

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

HumaSPECT 10 mg pó e solvente para solução para injectável

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HumaSPECT é um kit para preparação de tecnécio Tc 99m. Votumumab, a substância activa, é um anticorpo humano totalmente monoclonal, MAb 88BV59.

O kit de HumaSPECT contém os seguintes componentes estéreis, isentos de pirogénio:

- um frasco de votumumab liofilizado (12 mg);
- um frasco de reagente de estanho liofilizado (0,275 mg);
- um frasco de solução de ácido dietileno-triamino-pentacético (ADTP) (0,006 mMol, 3 ml);
- um frasco de Água para Injectáveis (5 ml);
- um frasco para preparação estéril;
- um filtro de 0,45 µm.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução para injeção.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Após reconstituição com solução de pertecnetato de sódio [99mTc], o HumaSPECT [99mTc] está indicado em doentes com neoplasia maligna colorectal histologicamente diagnosticada ou com elevada suspeita de recorrência colorectal e/ou metástases. O HumaSPECT [99mTc] emprega-se, nos doentes acima mencionados, como combinação com técnicas imagiológicas padrão não invasivas, como a ultra-sonografia e TAC, nas seguintes situações.

- Doentes com evidência de neoplasia maligna do cólon ou do recto recorrente e/ou metastática, que estão a fazer análises para identificação da extensão da doença, como antes da ressecção cirúrgica e/ou outras terapias.
- Doentes com suspeita de neoplasia maligna do cólon ou do recto recorrente e/ou metastática associada a níveis cada vez mais elevados de antigénio carcinoembriónico (CEA).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A preparação e a administração do HumaSPECT [99mTc] deve ser realizada por uma pessoa qualificada num cenário clínico a estabelecer.

O HumaSPECT é reconstituído com uma solução de pertecnetato de sódio [Tc99m] antes da utilização.

A dose recomendada para adultos de HumaSPECT [99mTc] para um doente de 70 kg é uma dose única de 10 mg de votumumab com radiomarcagem de 900 a 1300 MBq de Tecnécio [Tc99m]. Contudo, a maior parte dos dados de eficácia foram obtidos com uma actividade de cerca de 1300 MBq. A dose é administrada por via intravenosa durante 5 minutos e não deve ser combinada com outra medicação durante a administração. A duração da imagiologia recomendada é de 14 a 20 horas após a injeção do anticorpo. A radioimunocintigrafia pode ser realizada até 24 horas após a injeção.

O processo de injeção não implica qualquer preparação e poderá ir para casa após a injeção. Na manhã seguinte, deverá voltar para realizar a sessão imagiológica. O doente deverá ficar imóvel numa mesa especial durante 1 a 2 horas durante o exame. O seu médico poderá interromper a sessão imagiológica para lhe pedir que vá urinar ou para receber um clister se pequenas quantidades de radioactividade na bexiga ou nos intestinos estiverem a interferir nas imagens. A readministração é analisada em 4.4.10.

### 4.3 Contra-indicações

- Doentes que tenham mostrado hipersensibilidade a qualquer componente do HumaSPECT [99mTc] ou a proteínas humanas.
- Mulheres grávidas.
- Mulheres que estão a amamentar (ver ponto 4.6.3).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### 4.4.1 Utilização de radiofármacos

- Os radiofármacos só devem ser usados por profissionais qualificados, munidos da adequada autorização governamental para utilização, preparação e manuseamento de radionuclídeos.
- Este radiofármaco apenas poderá ser recebido, usado e administrado por pessoas autorizadas nas instalações clínicas indicadas. A sua recepção, armazenamento, utilização, transferência e eliminação estão sujeitos às normas e/ou às respectivas licenças das entidades locais competentes.
- Os radiofármacos deverão ser preparados pelo utilizador de forma a satisfazer as normas de segurança relativas a radiações e de qualidade farmacêutica. Deverão ser tomadas as precauções assépticas adequadas.
- 

#### 4.4.2 Reconstituição

Antes da utilização, o conteúdo dos frascos é reconstituído para se preparar o HumaSPECT [Tc99m]. O conteúdo dos componentes do kit (frascos) não deverá ser directamente administrado aos doentes.

#### 4.4.3 Protocolo de imagiologia recomendado

Para se obter resultados óptimos, as imagens de HumaSPECT [Tc99m] devem ser adquiridas através da utilização de uma câmara gama de campo de visão alargado equipada com um colimador de alta resolução com tubo paralelo com orifício ou um colimador de baixa energia e multi-uso. A câmara deve ser calibrada através do fotopico 140 keV e uma janela simétrica a 20%.

A duração da imagiologia recomendada é de 14 a 20 horas após a injeção do HumaSPECT [Tc99m], mas pode ser realizada até 24 horas.

De forma a obter uma estatística adequada de contagem, as imagens a duas dimensões devem ser obtidas em planos anteriores e posteriores, de 10 minutos por plano. Devem obter-se imagens SPECT de regiões seleccionadas de forma a fornecerem informações adicionais relativamente à localização e extensão da doença. A imagem SPECT é particularmente útil para efectuar a distinção de captação não específica de regiões envolventes do tumor.

Os estudos de imagiologia podem mostrar actividade no intestino grosso devido à presença de radioactividade nas fezes. Assim, pode ser necessária a administração de um laxante antes da imagiologia.

#### 4.4.4 Especificidade dos tumores

O HumaSPECT não é específico para neoplasias malignas colorectais, uma vez que o antigénio a que reage é expresso por outras neoplasias malignas, que incluem neoplasias malignas do aparelho digestivo (por exemplo, no estômago e no cólon) e neoplasias malignas dos pulmões, mama, ovários e próstata.

#### 4.4.5 Falsos positivos

15 (5%) dos 294 doentes que se presumia terem pelo menos um ponto de neoplasia maligna colorectal recorrente, histopatologicamente confirmada, foram classificados como sendo falsos positivos.

Entre esses 294 doentes 49 com resultados negativos ou equívocos na TAC e determinações crescentes de CEA, 5(10%) foram classificados como sendo falsos positivos.

Os falsos positivos foram: nódulos linfáticos reactivos (3) ou normais (1), quistos hepáticos (1) e nos ovários (2), hiperplasia hepática focal nodular (1), hemangioma hepático (1), necrose hepática (1), adenoma hepático (1), bexiga normal (1), colangite (1), aderência no intestino delgado (1), tecido fibroso no pré-sacro (1).

Existe um potencial de falsos positivos na zona circundante da bexiga e dos rins. Urinar antes da aquisição da imagem deverá diminuir a actividade da bexiga. Recomendam-se imagens SPECT do abdómen e da pélvis, a fim de se conseguir distinguir estruturas anatómicas normais de pontos de recorrência do tumor.

#### 4.4.6 Lesões quentes, periféricas e frias

Só devem ser consideradas positivas em termos de tumor as lesões quentes ou periféricas, excepto se existirem outras provas corroborativas que apoiem a interpretação de uma lesão fria como local de carcinoma. Muitas vezes, as grandes lesões, devido a vascularização insuficiente, poderão parecer frias. As metástases do fígado surgem como lesões frias, o que indica que as lesões frias têm uma elevada probabilidade de serem malignas. Devem ser interpretadas com base em resultados de outros diagnósticos. Nos ensaios clínicos, não foram observados doentes com lesões hepáticas “quentes” ou “periféricas”.

#### 4.4.7 Desempenho imagiológico do HumaSPECT [Tc99m]

- Abdómen extrahepático e pélvis:

Para doentes com evidência de neoplasia maligna colorectal recorrente e/ou metastática, o HumaSPECT [Tc99m] isoladamente é mais sensível do que o TAC (80% contra 62%). Possui um valor predictivo positivo (PPV) de 97% e um valor predictivo negativo (NPV) de 41% para uma precisão geral de 80%.

Para doentes com suspeita de neoplasia maligna do cólon ou do recto recorrente e/ou metastática associada a níveis cada vez mais elevados de antigénio carcinoembrionário (CEA), o HumaSPECT

[Tc99m] possui uma sensibilidade de 66% para uma especificidade de 94%. O valor predictivo positivo (PPV) é de 97% e o valor predictivo negativo (NPV) é de 55% para uma precisão geral de 75%.

- Ossos e cérebro: devem ser usadas técnicas de diagnóstico convencionais para além do HumaSPECT [Tc99m] para identificar possíveis disseminações da neoplasia maligna colorectal pelos ossos e cérebro.

- 

#### 4.4.8 Hipersensibilidade

Reacções alérgicas, incluindo anafilaxia, podem ocorrer em doentes que recebem anticorpos monoclonais. Apesar de até ao momento não terem sido registadas reacções graves deste tipo em ensaios clínicos com o HumaSPECT [Tc99m], deverão estar imediatamente disponíveis medicamentos para o tratamento de tais reacções alérgicas durante a administração deste radiofármaco.

#### 4.4.9 Auto-anticorpos humanos

A administração de HumaSPECT [Tc99m] pode potencialmente induzir auto-anticorpos humanos. Contudo, não foi detectada a presença de auto-anticorpos humanos (>100ng/ml) nas amostras de soro colhidas em 353 doentes testados na linha de base e a 3-6 semanas após injeção única ou repetida do HumaSPECT [Tc99m].

#### 4.4.10 Readministração

Estão disponíveis dados limitados sobre a administração repetida de HumaSPECT [Tc99m] em doentes com neoplasia maligna colorectal recorrente. Vinte e nove (29) doentes receberam um total de 66 injeções de HumaSPECT [Tc99m], administradas em intervalos de pelo menos um mês. Até ao momento, nenhum doente que tenha recebido repetidas administrações desenvolveu um título positivo de auto-anticorpos humanos, nem se observou qualquer aumento da frequência ou gravidade de efeitos secundários em comparação com os doentes que receberam uma única injeção. As imagens SPECT e por planos não demonstraram alterações na biodistribuição após repetidas administrações. A readministração poderá ser realizada com intervalos não inferiores a um mês. A dose de radiação geral recebida por um doente ao longo do tratamento também deverá ser considerada.

#### 4.4.11 Indivíduos com menos de 18 anos

Não foi determinada a segurança e eficácia em doentes com idade inferior a 18 anos.

#### 4.4.12 Doença renal ou hepática

Não foram realizados estudos formais em doentes com deficiências renais ou hepáticas. No entanto, devido à reduzida dose de proteínas administradas e à curta semi-vida do Tc99m, provavelmente não é necessário ajustar a dose.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram efectuados estudos específicos sobre a interacção de fármacos. Porém, não foram constatadas até à data quaisquer interacções medicamentosas.

Foram avaliados os kits de ensaio para o VIH 1+2, Vírus Epstein-Barr (EBV), VHC (HCV), CEA e CA19.9 e as experiências revelaram que a administração do HumaSPECT [Tc99m] não eleva falsamente os valores destes imunoensaios realizados *in vitro*.

### 4.6 Utilização durante a gravidez e o aleitamento

#### 4.6.1 Mulheres com potencial para engravidar

Quando é necessário administrar radiofármacos a mulheres com potencial para engravidar deve-se sempre procurar saber se essa mulher está grávida. Qualquer mulher a quem tenha falhado uma menstruação deve considerar-se grávida até prova em contrário. Quando não existe certeza absoluta, é importante que a exposição às radiações seja a mínima possível e necessária apenas para a obtenção das informações clínicas desejadas. Deverão ainda ser consideradas técnicas alternativas que não incluam exposição a radiações ionizantes.

#### 4.6.2 Gravidez

O HumaSPECT [Tc99m] está contra-indicado nas grávidas. Os procedimentos radionuclídicos aplicados a mulheres grávidas implicam também doses de radiação para o feto. A administração de 900 a 1300 MBq de HumaSPECT [Tc99m] resultará numa dose absorvida estimada de aproximadamente 4,8 a 6,9 mGy pelo embrião ou feto numa fase inicial.

#### 4.6.3 Mulheres que estão a amamentar

Antes de se administrar um medicamento radioactivo a mulher que esteja a amamentar, deve ter-se em atenção se a investigação pode ser razoavelmente adiada até ao fim do período de aleitamento e se foi feita a escolha mais adequada do radiofármaco, tendo em conta a potencial segregação de radioactividade no leite da mãe. Se a administração for considerada necessária, deve interromper-se o aleitamento. Normalmente, aconselha-se a retomar o aleitamento quando

o nível de radiação no leite não tiver como resultado uma dose de radiação para a criança maior do que 1 mSv. Devido à curta semi-vida de 6 horas do Tc99m, é de esperar uma dose menor do que um 1 mSv no leite da mãe 48 horas após a administração do HumaSPECT [Tc99m].

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Sem efeitos conhecidos.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A reacção adversa mais comum, que se pensa estar relacionada com o HumaSPECT [Tc99m], foi a febre, que ocorreu em aproximadamente 1,6% dos doentes.

Foram observados episódios transitórios de hipertensão considerados relacionados com a administração de HumaSPECT [Tc99m] em menos de 1,5% dos doentes.

Foi observada uma ligeira tendência para a leucocitose em 18% dos doentes durante a semana seguinte à administração do HumaSPECT [Tc99m]. É possível que haja uma relação com a administração do do HumaSPECT [Tc99m], embora também se possa dever à cirurgia.

Outras reacções adversas, cada uma das quais ocorreu em menos de 1% dos doentes, estão enumeradas por ordem decrescente: aumento das provas de função hepática, hipotensão, hipertensão, bradicardia, náuseas, vómitos, hiperbilirrubinemia e reacção no local da injeção.

A incidência geral de reacções adversas constatada na repetida administração do HumaSPECT [Tc99m] é semelhante à da observada após a administração de doses únicas ou iniciais.

Para cada um dos doentes, a exposição a radiação ionizante deverá ser justificável com base nos benefícios prováveis. A actividade administrada deve ser tal que a dose de radiação resultante seja a menor possível, tendo em consideração a necessidade de obter o resultado desejado do diagnóstico.

A exposição a radiação ionizante está relacionada com a indução de neoplasias malignas e com o potencial desenvolvimento de deficiências hereditárias. Para investigações de diagnóstico de medicina nuclear, os resultados obtidos sugerem que ocorrerão efeitos adversos com frequência baixa devido às baixas doses de radiação envolvidas.

Na maior parte das investigações de diagnóstico em que se utiliza procedimentos de medicina nuclear, a dose de radiação administrada (dose efectiva /EDE) é inferior a 20 mSv. Em alguns casos clínicos, poderão justificar-se doses superiores.

#### **4.9 Sobredosagem**

Não se observaram reacções adversas graves após a administração por via intravenosa do votumumab em doses até 100 mg.

No caso improvável de administração de uma sobredosagem de radiação com HumaSPECT [Tc99m], a dose absorvida pelo doente pode ser reduzida através de uma gradual administração oral ou intravenosa de fluidos para ajudar à segregação da radiomarcagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: radiofármaco de diagnóstico para detecção de tumores, código ATC: V09I A01.

O votumumab, também chamado MAb 88BV59, é um anticorpo monoclonal totalmente humano do isótopo IgG<sub>3</sub>, cadeia leve K. Está dirigido a um complexo antigénico associado a tumor expresso diferencialmente pelos adenocarcinomas.

O antigénio reconhecido pelo votumumab é um complexo de polipeptídeos de citoqueratina na variação de peso molecular entre 35 e 43 kDa conhecido como CTAA1688 ou CTA =1. Este complexo antigénico reage aos anticorpos monoclonais murinos específicos para a citoqueratina 8, 18 e 19, o que indica que os epítomos destas citoqueratinas estão presentes neste complexo de polipeptídeos.

Nas concentrações e actividades usadas para procedimentos de diagnóstico, o votumumab [Tc99m] não parece exercer quaisquer efeitos farmacodinâmicos.

O votumumab não é específico para neoplasias malignas colorectais, uma vez que o antigénio a que reage é expresso por outras neoplasias malignas (ver 4.4.4). Em estudos imunohistológicos *in vitro*, concluiu-se que o votumumab é reactivo com mais de 90% dos adenocarcinomas colorectais e a maioria dos carcinomas da mama, próstata, pulmão e estômago. O votumumab normalmente não é reactivo com tecidos adultos normais, embora tenham sido observadas diferenças quantitativas em termos de reacções com o epitélio glandular normal.

Em estudos clínicos, constatou-se que o HumaSPECT [Tc99m] localiza pontos de neoplasia maligna coloretal recorrente, metastática e oculta. Foi observada uma captação de radioactividade adicional no fígado, rins, pontos de abcesso e inflamação. Entre outras variações normais nos indivíduos, registam-se a visualização do intestino, lago sanguíneo e bexiga urinária.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do tecnécio Votumumab com radiomarcagem Tc 99m é caracterizada por um padrão de eliminação bifásica com uma meia vida de distribuição de ( $t_{1/2\alpha}$ ,  $6 \pm 4$  hr) e uma meia vida na fase terminal relativamente longa ( $t_{1/2\beta}$ ,  $35 \pm 11$  hr) e um período de residência média (MRT,  $44 \pm 13$  hr). O ritmo de *clearance* plasmático é lento (Cl,  $1.4 \pm 0.5$  ml/min) e o volume de distribuição é baixo ( $V_{ss}$ ,  $3.4 \pm 0.9$  L).

Não se registam diferenças farmacocinéticas significativas entre doentes que receberam injeções únicas e doentes que receberam injeções repetidas, nem entre doentes do sexo masculino e feminino.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos efectuados sobre a toxicidade de doses únicas e repetidas em animais não revelaram qualquer efeito tóxico em nenhum órgão. Porém, deve ter-se em atenção que não foi constatada a carcinogenicidade nem efeitos potenciais sobre a actividade reprodutora.

Nos ensaios realizados *in vitro*, não se demonstrou que o votumumab é mutagénico ou clastogénico.

## 5.4 Dosimetria da radiação

No caso deste produto, a dose eficaz resultante de uma actividade administrada de 900 a 1300 MBq é tipicamente de 8 a 10,4 mSv para um indivíduo de 70 kg.

O tecnécio [Tc99m] desagrega-se com a emissão de radiações gama com uma energia de 140 keV e uma meia-vida de 6 horas, que pode ser considerado com quase estável.

A dosimetria da radiação para órgãos individuais revelou um nível geralmente baixo de actividade. Como se espera de um anticorpo com marcação [Tc99m], foi mais elevada no rim e na bexiga urinária. Os valores foram calculados de acordo com a Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD).

Quadro 1: estimativa das doses absorvidas ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ ) pela globalidade do organismo e por  $\text{6rg6o}$ os individuais ap6s perfus6es intravenosas 6nicas e repetidas de HumaSPECT [ $\text{Tc}99\text{m}$ ]

6rg6o	Dose por 6rg6o ( $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$ )								
	1 <sup>a</sup> Infus6o (N=9)			2 <sup>a</sup> Infus6o (N=8)			Total infus6es (N=17)		
	M6dia	SD	Variac6o	M6dia	SD	Variac6o	M6dia	SD	Variac6o
Gland. supra-renal	8	2	5-11	7	2	5-9	7	2	5-11
C6rebro	2	1	1-3	3	0	2-3	2	0	1-3
Mamas	4	0	4-4	4	0	3-4	4	0	3-4
Par. ves6cula biliar	8	2	4-12	7	1	5-9	7	2	4-12
Parede inferior do IntestinoGrosso	4	1	3-6	5	0	4-5	4	1	3-6
Intestino delgado	5	1	4-5	5	0	4-5	5	1	4-5
Est6mago	5	1	4-6	5	1	4-6	5	1	4-6
Parede superior Do Intestino Grosso	5	1	4-6	5	1	4-5	5	1	4-6
Parede card6cia	17	3	15-22	18	3	15-23	18	3	15-23
Rins	29	23	7-79	22	11	8-39	26	18	7-79
F6gado	17	8	6-33	14	4	6-21	15	6	6-33
Pulm6es	13	2	10-17	13	3	11-18	13	3	10-18
M6sculos	4	1	3-4	4	0	3-4	4	0	3-4
Ov6rios <sup>a</sup>	5	0	5-6	5	0	5-5	5	0	5-6
P6ncreas	7	2	5-10	7	1	5-9	7	2	5-10
Medula ossea vermelha	7	1	6-9	8	1	6-10	7	1	6-10
Sup. 6sseas	8	1	6-9	8	1	7-10	8	1	6-10
Derme	2	0	1-3	2	0	2-2	2	0	1-3
Baço	17	12	4-42	13	8	5-28	15	11	4-42
Test6culos <sup>b</sup>	3	1	1-3	3	0	3-3	3	0	1-3
Timo	5	1	4-6	6	1	5-7	5	1	4-7
Tir6ide	3	1	1-4	3	0	3-3	3	0	1-4
Par. bexiga urin6ria	20	4	12-23	20	3	15-27	20	3	12-27
6tero <sup>a</sup>	6	0	5-6	6	0	5-6	6	0	5-6
Organismo em geral	4	1	3-5	4	1	4-5	4	1	3-5
Dose efectiva ( $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ )	8	1	6-10	8	1	6-9	8	1	6-10

<sup>a</sup> Dados m6dios baseados no n6mero de doentes de dosimetria femininos a quem foi administrada a injecc6o 1 (N=4), a injecc6o2 (N=4), ou todas as injecc6es (N=8).

<sup>b</sup> Dados m6dios baseados no n6mero de doentes de dosimetria masculinos a quem foi administrada a injecc6o1 (N=5), a injecc6o2 (N=4), ou todas as injecc6es (N=9).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

<u>Componente A, frasco de reagente de estanho:</u>	dihidrato de cloreto de estanho, ácido D-sacárico monopotássico e bicarbonato de sódio.
<u>Componente B, frasco de votumumab:</u>	anticorpo 88BV59, cloreto de sódio, mono-hidrato de fosfato sódico hidrogenado, heptahidrato de fosfato dissódico dihidrogenado, mono-hidrato de lactose.
<u>Componente C, frasco de solução de ADTP:</u>	ácido dietilileno-triamino-pentacético (ADTP), bicarbonato de sódio, cloreto de sódio.
<u>Água para injectáveis, Ph. Eur.</u>	

### 6.2 Incompatibilidades

Desconhecidas.

### 6.3 Prazo de validade

18 meses. Não usar para além do prazo de validade constante da embalagem. Uma vez reconstituídos, os componentes não radioactivos A e B do kit de HumaSPECT devem ser usados no prazo de 4 horas para a preparação do tecnécio Tc 99m votumumab.

A dose de HumaSPECT [Tc99m] deve ser usada no prazo de 1 hora após a radiomarcção de forma a se obter uma dose de 900 a 1300 MBq.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar o kit de HumaSPECT entre 2 e 8°C. Não congelar.

Conservar o HumaSPECT [Tc99m](tecnécio Tc 99m votumumab) entre 15° e 30°C num recipiente convenientemente protegido.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

O kit de HumaSPECT compreende quatro frascos:

1. Componente A: um frasco de vidro do tipo I de reagente de estanho liofilizado (0,275 mg), fechado com uma rolha de borracha e uma faixa de vedação em alumínio.
2. Componente B: um frasco de vidro do tipo I de votumumab tamponado liofilizado (12 mg) contendo lactose, fechado com uma rolha de borracha e uma faixa de vedação em alumínio.
3. Componente C: um frasco de vidro do tipo I contendo 3,2 ml uma solução aquosa de ácido dietilileno-triamino-pentacético (ADTP) a 0,006mM, fechado com uma rolha de borracha e uma faixa de vedação em alumínio.
4. Um frasco de vidro de chumbo com 5 ml de água para injectáveis, fechado com uma rolha de borracha e um lacre pregueado.

O conteúdo de cada frasco é estéril, isento de pirogénio e sem conservantes.

Cada kit de HumaSPECT contém igualmente um filtro estéril de 0,45 µm, um frasco vazio para preparação estéril, 2 etiquetas frasco/doentes sobre doses de preparado, 2 etiquetas de segurança sobre radiação e um folheto informativo.

### 6.6 Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

Ler atentamente todas as indicações antes de proceder à preparação.

No manuseamento de radionuclídeos devem empregar-se técnicas assépticas e precauções normalizadas adequadas.

O conteúdo do kit de HumaSPECT deve ser utilizado para preparar apenas uma dose única de HumaSPECT [Tc99m].

O conteúdo do kit individual não deve ser administrado directamente ao doente. Antes da administração, deverá verificar-se se existem resíduos de partículas e descoloração nos produtos de utilização parentérica. Se tal ocorrer, não utilizar.

**A alteração da quantidade de qualquer componente, incluindo a quantidade recomendada de tecnécio Tc 99m, usada para radiomarcção, poderá ter consequências adversas nos resultados imagiológicos, não sendo portanto recomendada.**

#### 6.6.1 Método de preparação e controlo de qualidade



### 6.6.1.1 Método de preparação

1. Trinta minutos antes da radiomarcção, fazer subir a temperatura do kit de HumaSPECT até atingir a temperatura ambiente.
2. Retirar as faixas de vedação em alumínio e limpar o topo das rolhas de borracha de cada frasco com um pano embebido em álcool.
3. Com uma seringa e uma agulha estéreis e descartáveis, reconstituir o conteúdo do frasco do Componente A, que contém reagente de estanho, com 1,2 ml da água para injectáveis. Agitar ligeiramente para dissolver.
4. Transferir 1 ml desta solução para o frasco do Componente B, que contém votumumab. Agitar ligeiramente para dissolver. Não abanar nem colocar o frasco num local próprio para protecção de radiações equipado com uma tampa própria.
5. Incubar durante 45 minutos a 37°C.
6. Com uma nova seringa e uma nova agulha estéreis, acrescentar tecnécio Tc 99m estéril e isento de pirogénio (Ph. Eur.) em menos de 2 ml ao frasco do Componente B e agitar suavemente para misturar. Devem usar-se 1000 a 1500 MBq para se obter a actividade recomendada de HumaSPECT [Tc99m] no prazo de uma hora após a preparação.
7. Incubar durante 5 minutos a 37°C.
8. Retirar o frasco e com uma nova seringa e uma nova agulha estéreis, acrescentar 3 ml do Componente C, Solução de ADTP, ao frasco do Componente B e agitar suavemente para misturar.
9. Acrescentar soro fisiológico a 0,9%, estéril e isento de pirogénio, suficiente (não fornecido) para obter um volume final de 6 ml e agitar suavemente para misturar. (Subtraindo o volume de tecnécio Tc 99m, acrescentado no ponto 6, a 2 ml, obtém-se o volume - em mililitros - de soro fisiológico a ser acrescentado).
10. Com uma agulha e uma seringa estéreis de 10 ml, todo o conteúdo do frasco do componente B. Retirar a agulha e aplicar o filtro Millex de 0,45 µm e uma nova agulha. Limpar a tampa de borracha do frasco da preparação com um pano embebido em álcool. Transferir o conteúdo através do filtro para o frasco de preparação também fornecido no kit.
11. Com uma nova agulha e seringa estéreis de 10 ml, retirar uma dose inteira de HumaSPECT [Tc99m]. Retirar a agulha e inserir uma nova agulha estéril na seringa.
12. Testar a seringa e o seu conteúdo num calibrador de dosagem.
13. Numa etiqueta identificadora fornecida no kit, registar a identificação do doente, a data, hora do exame, volume e radioactividade na seringa e o número do lote do kit. Afixar esta etiqueta na embalagem da seringa.
14. Calcular, com base nos factores de deterioração para o tecnécio Tc 99m, o período de tempo durante o qual o HumaSPECT [Tc99m] deverá ser administrado ao doente.

### 6.6.1.2 Controlo de qualidade e radiopureza através do método CCFI.

Determinar a pureza radioquímica através de uma cromatografia em camada fina instantânea numa faixa de fibra de vidro impregnada de gel de sílica (1 cm X 8 cm) usando uma solução-tampão\* CCFI (acetato de sódio, pH 5). Quando o solvente estiver no espaço de 0,5 cm do topo da faixa, retirá-la. Cortar em duas partes: 1 X 3 cm (superior) e 1 X 5 cm (inferior). Medir cada uma das partes num contador de cintilação gama, num calibrador de doses ou num dispositivo de varrimento de radioactividade. Calcular a percentagem de tecnécio Tc 99m associada ao anticorpo.

O produto com radiomarcção não deve conter mais de 10% de tecnécio livre.

$$\% \text{ de Tc 99m associada ao anticorpo} = \frac{\text{Contagem na parte inferior}}{\text{Contagem total (sup erior + inf erior)}} \times 100$$

\* Preparar a solução A acrescentando 0,3 ml de ácido acético glacial para 50 ml de água desionizada. Preparar a solução B acrescentando 0,8 g de acetato de sódio anídrico para 100 ml de água desionizada. Misturar 30 ml da solução A com 70 ml da solução B de forma a obter a solução-tampão CCFI.

## 6.6.2 Eliminação

Destruir frascos, agulhas e seringas de acordo com as normas locais relativas à eliminação de resíduos radioactivos.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Organon Teknika, BV  
Boseind 15  
5281 RM Boxtel  
Países Baixos

8. **NÚMERO NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS**
9. **DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
10. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

**ANEXO II**  
**TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA IMPORTAÇÃO E LIBERTAÇÃO**  
**DO LOTE E CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO**

Organon Teknika, BV  
Boseind 15  
5281 RM Boxtel  
Países Baixos

Autorização de fabrico emitida em 7 de Setembro de 1998 por “Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiene”.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita (*vide* ponto 4.2 do Resumo das Características do Medicamento).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR**

HumaSPECT pó e solvente 10 mg para solução para injectáveis, votumumab

Kit para preparação do tecnécio Tc 99m votumumab (anticorpo monoclonal humano 88BV59) apresentado como pó para solução injectável.

Kit para a preparação de HumaSPECT [Tc99m] com radiomarcção. O princípio activo é o votumumab e é um anticorpo humano monoclonal. O kit HumaSPECT contém os seguintes componentes estéreis e isentos de pirogénio:

- um frasco de votumumab liofilizado (12 mg);
- um frasco de reagente de estanho liofilizado;
- um frasco de solução de ácido dietileno-triamino- pentacético (ADTP);
- um frasco de água para injectáveis;
- um frasco para preparação estéril;
- um filtro de 0,45 µm

Componente A, frasco de reagente de estanho: cloreto de estanho dihidratado, ácido D-sacárico monopotássico e bicarbonato de sódio.

Componente B, frasco de votumumab: anticorpo 88BV59, cloreto de sódio, fosfato sódico dihidrogenado monohidratado, fosfato dissódico dihidrogenado heptahidratado, lactose monohidratada.

Componente C, frasco de solução de ADTP: ácido dietileno-triamino-pentacético (ADTP), bicarbonato de sódio, cloreto de sódio.

Água para injectáveis, Ph. Eur.

Unicamente para administração intravenosa.

Manter fora do alcance das crianças.

Armazenar entre 2° e 8°C. Não congelar.

Destruir frascos, agulhas e seringas de acordo com as normas locais relativas à eliminação de resíduos radioactivos.

Organon Teknika BV  
Boseind 15,  
5281 RM Boxtel  
Países Baixos

EU/XXX/XX

Lote N°:

Medicamento sujeito a receita médica.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

HumaSPECT - Componente A

Reagente de estanho, liofilizado

Cloreto de estanho dihidratado                      0,275 mg

Lote #:

Organon Teknika BV  
Boseind 15,  
5281 RM Boxtel  
Países Baixos

Reconstituir com 1,2 ml de água injectáveis



HumaSPECT® - Componente B

Votumumab, pó para solução injectáveis 12 mg

Lote #:

Organon Teknika BV  
Boseind 15,  
5281 RM Boxtel  
Países Baixos

Reconstituir com 1 ml de reagente de estanho reconstituído (componente A)

HumaSPECT® - Componente C

Solução ADTP 0,006 mM            3 ml

Lote #:

Organon Teknika BV  
Boseind 15,  
5281 RM Boxtel  
Países Baixos

HumaSPECT® - Diluente

Água para injectáveis 5 ml

Lote #:

Organon Teknika BV  
Boseind 15,  
5281 RM Boxtel  
Países Baixos

Usar para reconstituir o reagente de estanho (o componente A)

RÓTULO PARA O FRASCO DE PREPARAÇÃO ESTÉRIL

HumaSPECT - TC

Identificação do doente:

Lote do kit #:

Actividade Tc 99m:

Volume:

Hora:

Data:

Conservar à temperatura ambiente (15-30° C)

ATENÇÃO: MATERIAL RADIOACTIVO

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

Leia atentamente este folheto informativo, pois contém informações importantes sobre o HumaSPECT [Tc99m]. Se necessitar de mais informações, consulte o seu médico assistente. Guarde este folheto informativo num local seguro, para o caso de necessitar de consultá-lo posteriormente.

HumaSPECT pó e solvente 10 mg para solução injectável,  
votumumab

**Excipientes:**

Componente A, frasco de reagente de estanho: cloreto de estanho dihidratado, ácido D-sacárico monopotássico e bicarbonato de sódio.

Componente B, frasco de votumumab: anticorpo 88BV59, cloreto de sódio, fosfato sódico dihidrogenado monohidratado, fosfato dissódico dihidrogenado heptahidratado, lactose monohidratada.

Componente C, frasco de solução de ADTP: ácido dietileno-triamino-pentacético (ADTP), bicarbonato de sódio, cloreto de sódio.

Água para injectáveis, Ph. Eur.

*O QUE CONTÉM O SEU MEDICAMENTO*

O princípio activo do HumaSPECT é o votumumab, um anticorpo humano.

Um anticorpo é uma proteína produzida pelo organismo humano capaz de se unir a invasores estranhos, como as infecções e os tumores. Produzimos vários tipos diferentes de anticorpos. Alguns anticorpos produzem-se a partir da mesma família de células para reconhecerem um invasor específico e chamam-se “monoclonais”. O votumumab, o princípio activo do HumaSPECT, é um anticorpo monoclonal humano, MAb 88BV59, que se une à superfície de determinados tipos de células cancerígenas.

Um farmacêutico ou qualquer outro profissional qualificado no hospital mistura o anticorpo monoclonal (HumaSPECT) com uma substância radioactiva chamada Tecnécio Tc 99 m. Quando é misturado com o isótopo radioactivo Tecnécio Tc 99m (HumaSPECT [Tc99m]) e injectado, tem a capacidade de detectar determinados tumores e de se unir a eles, ajudando assim o médico a fazer o diagnóstico e a avaliar a extensão da doença, usando uma câmara especial de imagiologia que revela áreas de radioactividade.

*O QUE É O HumaSPECT*

Votumumab, a substância activa é um pó para solução injectável.

O kit de HumaSPECT contém os seguintes componentes estéreis e isentos de pirogénio:

- um frasco de votumumab liofilizado (12 mg);
- um frasco de reagente de estanho liofilizado;
- um frasco de solução de ácido dietileno-triamino-pentacético (ADTP);
- um frasco de água para injectáveis;
- um frasco para preparação estéril;
- um filtro de 0,45 µm.

*PORQUÊ TOMAR HumaSPECT*

O HumaSPECT [Tc99m] é um agente imagiológico radiofarmacêutico indicado para determinar a presença e localização de tumores no organismo derivados do cólon ou recto. Pouco depois de misturar o HumaSPECT com o isótopo de tecnécio radioactivo, o médico injectará a mistura na veia do doente. Catorze a vinte horas depois, o doente será deitado numa mesa especial e ser-lhe-ão tiradas fotografias com câmaras nucleares padrão de forma a se detectar onde está localizado o(s) tumor(es). O doente deve urinar antes de se iniciar o processo de varrimento.

**QUEM VENDE o HumaSPECT?**

Organon Teknika BV  
Boseind 15,  
5281 RM Boxtel  
The Netherlands

**QUEM FABRICA o HumaSPECT?**

Intracel Corp.  
1330 Piccard Dr.

Rockeville,  
Maryland 20850, USA

#### *QUANDO UTILIZAR O HumaSPECT*

O HumaSPECT é um anticorpo monoclonal humano que se une a uma substância radioactiva chamada tecnécio. É utilizado em doentes com tumores no cólon ou no recto diagnosticados após análise microscópica. O anticorpo tem a capacidade de se ligar à superfície de determinado tipo de tumores, chamados adenocarcinomas, produzindo um marcador de tumor. Quando o anticorpo radioactivo se une ao tumor, o seu médico poderá determinar onde está localizado através de uma câmara imagiológica especial que revela zonas de radioactividade. O médico poderá igualmente determinar qual a extensão da doença e saber se se alastrou a outras zonas do corpo. Isto ajudará o médico a decidir se aconselha a operação ou outro tipo de tratamento.

#### *QUANDO NÃO SE DEVE USAR O HumaSPECT*

O HumaSPECT não deve ser usado se o seu historial apresentar reacções alérgicas a anticorpos monoclonais (imunoglobulina), se tiver menos de 18 anos, visto este classe etária não ter sido analisada neste grupo de doentes, ou se estiver grávida ou a aleitar.

Não foi descrita até à data qualquer interacção com outros medicamentos.

#### *O HumaSPECT PODE SER USADO DURANTE A GRAVIDEZ OU O ALEITAMENTO?*

Não estão disponíveis informações sobre a utilização do HumaSPECT durante a gravidez. O HumaSPECT é contra-indicado durante a gravidez e não deve ser utilizado em caso de estar a tentar engravidar. Se puder ter filhos, deverá estar a usar um contraceptivo adequado e deverá fazer um teste de gravidez antes de receber o HumaSPECT [Tc99m] de forma a confirmar que não está grávida.

Não estão disponíveis informações sobre a utilização do HumaSPECT [Tc99m] em mulheres que estão a amamentar. Não é conhecido se o HumaSPECT [Tc99m] é segregado no leite humano. Assim, não é recomendada a administração de HumaSPECT [Tc99m] durante o aleitamento. O aleitamento nunca deve ocorrer nas 48 horas seguintes à injeção de HumaSPECT [Tc99m], pois o grau de radiação existente no leite poderá ser demasiado elevado. Durante esse período todo o leite produzido não deverá ser utilizado.

#### *PODERÁ CONDUIZIR OU UTILIZAR MÁQUINAS DEPOIS DE TER RECEBIDO HumaSPECT [Tc99m]?*

Não existem quaisquer dados que indiquem que o HumaSPECT [Tc99m] possa afectar a sua capacidade de conduzir e de utilizar outras máquinas.

#### *QUANTIDADE DE MEDICAMENTO ADMINISTRADO*

Receberá uma dose única de 10 mg de HumaSPECT [Tc99m]. Esta contém o isótopo radioactivo Tecnécio numa quantidade designada 900 a 1300 MBq.

#### *COMO SE UTILIZA O HumaSPECT?*

Um médico experiente na administração de substâncias radioactivas preparará o HumaSPECT e o isótopo radioactivo Tecnécio. Dez mg de HumaSPECT serão marcadas com 900 a 1300 MBq de tecnécio. O HumaSPECT [Tc99m] é injectado através de uma agulha inserida na sua veia. A injeção durará cerca de 5 minutos. Após a injeção, verificar-se-á se existe algum efeito secundário. A dose de radiação que vai receber é aproximadamente a mesma que receberia durante um vulgar exame de raios X. Esta pequena quantidade de radiação é segura para si ou para qualquer outra pessoa com quem possa contactar e desaparecerá do organismo em cerca de 24 horas.

O processo de injeção não implica qualquer preparação e poderá ir para casa após a injeção. Na manhã seguinte, deverá voltar para realizar a sessão imagiológica. Vão pedir-lhe que se deite e fique imóvel numa mesa especial durante 1 a 2 horas durante o exame. O seu médico poderá interromper a sessão imagiológica para lhe pedir que vá urinar ou para receber um clister se pequenas quantidades de radioactividade na bexiga ou nos intestinos estiverem a interferir nas imagens.

#### *COM QUE REGULARIDADE RECEBERÁ O HumaSPECT*

O HumaSPECT está preparado para uma injeção única. O seu médico poderá decidir que é necessário voltar a administrá-la após algumas semanas para poder realizar outro exame.

### *MEDIDAS A TOMAR EM CASO DE SOBREDOSAGEM*

A administração intravenosa do votumumab intacto em doses terapêuticas de até 100 mg não apresentou quaisquer reacções adversas graves.

No caso improvável de administração de uma sobredosagem de radiação com HumaSPECT [Tc99m], a dose absorvida pelo doente pode ser reduzida através de uma gradual administração oral ou intravenosa de fluidos para ajudar à segregação da radiomarcagem.

### *PODEREI SENTIR ALGUNS EFEITOS SECUNDÁRIOS?*

O risco de reacções de tipo alérgico é mínimo. Os sintomas mais comuns incluem:

- dificuldade em respirar
- subida ou descida da pressão arterial
- erupção cutânea
- aumento da frequência cardíaca
- febre
- dores nas costas

Estará acompanhado de um médico ou de uma enfermeira durante a administração do HumaSPECT [Tc99m] para detectarem e tratarem quaisquer destes efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis menos comuns incluem: náuseas, vómitos e aumento das provas de função hepática.

Poderá ter um ou vários destes sintomas. Se assim for, deverá informar o seu médico. Se se verificar qualquer outro efeito indesejável que não esteja mencionado neste folheto informativo, consulte o seu médico.

Apesar do anticorpo reconhecer alguns tecidos normais, não há provas que sugiram a existência de riscos de ocorrência de danos nos órgãos, relacionados com os anticorpos. Existe um risco mínimo de o seu organismo criar anticorpos contra o HumaSPECT [Tc99m], e aumentar o seu risco de reacção alérgica no caso de nova administração de HumaSPECT [Tc99m] no futuro. Isto não se verificou em mais de 470 doentes que receberam doses únicas ou repetidas de HumaSPECT [Tc99m].

### *QUANTO TEMPO PODE SER GUARDADO O HumaSPECT E COMO É ARMAZENADO*

O HumaSPECT é armazenado pelo hospital num refrigerador e é dado ao seu médico quando necessário. Após a sua preparação, o hospital pode guardar o medicamento durante 18 meses, entre 2 e 8°C. O prazo de validade está indicado no frasco. O produto não deve ser utilizado após esta data.

Uma vez reconstituído e feita a radiomarcagem, o material pode ser conservado à temperatura ambiente (15-30°C) e deverá ser usado no prazo de 1 hora após a radiomarcagem, a fim de se obter a dose recomendada.

DATA EM QUE O FOLHETO INFORMATIVO FOI REVISTO PELA ÚLTIMA VEZ