

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MONIYOT-131 14,8-3700 MBq/ml soluție orală pentru uz terapeutic

### 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține  $^{131}\text{I}$  sub formă de iodură de sodiu: 14,8-7300 MBq la data și timpul de referință.

Iodul-131 are un timp de înjumătățire de 8,02 zile. În timpul scăderii activității, emite radiații beta ( $\beta$ ) și gamma ( $\gamma$ ). Se dezintegrează prin emisia de radiații gamma de 365 keV (81%), de 637 keV (7,3%) și de 284 keV (6,0%) și radiații beta de energie maximă de 606 keV în Xenon-131 stabil.

Excipienți cu efect cunoscut:

Sodiu: 5,7 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală pentru uz terapeutic.

Soluție limpede, incoloră.

### 4 DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tiroidei cu iod radioactiv este indicat pentru:

- Tratamentul bolii Graves, gușa toxică multinodulară sau nodulii autonomi.
- Tratamentul carcinomului papilar și folicular tiroidian, inclusiv al metastazelor.

Tratamentul cu iodură de sodiu  $^{131}\text{I}$  este deseori asociat cu intervenția chirurgicală și cu medicația antitiroidiană.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza administrată este în funcție de decizia clinică a medicului curant. Efectul terapeutic este obținut numai după câteva luni.

#### Pentru tratamentul hipertiroidismului

Doze

Doza administrată depinde de diagnostic. Efectele terapeutice apar după câteva luni.

#### Pentru tratamentul hipertiroidismului

Activitatea administrată depinde de diagnostic, de dimensiunea glandei, captarea tiroidei și clearance-ul Iodului. Următoarele doze de iradiere pot fi folosite:

- doza de iradiere de 300 – 400 Gy în leziune unifocală
- doza de iradiere de 150 – 200 Gy în leziune multifocală și metastaze
- doza de iradiere de 200 Gy în boala Graves.

În boala Graves și în cazul leziunilor multifocale și metastazelor, dozele de iradiere menționate mai sus sunt raportate la greutatea totală a glandei tiroide, însă în cazul leziunilor unifocale, doza de iradiere este raportată numai la greutatea adenomului.

Doza administrată uzual este în intervalul 200-800 MBq, dar poate fi necesar ca tratamentul să fie repetat.

Statusul eutiroidian trebuie obținut prin tratament la pacienți, dacă este posibil, înaintea administrării tratamentului cu iod radioactiv pentru hipertiroidism.

Activitatea care trebuie administrată poate fi calculată cu ajutorul următoarei ecuații:

Unde:

$$A \text{ (MBq)} = \frac{\text{Doza de iradiere (Gy)} \times \text{volum glandă (ml)}}{\text{max. abs } ^{131}\text{I} (\%) \times T_{1/2} \text{ efectiv (zile)}} \times K$$

doza de iradiere = doza absorbită în întreaga glandă tiroidă sau în adenom.

volum glandă = volumul întregii glande tiroide (boala Graves, leziune multifocală și metastaze).

max. abs  $^{131}\text{I}$  = procentul maxim de I-131 absorbit în glanda tiroidă sau în noduli, din doza administrată stabilită printr-un test de dozaj.

$T_{1/2}$  efectiv = timpul de înjumătățire efectiv al I-131 în glanda tiroidă.

$$K = 24,67$$

De asemenea, pot fi utilizate și alte proceduri dozimetrice, incluzând teste de absorbție tiroidiană cu pertechetat de sodiu (Tc-99m) pentru a determina doza adecvată de iradiere (Gy).

Se pot utiliza și protocoale cu doze fixe.

### **Pentru ablația tiroidiană și tratamentul metastazelor**

Dozele administrate după tiroidectomie totală sau subtotală, pentru ablația țesutului tiroidian rămas, sunt în intervalul 1850-3700 MBq. Acestea depind de dimensiunea rămasă și de absorbția de iod radioactiv. În tratamentul ulterior pentru metastaze, doza administrată este în intervalul 3700-11100 MBq.

### **Copii și adolescenți**

Activitatea care va fi administrată copiilor și adolescenților trebuie determinată după efectuarea unui test de dozimetrie individuală (vezi pct.4.4).

### **Mod de administrare**

Se administrează oral.

Soluția orală trebuie înghițită în totalitate cu o cantitate de apă.  
Pentru pregătirea pacienților, vezi pct 4.4.

### 4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină și alăptare.
- Pacienți cu disfagie, strictură esofagiană, stenoză esofagiană, diverticuli esofagieni, gastrită activă, eroziuni gastrice și ulcer peptic.
- Pacienți suspecți de motilitate gastro-intestinală scăzută.
- Scanarea tiroidei exceptând monitorizarea bolii maligne sau când  $^{123}\text{I}$  sau  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  nu sunt disponibile.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Potențial pentru hipersensibilitate sau reacții anafilactice

Dacă apare hipersensibilitate sau reacții anafilactice, administrarea medicamentului trebuie oprită imediat și se instituie tratament intravenos, dacă este necesar. Pentru a facilita acțiunea imediată în caz de urgență, medicamentele și echipamentele necesare, ca de exemplu tub endotracheal sau ventilator trebuie să fie disponibile imediat.

#### Insuficiență renală

Administrarea terapeutică a capsulelor cu  $^{131}\text{I}$  la pacienți cu insuficiență renală semnificativă, la care o ajustare a activității este necesară, necesită o atenție specială.

#### Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, tratamentul cu iod radioactiv al bolilor tiroidiene benigne se poate efectua în cazuri justificate, în special după utilizarea medicamentelor antitiroidiene sau când apar reacții adverse grave la medicația antitiroidiană. Nu există dovezi privind incidența crescută a cancerului, leucemiei sau mutațiilor la om referitoare la pacienții tratați de boli tiroidiene benigne cu iod radioactiv, în ciuda utilizării extensive. În tratamentul copiilor și persoanelor tinere, trebuie, de asemenea, ținut cont de sensibilitatea mai mare a țesuturilor la acești pacienți și speranța mai mare de viață a acestui grup de vârstă. Riscurile trebuie comparate cu cele ale altor tratamente posibile. Vezi pct.4.2 și 11.

#### Pregătirea pacienților

Pacienții trebuie încurajați să crească aportul oral de lichide pentru a-și goli frecvent vezica urinară pentru a diminua iradierea acesteia, în special după doze mari, de exemplu pentru tratamentul carcinomului tiroidian. Pacienții cu probleme de eliminare a urinei din vezica urinară trebuie cateterizați vezical după administrarea de iod radioactiv cu activitate mare.

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid pentru a se asigura trecerea facilă în stomac și în partea superioară a intestinului subțire. Este recomandată utilizarea concomitentă de antagoniști H<sub>2</sub> sau inhibitori ai pompei de protoni pentru a evita posibile reacții gastro-intestinale. În caz de vomă, trebuie ținut seama de riscul de contaminare.

#### Atenționări specifice

Expunerea la radiații a glandelor salivare trebuie diminuată prin stimularea salivăției cu substanțe acide. Alte măsuri de protecție farmacologică pot fi folosite adițional.

O dietă săracă în iod înaintea tratamentului va mări absorbția în țesutul tiroidian funcțional.

Tratamentul de substituție tiroidiană trebuie oprit înaintea administrării de iod radioactiv pentru carcinomul tiroidian pentru a asigura o absorbție adecvată. Se recomandă întreruperea tratamentului pentru o perioadă de 14 zile pentru triiodotironină și 4-5 săptămâni pentru tiroxină. Administrarea acestor

medicamente trebuie reinițiată după două zile de la tratament. Similar pentru carbimazol și propiltiouracil administrarea trebuie întreruptă cu 5 zile înaintea tratamentului pentru hipertiroidism și reluată administrarea la câteva zile după finalizarea tratamentului.

Tratamentul cu iod radioactiv în boala Graves trebuie efectuat în asociere cu corticosteroizi când este prezentă oftalmopatia endocrină.

Pacienți care urmează terapie pentru glanda tiroidă trebuie să fie reexaminați la intervale de timp adecvate. La pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la gelatină și/sau metaboliții săi, utilizarea soluției de iodură de sodiu [<sup>131</sup>I] este preferată tratamentului cu capsule cu iod radioactiv.

Acest medicament conține 5,7 mg sodiu per mililitru. A se lua în considerare de pacienți cu o dietă cu restricție de sodiu.

Precauțiile pentru protecția mediului sunt prezentate la pct. 6.6.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Multe substanțe farmacologic active sunt cunoscute că interacționează cu iodul radioactiv. Aceasta se poate realiza prin numeroase mecanisme care pot afecta legarea de proteine, farmacocinetica sau care pot influența efectele dinamice ale iodului marcat. În consecință, trebuie avut în vedere că absorbția la nivelul tiroidei poate fi scăzută. Astfel este necesar să se întocmească un istoric complet al aportului de medicamente și să se asigure dacă vreunul din medicamente trebuie întrerupt înaintea administrării de iodură de sodiu I-131.

De exemplu, tratamentul cu următoarele substanțe trebuie întrerupt:

Substanțe active	Perioada de întrerupere înaintea administrării de I-131
Agenți antitiroidieni (de exemplu carbimazol, metimazol, propiluracil), perclorat	Oprire cu o săptămână înaintea începerii tratamentului până la câteva zile după
Salicilați, steroizi, nitroprusidat de sodiu, sulfobromoftaleină sodică, anticoagulante, antihistamine, antiparazitare, peniciline, sulfonamide, tolbutamidă, tiopentonă	1 săptămână
Fenilbutazonă	1 - 2 săptămâni
Expectorante și vitamine ce conțin iod	aproximativ 2 săptămâni
Medicamente hormonale tiroidiene	Triiodotironină 14 zile Tiroxină 4-5 săptămâni
Amiodaronă*, benzodiazepine, litiu	aproximativ 4 săptămâni
Medicamente pentru uz topic ce conțin iod	1 - 9 luni
Substanțe de contrast care conțin iod	până la 1 an

\* În cazul amiodaronei, este posibilă o absorbție redusă în glanda tiroidă timp de mai multe luni datorată timpului de înjumătățire crescut al acestui medicament.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Femei în perioada fertilă

Când se intenționează administrarea unui medicament radiofarmaceutic unei femei în perioada fertilă este foarte important să se determine dacă femeia este sau nu gravidă. Oricare femeie care prezintă absența unei menstrue trebuie considerată ca fiind gravidă până la proba contrarie. Dacă sunt dubii referitoare la existența sarcinii (absența unei menstrue sau dacă ciclul este neregulat etc), trebuie oferite pacientei alternative care nu folosesc radiația ionizantă (dacă sunt disponibile). Femeile care au fost tratate cu iodură de sodiu I-131 trebuie să fie sfătuite să NU rămână gravide timp de 6 până la 12 luni după tratament.

### Contracepția la bărbați și femei

Femeile sunt sfătuite să folosească contracepția pentru o perioadă de 6 -12 luni, iar bărbații nu trebuie să conceapă un copil timp de 6 luni după tratamentul cu iod radioactiv, pentru a permite înlocuirea spermei iradiate cu spermă neiradiată.

### Sarcina

Iodura de sodiu I-131 este contraindicată în timpul sarcinii sau suspiciunii de sarcină sau când sarcina nu a fost exclusă, datorită faptului că iodura de sodiu I-131 străbate bariera placentară și poate cauza la făt hipotiroidism sever și posibil ireversibil (doza absorbită de uter pentru acest medicament este probabil în intervalul 11-511 mGy, iar iodul se concentrează în cantitate crescută în glanda tiroidă a fătului în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină) (vezi pct. 4.3).

Dacă în timpul sarcinii s-a diagnosticat un carcinom tiroidian, tratamentul cu iod radioactiv trebuie amânat până după terminarea sarcinii.

### Alăptarea

Înainte de administrarea unui produs radioactiv unei mame care alăptează, trebuie evaluat dacă investigația poate fi amânată până la întreruperea alăptării și, de asemenea, dacă s-a ales cel mai potrivit radiofarmaceutic, având în vedere posibilitatea excreției substanței radioactive în laptele matern. Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea trebuie să fie întreruptă definitiv după administrarea de iodură de sodiu I-131.

## 4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

MONIYOT-131 soluție orală nu are influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse raportate este dată de literatura de specialitate. Profilul de siguranță al iodurii de sodiu I-131 diferă mult în funcție de dozele administrate, iar acestea depind de tipul tratamentului (de exemplu tratamentul bolilor benigne sau maligne). Mai mult, profilul de siguranță depinde de mărimea dozelor cumulate administrate și de intervalul la care acestea sunt administrate. De aceea reacțiile adverse raportate sunt grupate după frecvența cu care apar în timpul tratamentului bolilor benigne sau maligne. Cele mai frecvente reacții adverse care apar sunt: hipotiroidism, hipertiroidism tranzitoriu, disfuncții ale glandelor salivare și lacrimale și efecte locale ale radiațiilor. În tratamentul cancerului, mai pot apărea frecvent reacții adverse gastro-intestinale și supresia măduvei osoase.

Tabelul de mai jos include reacțiile adverse raportate în funcție de sisteme și organe. Simptomele, care sunt mai degrabă secundare la un grup de sindroame (de exemplu Sindromul sicca) sunt însumate în paranteză sub respectivul sindrom.

Tabelul următor prezintă frecvența acestor reacții adverse, după cum urmează:

Foarte frecvente:  $\geq 1/10$   
 Fecvente:  $\geq 1/100$  la  $\leq 1/10$   
 Mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  la  $\leq 1/100$   
 Rare:  $\geq 1/10000$  la  $\leq 1/1000$   
 Foarte rare:  $\leq 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi apreciată din lipsa datelor disponibile.

#### Reacții adverse după tratamentul bolilor benigne

<b>Sisteme și organe</b>	<b>Simptome</b>	<b>Frecvența</b>
Tulburări ale sistemul imunitar	Reacții anafilactoide	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine	Hipotiroidism permanent Hipotiroidism	Foarte frecvente
	Hipertiroidism tranzitoriu	Frecvent
	Crize tireotoxice Tiroidite Hipoparatiroidism(scăderea concentrației de calciu în sânge, tetanie)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Oftalmopatie endocrină (în boala Graves)	Frecvente
	Sindrom sicca	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Paralizia corzilor vocale	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Iodo-acnee (urticarie)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Sialoadenita	Frecvente
Tulburări generale și la locul de administrare	Umflături locale	Frecvență necunoscută

#### Reacții adverse după tratamentul bolilor maligne

<b>Sisteme si organe</b>	<b>Simptome</b>	<b>Frecvență</b>
Neoplasm benign, malignizat si nespecific (inclusiv chisturi și polipi)	Leucemie	Frecvente
	Cancere solide, de exemplu de vezică, de colon, gastric	Frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	Anemie aplastică, eritropenie, insuficiență medulară osoasă	Foarte frecvente
	Leucopenie, trombocitopenie	Frecvente
	Supresie medulară osoasă severă sau permanentă	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactoide	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine	Crize tireotoxice, Hipertiroidism pasager	Rare
	Tiroidite (leucocitoze pasagere) Hipoparatiroidism (scăderea concentrație de calciu în	Cu frecvență necunoscută

	sânge, tetanie) Hipotiroidism	
Tulburări ale sistemului nervos	Parosmie	Foarte frecvente
	Edem cerebral	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Sindrom sicca (conjunctivită, ochi uscați, uscăciune nazală)	Foarte frecvente
	Obstrucția canalului nazolacrimal, lăcrimare intensificată)	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente
	Constricție la nivelul gâtului* Fibroza pulmonară Insuficiență respiratorie, obstrucția căilor respiratorii, pneumonie, traheită, disfuncția corzilor vocale (paralizia corzilor vocale, disfonie, răgușeală) Dureri orofaringiene, stridor	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului gastro-intestinal	Sialoadenită (gură uscată, dureri ale glandelor salivare, mărirea glandelor salivare, carii dentare, pierderea dinților), sindromul stării de rău post-radiație, greață, ageuzie, anomie, disgeuzie, scăderea apetitului	Foarte frecvente
	Vomă	Frecvente
	Gastrită, disfagie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistită de radiație	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Insuficiență ovariană	Foarte frecventă
	Azoospermie, oligospermie, scăderea fertilității masculine, tulburări menstruale	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	Hipotiroidism congenital	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Boala asemănătoare gripei, dureri de cap, oboseală, dureri de gât	Foarte frecvente
	Umflături locale	Frecvente

\*în special în cazul existenței stenozei traheale

#### Descrierea amănunțită a reacțiilor adverse:

##### *Boli ale glandei tiroide și paratiroide*

Hipotiroidismul poate apărea ca o ultimă consecință a tratamentului hipertiroidismului cu iod radioactiv. Se poate manifesta săptămâni sau ani după tratament, și necesită măsurarea periodică adecvată a funcției tiroidiene și un aport adecvat de substituenți de tiroidă. Hipotiroidismul nu apare în general, mai devreme de 6-12 săptămâni după administrarea de iodură de sodiu I-131.

În tratamentul bolilor maligne hipotiroidismul este raportat frecvent ca reacție adversă, care, de altfel, își explică existența prin tiroidectomia efectuată înaintea tratamentului.

Distrușgerea foliculilor tiroidieni cauzată de expunerea la radiațiile iodurii de sodiu [<sup>131</sup>I] poate duce la exacerbarea unui hipertiroidism deja existent după 2–10 zile sau chiar la criză tireotoxică. Ocazional, un hipertiroidism autoimun se poate dezvolta după o normalizare inițială (perioada de latență 2–10 luni). La tratamente cu doze mari de iod radioactiv, pacienții pot prezenta ocazional tiroidite inflamatorii pasagere și traheite după 1-3 zile de la administrare cu o posibilă constricție traheală severă, în special acolo unde există o stenoză traheală.

În cazuri rare, un hipertiroidism temporar poate să apară și după tratamentul unui carcinom tiroidian funcțional.

Cazuri de hipoparatiroidism pasager au fost observate după tratamentul cu iod radioactiv; trebuie să fie monitorizate corespunzător și tratate cu terapie de substituție.

#### *Afecțiuni oculare*

Oftalmopatiile endocrine se pot agrava sau pot să apară noi oftalmopatii după terapia cu iod radioactiv a hipertiroidismului sau a bolii Graves.

#### *Efecte locale ale iradierii*

Disfuncționalități și paralizii ale corzilor vocale au fost raportate după administrarea de iodură de sodiu I-131. În unele cazuri nu s-a putut stabili dacă disfuncționalitatea corzilor vocale a fost cauzată de iradiere sau datorită tratamentului chirurgical.

Valori mari ale absorbției tisulare de iod radioactiv pot fi asociate cu durere locală, disconfort și edem, de exemplu în cazul tratamentului cu iod radioactiv a glandei tiroide remanente, poate apare o durere difuză și severă la nivelul țesuturilor moi din regiunea capului și gâtului.

Pneumonia și fibroza pulmonară induse de radiații au fost observate la pacienții cu metastaze pulmonare difuze ale carcinomul tiroidian bine diferențiat, datorită distrugerii țesutului metastatic. Aceasta apare în special după tratamentul cu doză mare de iod radioactiv.

În tratamentul de carcinoame tiroidiene metastazate, cu complicații SNC, posibilitatea apariției unui edem cerebral local și/sau a extinderii unui edem cerebral deja existent trebuie avută în vedere.

#### *Afecțiuni gastro-intestinale*

Valori crescute de radioactivitate pot conduce la dereglări gastro-intestinale, de obicei în primele ore sau zile de la administrare. Pentru prevenirea bolilor gastro-intestinale vezi pct.4.4.

#### *Tulburări ale glandelor salivare și lacrimale*

Sialoadenita poate apărea, cu inflamația și durerea glandelor salivare, pierderea parțială a gustului și uscăciunea gurii. Sialoadenita este în mod normal reversibilă spontan sau cu tratament antiinflamator, dar au fost ocazional descrise cazuri de ageuzie și uscăciune a gurii dependente de doză. Lipsa salivei conduce la infecții, de exemplu carii, și aceasta poate duce la pierderea dinților. Pentru prevenirea tulburărilor glandelor salivare vezi pct.4.4.

Funcționarea defectuoasă a glandelor salivare și/sau lacrimale rezultând sindromul sicca, care poate apărea cu o întârziere de câteva luni până la doi ani după radioterapie. Deși sindromul sicca este un efect pasager în majoritatea cazurilor, simptomul poate persista mai mulți ani la unii pacienți.

#### *Deprimarea funcției măduvei osoase*

Ca o consecință întârziată, poate apărea deprimarea reversibilă a funcției măduvei osoase, prezentând trombocitopenie sau eritrocitopenie izolate, care pot fi letale. Deprimarea funcției măduvei osoase este mai probabil să apară după o singură administrare sau mai mult de 5000 MBq, sau după administrări repetate în intervale mai mici de 6 luni.



### Afecțiuni maligne secundare

După doze ridicate de radiații, ca cele utilizate în tratamentul bolilor maligne ale tiroidei a fost observată o incidență crescută a leucemiei. Este, de asemenea, evidențiată o creștere a incidenței de cancer solid secundar la activități mari (mai mult de 7,4 GBq)

### Tulburări ale fertilității

După tratamentul cu iod radioactiv al carcinomului tiroidian, în funcție de doză, poate apărea o scădere a fertilității atât la femei, cât și la bărbați. În funcție de activitatea dozei, o scădere reversibilă a spermatogenezei poate fi observată la doze mai mari de 1850 MBq; efecte clinice relevante incluzând oligospermia și azoospermia și un nivel crescut al FSH seric au fost descrise după administrarea unei doze mai mari de 3700 MBq.

### Atenționări generale

Expunerea la radiații ionizante poate induce cancer și potențiale malformații congenitale. Doza radiantă rezultată în urma expunerii terapeutice poate duce la o incidență crescută a cancerului și a mutațiilor. În toate cazurile este necesar să se asigure că riscul iradierii este mai mic decât boala în sine. Doza de radiație livrată (EDE) după o doză terapeutică de iodură de sodiu I-131 este mai mare de 20 mSv.

### Copii și adolescenți

Tipurile de reacții adverse la copii și adolescenți este de așteptat să fie aceleași ca la adulți. Datorită sensibilității mai mari la radiații a țesuturilor copiilor (vezi pct.11) și a speranței de viață mai mari, frecvența și severitatea reacțiilor adverse poate fi diferită.

### Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

În eventualitatea administrării unei supradoze de radiații, doza absorbită de pacient trebuie redusă unde este posibil prin creșterea eliminării radionuclidului din corp prin micțiuni frecvente prin forțarea diurezei. În plus, trebuie recomandat blocajul glandei tiroide (de exemplu cu iodură sau perclorat de potasiu) pentru a se reduce expunerea la radiații a tiroidei, imediat ce a fost suspectată o supradoză. Pentru a reduce doza absorbită de I-131, se pot administra emetice.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte radiofarmaceutice de uz terapeutic, compuși cu iod [<sup>131</sup>I], codul ATC: V10XA01.

#### Mecanism de acțiune

Substanța activă farmacologic este iodul-131 sub formă de iodură de sodiu, care este absorbit de tiroidă. Se descompune chimic în principal la nivelul tiroidei având timp de înjumătățire crescut și astfel induce o iradiere selectivă a acestui organ.

#### Efecte farmacodinamice

În cantități mici substanța utilizată pentru diagnostic și proceduri terapeutice nu produce efectele farmacodinamice ale iodurii de sodiu (<sup>131</sup>I). Peste 90% din efectele radiației rezultă din emisiile de radiații β

care au un parcurs mediu în țesut de aproximativ 0,5 mm. Iradierea  $\beta$  va diminua, în funcție de doză, funcționarea și diviziunea celulară ducând la distrugerea celulară. Raza de acțiune scurtă și absența aproximativă a absorbției de iodură de sodiu ( $^{131}\text{I}$ ) în afara tiroidei conduce la o cantitate neglijabilă de expunere la iradiere în exteriorul glandei tiroide.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbția

După administrarea orală, iodura de sodiu I-131 este absorbită rapid din tractul gastro-intestinal superior (90% în 60 minute). Absorbția este influențată de golirea gastrică. Este crescută de hipertiroidism și diminuată de hipotiroidism.

În studiile de dizolvare a capsulelor de iodură de sodiu  $^{131}\text{I}$ , s-a arătat că dizolvarea are loc după 5 – 12 minute și că radioactivitatea a fost răspândită omogen pe mucoasa gastrică.

Studiile asupra valorilor activității serice au arătat că după o creștere rapidă, ce persistă 10 – 20 minute, se atinge echilibrul după aproximativ 40 minute. După administrarea orală a unei soluții de iodură de sodiu  $^{131}\text{I}$  echilibrul măsurat s-a dovedit a fi atins în același timp.

### Distribuția și Absorbția la nivel de organ

Farmacocinetica este asemănătoare cu cea a iodurii nemarcate. După intrarea în circulație sanguină, este distribuit în compartimentul extra tiroidian. De aici, este absorbit predominant de tiroidă care extrage aproximativ 20 % din iod într-un singur pasaj și se excretă renal. Absorbția de iodură în tiroidă atinge maximul după 24-48 ore, 50 % din valoarea maximă este atinsă după 5 ore. Absorbția este influențată de câțiva factori: vârsta pacientului, volumul tiroidei, clearance-ul renal, valorile iodurii în circulație și alte medicamente (vezi pct. 4.5). Clearance-ul iodurii la nivelul tiroidei este în mod normal 5-50 ml/minut. În cazul deficitului de iod, acesta este oricum mărit până la 100 ml/minut și în timpul hipertiroidismului până la 1000 ml/minut. În caz de supraîncărcare cu iod, poate scădea la 2-5 ml/minut. Iodura se acumulează, de asemenea, în rinichi.

Cantități mici de iodură I-131 sunt captate de glandele salivare, mucoasa gastrică și, de asemenea, pot fi localizate în laptele matern, în placentă și în plexul coroid.

Iodul captat de glanda tiroidă urmează calea bine cunoscută a metabolismului hormonilor tiroidieni, unde este integrat în compușii organici din care sunt sintetizați hormonii tiroidieni.

### Eliminarea

Excreția urinară este de 37-75%, excreția prin fecale este în jur de 10%, și un procent aproape neglijabil se excretă prin intermediul glandelor sudoripare.

Excreția urinară este caracterizată de clearance-ul renal care constituie aproximativ 3 % din fluxul renal și este relativ constantă de la o persoană la alta. Este mai scăzută în hipotiroidism și în cazul unei funcții renale afectate, și mai crescută în hipertiroidism. Excreția urinară medie la subiecții sănătoși (investigată în urină pe 24 ore) a fost 2,8 mg/kg la bărbați și 2,7 mg/kg la femei.

La pacienți eutiroidieni cu funcție renală normală, 50 – 75 % din doza administrată este excretată prin urină în 48 ore.

### Timpul de înjumătățire

Timpul de înjumătățire efectiv al iodului radioactiv în plasmă este de 12 ore pe când cel al iodului radioactiv absorbit de glanda tiroidă este de aproape 6 zile. Astfel după administrarea de iodură de sodiu I-131 aproximativ 40% din doză are un timp de înjumătățire efectiv de 0,4 zile și restul de 60% în 8 zile.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datorită cantităților mici de substanță administrată în comparație cu cantitatea de iod absorbită din alimentația normală (40-500 micrograme/zi) nu s-a observat și nu se așteaptă apariția unei toxicități acute. Nu sunt disponibile date de toxicitate ale dozelor repetate de iodură de sodiu și nici efectele acestora asupra reproducerii la animale sau asupra potențialului mutagen sau carcinogen.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Tiosulfat de sodiu  
Carbonat de sodiu decahidrat  
Hidrogenocarbonat de sodiu  
Acid clorhidric soluție 1M (pentru ajustarea pH-ului)  
Hidroxid de sodiu soluție 1 M (pentru ajustarea pH-ului)  
Apă pentru preparate injectabile.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se cunosc.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Perioada de valabilitate a soluției MONIYOT-131 T este 30 zile de la data de fabricație tipărită pe etichetă.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, conform reglementărilor naționale privind materialele radioactive.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

MONIYOT-131 soluție orală este condiționat în anede sticlă tip I, capacitate 10 ml, închis cu dop de cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă de aluminiu (flip-off), care conține 5 ml sau 10 ml soluție. Medicamentul este prezentat într-un container din plumb. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

#### Atenționări generale

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie recepționate, utilizate și administrate numai de către personal calificat, doar în spații clinice special destinate acestui scop. Recepționarea, depozitarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestor medicamente sunt subiectul reglementărilor și/sau licențelor corespunzătoare ale organelor competente locale.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie preparate de utilizator în așa fel încât să îndeplinească atât criteriile de siguranță radioactivă, cât și cerințele privind calitatea farmaceutică.

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice prezintă risc și pentru alte persoane prin radiații externe sau contaminare prin vomă sau urină împrăștiată. De asemenea măsurile de protecție împotriva radiațiilor prevăzute în reglementările naționale trebuie avute în vedere.

Acest medicament este de natură să conducă la o doză relativ ridicată de radiații la cei mai mulți pacienți (vezi pct. 4.8 și 11). Administrarea de iod radioactiv în doze mari poate duce la pericol semnificativ asupra mediului. Acest lucru poate fi de interes pentru familia din imediata apropiere, a acelor persoane care au primit tratament sau a publicului larg, în funcție de nivelul de activitate administrat.

Trebuie luate măsuri corespunzătoare în ceea ce privește activitatea substanței eliminate de către pacienți, pentru a evita orice contaminare.

Când se deschide containerul personalul trebuie să se asigure că radioactivitatea eliberată este înregistrată pe monitor. Această activitate este dată de Xe-131m care se formează din dezintegrarea a 1,17% din I-131. Deși vizibilă pe monitor această doză nu prezintă un risc relevant pentru personal.

Rata dozei efective prin inhalare de Xe-131m format este 0,1% din rata dozei la 1 m de o capsulă ecranată cu plumb.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Monrol Europe S.R.L  
Pantelimon, str. Grădinarilor, nr. 1,  
Ilfov  
România

## **8 NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8895/2016/01 – flacon cu 5 ml soluție orală pentru uz terapeutic  
8895/2016/02 – flacon cu 10 ml soluție orală pentru uz terapeutic

## **9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2016

## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2020

## **11 DOZIMETRIE**

Tabelele cu dozimetria radiațiilor a fost raportată în publicațiile ICRP Nr. 53. Modelul ICRP se referă la administrarea intravenoasă. Deoarece absorbția radioiodurii este rapidă și completă, acest model este aplicabil, în administrarea orală, dar există o doză de radiație suplimentară în peretele stomacului datorată excreției gastrice și salivare. Presupunând că timpul mediu de retenție în stomac este de 0,5 ore, doza absorbită în peretele stomacului crește cu aproximativ 30% pentru [<sup>131</sup>I].

Doza de radiație în organele specifice, care nu sunt organe țintă ale tratamentului, poate fi influențată semnificativ de schimbările fiziopatologice induse de boală.

Ca o parte a analizei risc/beneficiu este recomandat ca EDE (echivalentul dozei eficace) și dozele de radiații individuale la nivelul organelor țintă trebuie să fie calculate înaintea administrării. Doza va fi apoi ajustată în concordanță cu masa tiroidei, timpul biologic de înjumătățire și factorul de “reciclare” care ține cont de starea fiziologică a pacientului (incluzând dezintegrarea iodului) și stadiul patologiei.

Expunerea la radiații afectează în special tiroida. Expunerea la radiații a altor organe este, de obicei, numai de ordinul a câtorva miimi din cea a tiroidei. Aceasta depinde de asemenea de furnizarea de iodură stabilă prin hrană (captarea de iodură radioactivă crește cu peste 90 % în zonele cu deficit de iod și scade până la 5% în zonele bogate în iod).

Mai mult, depinde de funcționarea tiroidei (eutiroidism, hipotiroidism și hipertiroidism) și dacă există un țesut care stochează iodul în corp (de exemplu: după tiroidectomie, prezența iodului acumulat în metastaze) sau dacă funcția tiroidiană era blocată. Astfel expunerea la radiații a tuturor celorlalte organe este mai mare sau mai mică, în funcție de nivelul de iod acumulat în tiroidă.

## IODURĂ

Expunerea la radiații: Tiroidă blocată, captare 0%

<sup>131</sup>I 8,02 zile

Doza absorbită per unitate de activitate administrată (mGy/MBq)

Organ	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an
Glande suprarenale	0,037	0,042	0,067	0,110	0,200
*Peretele vezicii urinare	0,610	0,750	1,100	1,800	3,400
Suprafețe osoase	0,032	0,038	0,061	0,097	0 190
Sâni	0,033	0,033	0,052	0,085	0,170
Tractul gastro-intestinal					
Peretele stomacal	0,034	0,040	0,064	0,100	0,190
*Intestinul subțire	0,038	0,047	0,075	0,120	0,220
*Peretele intestinului gros proximal	0,037	0,045	0,070	0,120	0,210
*Peretele intestinului gros distal	0,043	0,052	0,082	0,130	0,230
*Rinichi	0,065	0,080	0,120	0,170	0,310
Ficat	0,033	0,040	0,065	0,100	0,200
Plămâni	0,031	0,038	0,060	0,096	0,190
Ovare	0,042	0,054	0,084	0,130	0,240
Pancreas	0,035	0,043	0,069	0,110	0,210
Măduvă hematogenă	0,035	0,042	0,065	0,100	0,190
Splină	0,034	0,040	0,065	0,100	0,200
Testicule	0,037	0,045	0,075	0,120	0,230
Glanda tiroidă	0,029	0,038	0,063	0,100	0,200
Uter	0,054	0,067	0,110	0,170	0,300
Alte țesuturi	0,032	0,039	0,062	0,100	0,190
<b>Echivalentul dozei eficace (mSv/MBq)</b>	<b>0,072</b>	<b>0,088</b>	<b>0,140</b>	<b>0,210</b>	<b>0,400</b>

Peretele vezicii urinare contribuie la 50,8% din echivalentul dozei eficace.

### Blocaj incomplet

Echivalentul dozei eficace (mSv/MBq) în cazul unei captări reduse în tiroidă:

Captare 0,5%	0,300	0,450	0,690	1,500	2,800
Captare 1%	0,520	0,810	1,200	2,700	5,300
Captare 2%	0,970	1,500	2,400	5,300	10,000

Captare tiroidiană 15%

Organ	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an
Glande suprarenale	0,036	0,043	0,071	0,110	0,220
*Peretele vezicii urinare	0,520	0,640	0,980	1,500	2,900
Suprafețe osoase	0,047	0,067	0,094	0,140	0,240
Sâni	0,043	0,043	0,081	0,130	0,250
Tractul gastro-intestinal					
*Peretele stomacal	0,460	0,580	0,840	1,500	2,900
*Intestinul subțire	0,280	0,350	0,620	1,000	2,000
*Peretele intestinului gros proximal	0,059	0,065	0,100	0,160	0,280
*Peretele intestinului gros distal	0,042	0,053	0,082	0,130	0,230
*Rinichi	0,060	0,075	0,110	0,170	0,290
Ficat	0,032	0,041	0,068	0,110	0,220
Plămâni	0,053	0,071	0,120	0,190	0,330
Ovare	0,043	0,059	0,092	0,140	0,260
Pancreas	0,052	0,062	0,100	0,150	0,270
Măduvă hematogenă	0,054	0,074	0,099	0,140	0,240
Splină	0,042	0,051	0,081	0,120	0,230
Testicule	0,027	0,035	0,058	0,094	0,180
Glanda tiroidă	210,000	340,000	510,000	1100,000	2000,000
Uter	0,054	0,068	0,110	0,170	0,310
Alte țesuturi	0,065	0,089	0,140	0,220	0,400
<b>Echivalentul dozei eficiente (mSv/MBq)</b>	<b>6,600</b>	<b>10,000</b>	<b>15,000</b>	<b>34,000</b>	<b>62,000</b>

Captare tiroidiană 35%

Organ	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an
Glande suprarenale	0,042	0,050	0,087	0,140	0,280
*Peretele vezicii urinare	0,400	0,500	0,760	1,200	2,300
Suprafețe osoase	0,076	0,120	0,160	0,230	0,350
Sâni	0,067	0,066	0,130	0,220	0,400
Tractul gastro-intestinal					
*Peretele stomacal	0,460	0,590	0,850	1,500	3,000
*Intestinul subțire	0,280	0,350	0,620	1,000	2,000
*Peretele intestinului gros proximal	0,058	0,065	0,100	0,170	0,300
*Peretele intestinului gros distal	0,040	0,051	0,080	0,130	0,240
*Rinichi	0,056	0,072	0,110	0,170	0,290
Ficat	0,037	0,049	0,082	0,140	0,270
Plămâni	0,090	0,120	0,210	0,330	0,560
Ovare	0,042	0,057	0,090	0,140	0,270

Pancreas	0,054	0,069	0,110	0,180	0,320
Măduvăhematogenă	0,086	0,120	0,160	0,220	0,350
Splină	0,046	0,059	0,096	0,150	0,280
Testicule	0,026	0,032	0,054	0,089	0,180
Glanda tiroidă	500,000	790,000	1200,000	2600,000	4700,000
Uter	0,050	0,063	0,100	0,160	0,300
Alte țesuturi	0,110	0,160	0,260	0,410	0,710
<b>Echivalentul dozei eficiente (mSv/MBq)</b>	<b>15,000</b>	<b>24,000</b>	<b>36,000</b>	<b>78,000</b>	<b>140,000</b>

Captare tiroidiană 55%

Organ	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an
Glande suprarenale	0,049	0,058	0,110	0,170	0,340
*Peretele vezicii urinare	0,290	0,360	0,540	0,850	1,600
Suprafețe osoase	0,110	0,170	0,220	0,320	0,480
Sâni	0,091	0,089	0,190	0,310	0,560
Tractul gastro-intestinal					
*Peretele stomacal	0,460	0,590	0,860	1,500	3,000
*Intestinul subțire	0,280	0,350	0,620	1,000	2,000
*Peretele intestinului gros proximal	0,058	0,067	0,110	0,180	0,320
*Peretele intestinului gros distal	0,039	0,049	0,078	0,130	0,240
*Rinichi	0,051	0,068	0,100	0,170	0,290
Ficat	0,043	0,058	0,097	0,170	0,330
Plămâni	0,130	0,180	0,300	0,480	0,800
Ovare	0,041	0,056	0,090	0,150	0,270
Pancreas	0,058	0,076	0,130	0,210	0,380
Măduvă hematogenă	0,120	0,180	0,220	0,290	0,460
Splină	0,051	0,068	0,110	0,170	0,330
Testicule	0,026	0,031	0,052	0,087	0,170
Glanda tiroidă	790,000	1200,000	1900,000	4100,000	7400,000
Uter	0,046	0,060	0,099	0,160	0,300
Alte țesuturi	0,160	0,240	0,370	0,590	1,000
<b>Echivalentul dozei eficiente (mSv/MBq)</b>	<b>24,000</b>	<b>37,000</b>	<b>56,000</b>	<b>120,000</b>	<b>220,000</b>

## 12 INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Ca orice medicament, dacă integritatea flaconului este compromisă, oricând în timpul preparării, medicamentul nu va fi folosit.

I-131 Soluție orală pentru terapie este gata pentru administrarea orală. Luați măsuri pentru a micșora expunerea la radiații prin apărători adecvate. Trebuie purtate mănuși impermeabile în timpul manevrării medicamentelor radiofarmaceutice.

Soluția trebuie inspectată vizual pentru observarea eventualelor particule sau colorații. Soluția nu va fi folosită dacă se observă particule sau soluția este colorată. În orice caz este cunoscut că sticla tinde să se închidă la culoare în prezența unei radioactivități crescute.

Pentru prepararea dozei necesare pacientului, folosind datele de calibrare și concentrația radioactivă de pe eticheta medicamentului se calculează volumul necesar pentru doză.

Folosind o seringă protejată, scoateți volumul necesar din flacon și îl transferați într-un recipient pentru administrare. Doza pentru pacient trebuie măsurată cu un calibrator înainte de administrare.