidade renal; hepatotoxicidade; crise neuroendócrina hormonal.

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

Frequência de reações adversas relatadas para octreotato tetraxetana (177 Lu)

Classe	Muito comum	Comum	Pouco comum
Infecções e infestações	-	-	Conjuntivite Infecção do trato respiratório Cistite Pneumonia Herpes zoster Herpes zoster oftálmico Gripe Infecções estafilocócicas Bacteremia estreptocócica
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	-	Citopenia refratária com displasia multilinhagem (síndrome mielodisplásica)	Leucemia mieloide aguda Leucemia aguda Leucemia mielomonocítica crônica
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia ² Linfopenia ³	Leucopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Citopenia refratária com displasia unilinear

Classe	Muito comum	Comum	Pouco comum
	Anemia ⁴ Pancitopenia		Anemia nefrogênica Insuficiência da medula óssea Púrpura trombocitopênica
Distúrbios do sistema imunológico	-	-	Hipersensibilidade
Distúrbios endócrinos	Hipotireoidismo secundário	-	Hipotireoidismo Diabetes Mellitus Crise carcinóide Hiperparatireoidismo
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite	Hiperglicemia Desidratação Hipomagnesemia Hiponatremia	Hipoglicemia Hipernatremia Hipofosfatemia Síndrome de lise tumoral Hipercalcemia Hipocalcemia Hipoalbuminemia Acidose Metabólica
Distúrbios psiquiátricos	-	Distúrbios do sono	Ansiedade Alucinação Desorientação
Distúrbios do sistema nervoso	-	Tontura Disgeusia Headache ¹⁰ Letargia Síncope	Formigamento Encefalopatia hepática Parestesia Parosmia Sonolência Compressão da medula espinhal
Distúrbios oculares	-	-	Distúrbios oculares
Distúrbios do ouvido e labirinto	-	-	Vertigem
Distúrbios cardíacos	-	Eletrocardiograma QT prolongado	Fibrilação atrial Palpitações Infarto do miocárdio Angina pectoris Choque cardiogênico
Distúrbios vasculares	-	Hipertensão ⁷ Lavagem Hot Flush Hipotensão	Vasodilatação Frieza periférica Palidez Hipotensão ortostática Flebite
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	-	Dispneia	Dor orofaríngea Derrame pleural Expectoração aumentada Sensação de escolha
Distúrbios Gastrointestinais	Náusea Vômito	Distensão abdominal Diarréia Dor abdominal Prisão de ventre Dor abdominal superior Dispepsia Gastrite	Boca seca Flatulência Ascensões Dor gastrointestinal Estomatite Hematoquezia Desconforto abdominal Obstrução intestinal Colite Pancreatite aguda Hemorragia retal Melaena

Classe	Muito comum	Comum	Pouco comum
			Dor abdominal menor Hematemese Ascites hemorrágicas Ileus
Distúrbios hepatobiliares	-	Hiperbilirrubinemia ⁹	Enzimas pancreáticas diminuíram Lesão hepatocelular Colestase Congestão hepática Insuficiência hepática
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	-	Alopecia	Erupção cutânea Pele seca Rosto inchado Hiperidrose Prurido generalizado
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	-	Dor musculoesquelética ⁸ Espasmos musculares	-
Distúrbios urinários	-	Lesão renal aguda Hematúria Insuficiência renal Proteinúria	Leucocitúria Incontinência urinária Taxa de filtração glomerular diminuída Desordem renal Insuficiência pré-renal aguda Insuficiência renal
Condições do local de administração	Fadiga ¹	Reação no local de injeção ¹¹ Edema periférico Dor no local de administração Arrepios Doença semelhante à gripe	Massa do local de injeção Desconforto no peito Dor no peito Pirexia Mal-estar Dor Mortes Sentindo-se anormal
Investigações	-	Creatinina no sangue aumentada GGT * aumentado ALAT ** aumentado ASAT *** aumentou Sangue ALP **** aumentado	Potássio do sangue diminuiu Ureia no sangue aumentada Hemoglobina glicosilada aumentou Hematócrito diminuiu Urina proteína Peso diminuiu Creatina fosfoquinase sérica aumentada Desidrogenase de lactato sanguíneo aumentado Catecolaminas sanguíneas proteína c-reativa aumentada
Lesões, envenenamento e complicações processuais	-	-	Fratura de clavícula
Procedimentos cirúrgicos e médicos	-	Transfusão	Drenagem da cavidade abdominal Diálise Inserção do tubo

Classe	Muito comum	Comum	Pouco comum
			gastrointestinal Colocação de stent Drenagem do abscesso Colheita de medula óssea Polipectomia
Circunstâncias sociais	-	-	Deficiência física

1 Inclui astenia e fadiga; 2 Inclui trombocitopenia e contagem de plaquetas diminuída; 3 Inclui linfopenia e contagem de linfócitos diminuída; 4 Inclui anemia e hemoglobina diminuída; 5 Inclui leucopenia e contagem de glóbulos brancos diminuída; 6 Inclui contagem de neutropenia e neutrófilos diminuída; 7 Inclui crise hipertensiva e hipertensiva; 8 Inclui artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, dor óssea, dor no flanco, dor torácica musculoesquelética e dor no pescoço; 9 Inclui aumento da bilirrubina no sangue e hiperbilirrubinemia; 10 Inclui dor de cabeça e enxaqueca; 11 Inclui reação no local da injeção, hipersensibilidade ao local de injeção, induração do local da injeção, inchaço no local da injeção; * Gama-glutamyltransferase aumentada; **Alanina amino transferase; *** Aspartato amino transferase; **** Fosfatase alcalina.

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

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 durante as primeiras 48 horas após a infusão. É útil estimar a dose efetiva aplicada.

A verificação a seguir deve ser realizada semanalmente, durante 10 semanas:

- Monitorização hematológica: glóbulos brancos, plaquetas e hemoglobina;
- Monitorização química do sangue: creatinina sérica e glicemia.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. DIZERES LEGAIS

MS 1.8100.0013

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/xxxx.



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
16/01/2020	0150175205	10886- RADIOFÁRMACO- Inclusão inicial de texto de bula – RDC60/12	16/01/2020	0150175205	10886- RADIOFÁRMACO- Inclusão inicial de texto de bula – RDC60/12	16/01/2020	Versão inicial	VP e VPS	Todas
05/11/2020	3881687203	11484 – RADIOFÁRMACO – Alteração de Texto de Bula	05/11/2020	3881687203	11484 – RADIOFÁRMACO – Alteração de Texto de Bula	27/09/2021	Apresentação Composição Indicações 3. Características Farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas 10. Superdose 11. Dizeres Legais	VPS	Todas
							Apresentação Composição 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, Como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 7. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? 10. Dizeres Legais	VP	

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
14/01/2022	0175795223	10809 – RADIOFÁRMACO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	14/01/2022	0175795223	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
							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	
		10809 – RADIOFÁRMACO – Notificação de Alteração de Texto de Bula			10809 – RADIOFÁRMACO – Notificação de Alteração de Texto de Bula		Alteração da logomarca do IPEN	VPS VP	Todas