

HENETIX[®]

iobitridol

Fluidez
no **contraste**



Guerbet | 
Contrast for Life

Combinação otimizada para performance

HENETIX®

iobitridol

⇒ Combinação otimizada de 4 características que estão inter-relacionadas e não podem ser maximizadas independentemente¹

Concentração otimizada

A opção de 2 concentrações:

■ 300 e 350

⇒ Para uso em um amplo universo de indicações²

Baixa osmolalidade

HENETIX® é um meio de contraste de baixa osmolalidade

■ 695 e 915 mOsm/kg H₂O (para HENETIX® 300 e 350)

⇒ < 1.000 para menor toxicidade³



Viscosidade moderada

Baixo nível de viscosidade

■ 6 e 10 mPa.s a 37° C (para HENETIX® 300 e 350)

⇒ Para mais fácil injeção³

Alta hidrofília

HENETIX® possui altíssima hidrofília estabilizada por natureza

■ 6 radicais de hidroxila (OH) distribuídos simetricamente e 2 anéis benzênicos para uma molécula mais rígida⁴

⇒ Para mínima quimiotoxicidade^{1,5}



A combinação otimizada resulta em:

- ⊗ Eficácia diagnóstica e quantidade total de iodo necessária⁶
- ⊗ Hidrofília e menor interação com os sistemas corporais¹
- ⊗ Tolerabilidade⁶

¹ Violon D. Stabilization of the hydrophilic sphere of non ionic monomers: are all protected in a similar way? Br J Radiol 2001(74):1097-102.

² Summary of Product Characteristics of Xenetix®.

³ Kern MJ et al. Effect of viscosity and iodine concentration of nonionic radiographic contrast media on coronary arteriography in patients. Am Heart J 1992;123:160-5.

⁴ Meyer D et al. Stabilization of the hydrophilic sphere of iobitridol, an iodinated contrast agent, as revealed by experimental and computational investigations. Pharm Res 1995;12:1583-91.

⁵ Prangé T et al. Study of the complex between the contrast agent Iobitridol (Xenetix) and Elastase (PPE): a model for hydrophobic site protection in drug-protein interactions. Pharm Res 1997;14(12):1713-7.

⁶ Maurer 2010. Safety and tolerability of iobitridol in general and in patients with risk factors: Results in more than 160 000 patients.

Uma escolha natural

A concentração de iodo influencia o diagnóstico?

⇒ Metodologia

Estudo clínico de não inferioridade, randomizado, duplo-cego, multicêntrico

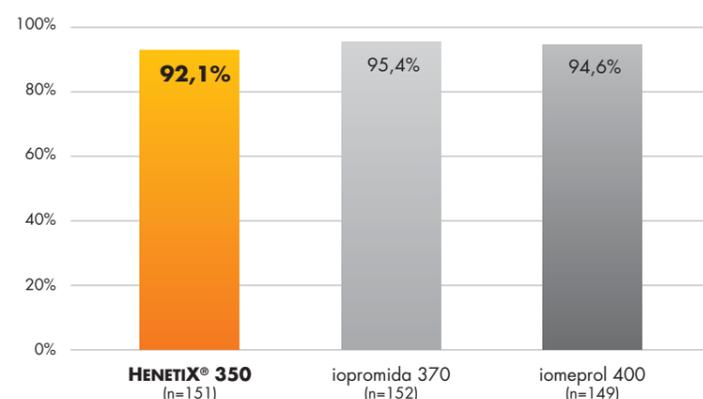
- Realizado em 23 centros de 5 países
- Foram incluídos 468 pacientes clinicamente indicados para angiotomografia computadorizada (58% do sexo masculino, com idade média de 57,8 ± 12,4 anos)
- Randomizado numa proporção de 1: 1: 1 para injeção de **HENETIX[®] 350**, iopromida 370 ou iomeprol 400

⇒ Resultados Primários

Pacientes com exame de tomografia computadorizada totalmente válida

- A taxa de pacientes com tomografia computadorizada totalmente válida foi semelhante nos 3 grupos
- Foi demonstrada a não inferioridade de **HENETIX[®] 350** em relação ao melhor das outras duas comparações, iopromida 370 IC 95% [-8,8%; 2,1%]

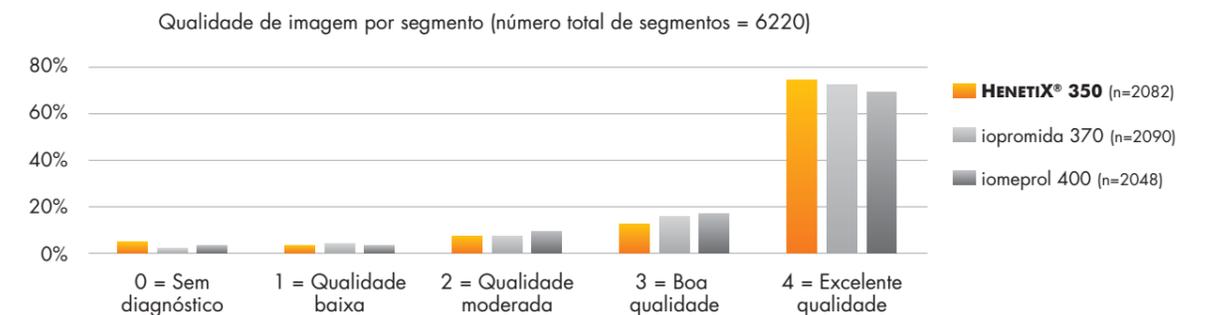
Taxa de pacientes com tomografia computadorizada totalmente válida



⇒ Resultados Secundários

Qualidade de imagem equivalente com menor teor de iodo

- Não inferioridade de **HENETIX[®] 350** para qualidade de imagem por segmento ($p > 0,05$)
- **HENETIX[®] 350** oferece excelente qualidade de imagem para identificar ou excluir estenoses de artérias coronarianas em todos os segmentos coronários



⇒ Excelente perfil de segurança

- **HENETIX[®] 350** foi associado a menor incidência de efeitos adversos relatados (2 pacientes)
- Não houve relato de nenhum efeito adverso grave ou moderado após injeção de contraste **HENETIX[®] 350**



⇒ Conclusão

HENETIX[®] 350 demonstrou não ser inferior à média dos contrastes com as maiores concentrações de iodo (iopromida 370 e iomeprol 400) em termos de qualidade de imagem para avaliação de estenose coronariana.

HENETIX[®] 350, um meio de contraste com baixa osmolalidade, permite melhorar a qualidade da imagem, minimizando a quantidade de iodo injetado e o risco potencial de reações adversas, uma vez que possui excelente perfil de segurança.

Os pacientes podem se beneficiar do desenvolvimento da tecnologia que possibilita uma melhora da qualidade da imagem com concentrações mais baixas de iodo, como acontece com **HENETIX[®] 350**.

Achenbach, S., Paul, J.F., Laurent, F. et al. Eur Radiol (2016). doi:10.1007/s00330-016-4437-9. Comparative assessment of image quality for coronary CT angiography with iobitridol and two contrast agents with higher iodine concentrations: iopromide and iomeprol. A multicenter randomized double-blind trial.

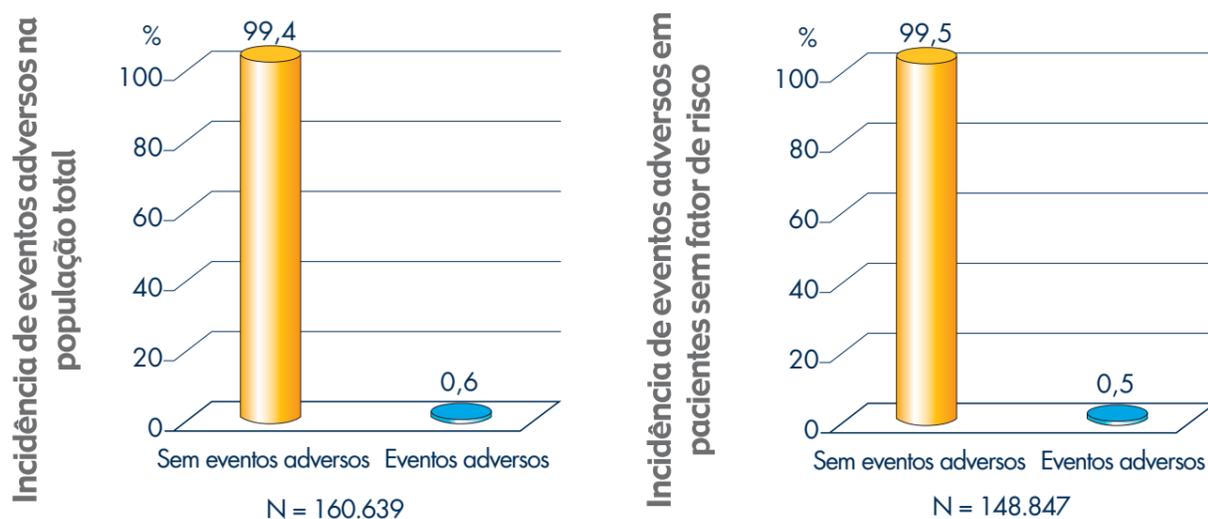
HENETIX®: um ótimo equilíbrio entre eficácia diagnóstica e segurança

Metodologia

- 555 centros alemães
- 160.639 pacientes foram incluídos entre janeiro de 2002 e dezembro de 2008
- 62.735 pacientes receberam **HENETIX®** para exames de TC e 97.904 pacientes, para urografia
- Masculino/feminino (%): 55,1/43,6
- Média de idade (anos): 58,6 (mín – máx: 5 – 97)

Excelente perfil de segurança com HENETIX®

Eventos adversos foram observados em somente 0,6% da população total



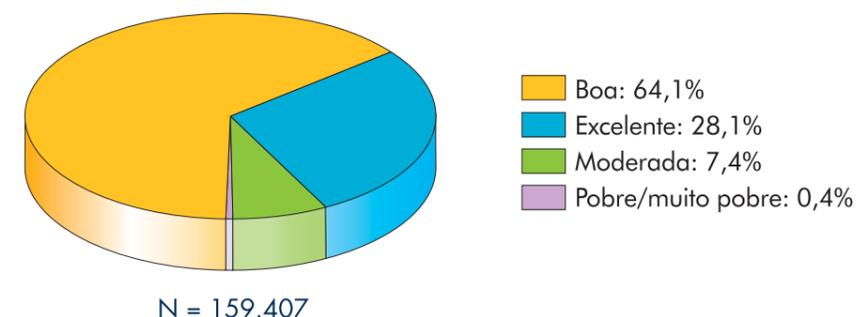
- A incidência de eventos adversos é similar entre **HENETIX® 300** (0,6%) e **HENETIX® 350** (0,5%)
- Os eventos adversos mais comuns incluem náusea (0,20%), urticária (0,08%), vômito (0,06%) e prurido (0,05%)

Excelente qualidade de imagem

Qualidade de imagem foi classificada como boa ou excelente em 92,2% dos exames

- Qualidade de imagem foi classificada como boa/excelente em 97,8% dos exames com **HENETIX® 350** vs. 91,6% com **HENETIX® 300**, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$)

Qualidade global de imagem



Conclusão

Este estudo pós-marketing multicêntrico, incluindo mais de 160 mil exames na população em geral e em pacientes com fator de risco, confirma que **HENETIX® 300 e 350** oferecem:

- Excelente perfil de segurança e tolerabilidade
- Alta eficácia diagnóstica

Para exames de TC e urografia, a qualidade de imagem foi estatisticamente melhor quando injetado **HENETIX® 350** vs. **HENETIX® 300** ($p < 0,001$), sem nenhum aumento na ocorrência de eventos adversos.

Maurer M, et al. Safety and tolerability of iobitridol in general and in patients with risk factors: Results in more than 160 000 patients. Eur J Radiol 2011; 80: 357-362.

HENETIX®

iobitridol

Uma escolha natural



Combinação otimizada entre **Hidrofilia, Osmolalidade, Viscosidade e Concentração de Iodo para:**

- Eficácia comprovada¹
- Controle da dose total de iodo²
- Segurança amplamente comprovada¹

HENETIX® 300 e 350

Angiografia periférica, angiografia cerebral e tomografia computadorizada

HenetiX® 300
Caixa com 25 frascos-ampola de 50 mL; caixa com 10 frascos-ampola de 100 mL; e caixa com 1 frasco de 500 mL.

HenetiX® 350
Caixa com 25 frascos-ampola de 50 mL; caixa com 10 frascos-ampola de 100 mL; e caixa com 1 frasco de 500 mL.

HenetiX® 300/500 mL e HenetiX® 350/500 mL para uso com sistema multipaciente



USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Meio de contraste iodado de baixa osmolalidade, não iônico, solução injetável.

HENETIX 300®

COMPOSIÇÃO:

Iobitridol	65,8100 g
Edetato dissódico de cálcio di-hidratado ...	0,0100 g
Cloridrato de Trometamol	0,2680 g
Trometamol	0,0364 g
Água para injetáveis.....	qsp 100 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

Teor em iodo.....	300 mg/mL
Concentração princípio ativo	65,81%
Osmolalidade	695 mOsm/Kg água
Viscosidade	6,0 cP

HENETIX 350®

COMPOSIÇÃO:

Iobitridol	76,7800 g
Edetato dissódico de cálcio di-hidratado ...	0,0100 g
Cloridrato de Trometamol	0,2680 g
Trometamol	0,0364 g
Água para injetáveis.....	qsp 100 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS:

Teor em iodo	350 mg/mL
Concentração princípio ativo	76,78%
Osmolalidade	915 mOsm/Kg água
Viscosidade	10,0 cP

1. Maurer M, et al. Safety and tolerability of iobitridol in general and in patients with risk factors: Results in more than 160.000 patients. Eur J Radiol 2011; 80: 357-362. 2. Achenbach, S., Paul, J.F., Laurent, F. et al. Eur Radiol (2016). doi:10.1007/s00330-016-4437-9. Comparative assessment of image quality for coronary CT angiography with iobitridol and two contrast agents with higher iodine concentrations: iopromide and iomeprol. A multicenter randomized double-blind trial.

HENETIX® - INDICAÇÕES: Urografia intravenosa, tomografia computadorizada, angiografia digital por via intravenosa, angiografias periférica e cerebral, angiocardiografia. **CONTRAINDICAÇÃO:** Histórico de uma reação maior imediata ou reação cutânea tardia a uma injeção de HenetiX®, tireotoxicose manifesta. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Diuréticos; devido ao risco de desidratação, é necessário priorizar a hidratação hidroeletrólítica para limitar o risco de insuficiência renal aguda; metformina: a exploração radiológica em diabéticos pode levar a insuficiência renal funcional produzindo acidose láctica. Interleucina II: um tratamento anterior pela interleucina II (via intravenosa) aumenta o risco de reações aos meios de contraste, erupção cutânea ou mais raramente hipotensão, oligúria e insuficiência renal. Radiofármacos: meios de contraste iodados causam distúrbios na captação da radioatividade do iodo pela tireoide por diversas semanas, que podem resultar em absorção prejudicada na cintilografia tireoidiana e podem reduzir a eficácia do tratamento com o iodo-131. **REAÇÕES ADVERSAS:** Os efeitos indesejáveis relacionados com a utilização de HenetiX® são geralmente leves a moderados e quase sempre transitórios. As reações adversas mais frequentemente relatadas durante a administração de HenetiX® são sensação de calor, dor e edema no local da injeção. Reações imediatas podem ocorrer incluindo reações cutâneas, distúrbios respiratórios e / ou cardiovasculares. Podem ser os primeiros sinais de choque e raramente podem ser fatais. **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES:** Durante a realização do exame é conveniente manter a vigilância médica e acesso venoso permanente. Agentes de contraste iodados podem induzir uma alteração transitória da função renal ou piorar uma insuficiência renal preexistente. Prevenir acidose láctica em pacientes diabéticos tratados com metformina, através da monitorização dos níveis séricos de creatinina. **POSOLOGIA:** As doses devem ser adaptadas ao exame e as regiões a serem opacificadas, bem como ao peso corporal e a função renal do indivíduo, especialmente em crianças. M.S.: 1.4980.0003 - Farmacêutico responsável: Fabio Bussinger - CRF-RJ 9.277.

CONTRAINDICAÇÃO: Hipersensibilidade ao iobitridol ou qualquer um dos excipientes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Associações que necessitam precauções: betabloqueadores, substâncias vasoativas, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina, pois podem reduzir as reações cardiovasculares de compensação.

Uso Restrito a Hospitais e Clínicas

Guerbet |

Rua André Rocha, 3000 Jacarepaguá Rio de Janeiro RJ Brasil 22710-561
www.guerbet.com.br



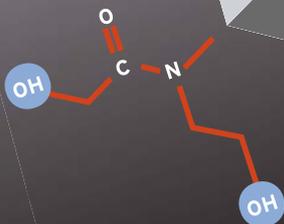
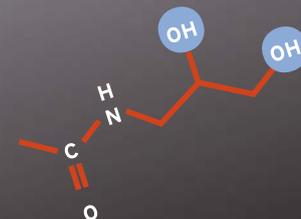
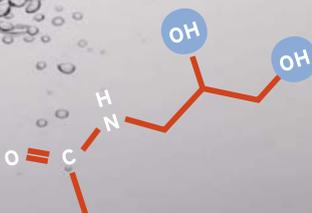
Relacionamento com o Cliente
5521 2444 9999
08000 261290



OptiRAY[®]

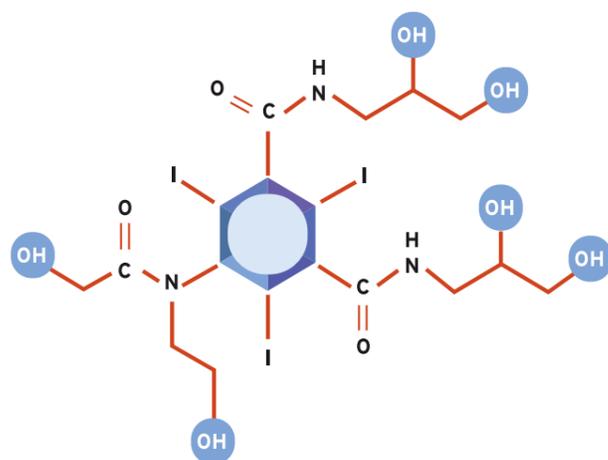
ioversol

**Intensificando a qualidade da imagem,
o conforto do paciente e a confiança médica^{1, 2, 3}**



➔ O meio de contraste de raios-X de fácil utilização

- ▶ OptiRay® (ioversol) é um meio de contraste à base de iodo, não iônico, com baixa osmolalidade e baixa viscosidade
- ▶ O OptiRay® (ioversol) é biologicamente inerte¹ quando administrado para diagnóstico de órgãos ou tecidos em radiografia e tomografia computadorizada (TC)
- ▶ Mais de 212,3 milhões de doses de OptiRay® (em todas as concentrações combinadas) foram vendidas desde 1989



Molécula de OptiRay® (ioversol)

➔ Estrutura Molecular

- ▶ 6 grupos hidroxilas (-OH) uniformemente distribuídos ao redor do anel benzênico
- ▶ Nenhum grupo metil (CH₃)^{1,2,4}

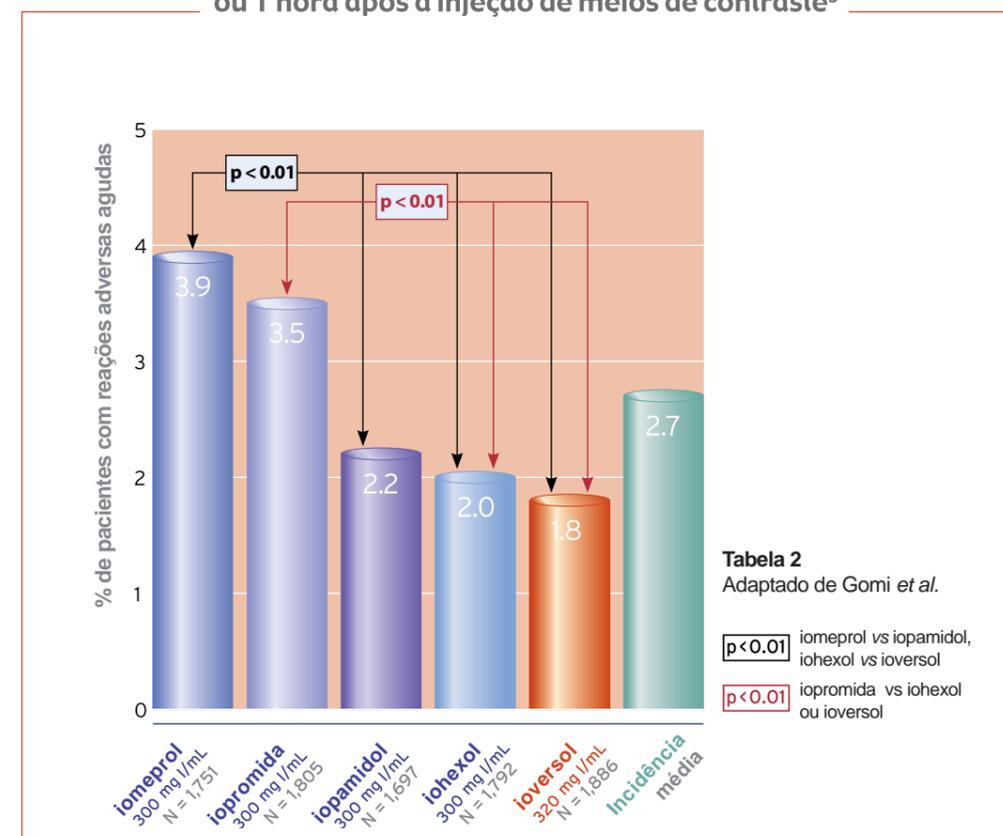
➔ Hidrofilicidade

- ▶ OptiRay® com 6 grupos hidroxilas e nenhum grupo metil é um meio de contraste para raio-X, não iônico, com alta hidrofília e baixa osmolalidade
- ▶ Os meios de contraste (MC) devem possuir alta natureza hidrofílica para que haja uma **quimiotoxicidade mínima**¹, e apresentar baixas características hidrofóbicas para **reduzir** as interações (MC) com **as estruturas lipofílicas**, como proteínas, lipoproteínas, enzimas e membranas celulares⁴

➔ Boa tolerabilidade

- ▶ Em 2009, o Dr. Tatsuya Gomi, do Hospital Ohashi, da Universidade Toho, publicou sua pesquisa comparando diferenças nas reações adversas agudas entre cinco meios de contraste à base de iodo não iônicos com baixa osmolalidade³
- ▶ O estudo demonstrou que o OptiRay® foi um dos meios de contraste com menor incidência de reações adversas agudas³

Incidência de reações adversas agudas ocorridas durante ou 1 hora após a injeção de meios de contraste³



- ▶ Em procedimentos de ventriculografia e arteriografia coronariana, Hirshfeld *et al.*⁵ e McGaughey *et al.*⁶ demonstraram em seus respectivos ensaios clínicos que o OptiRay® não induz qualquer alteração significativa no eletrocardiograma ou distúrbio hemodinâmico

➔ Otimizando a eficácia⁶

OptiRAY®	Indicações de uso de OptiRAY®
OptiRAY® 350	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indicado em adultos para arteriografia periférica, coronária e ventriculografia esquerda. ■ Indicado para imagens de tomografia computadorizada de crânio e corpo, urografia excretora intravenosa, angiografia intravenosa digital por subtração e venografia. ■ Indicado em crianças para angiocardiografia.
OptiRAY® 320	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indicado em adultos para exames de angiografia do sistema cardiovascular. A utilização inclui arteriografia cerebral, coronariana, periférica, visceral e renal, venografia, aortografia e ventriculografia esquerda. ■ Indicado para tomografia computadorizada de crânio e corpo, e urografia excretora intravenosa. ■ Indicado em crianças para angiocardiografia, tomografia computadorizada de crânio e corpo, e urografia excretora intravenosa.
OptiRAY® 240	<ul style="list-style-type: none"> ■ Indicado para angiografia cerebral e venografia. ■ Indicado para tomografia computadorizada de crânio e corpo, e urografia excretora intravenosa.



	Volume
Disponível em frascos	OptiRAY® 240: 50 mL, 100 mL
	OptiRAY® 320: 50 mL, 100 mL
	OptiRAY® 350: 50 mL, 100 mL
Disponível em seringas preenchidas	OptiRAY® 240: 125 mL
	OptiRAY® 320: 50 mL, 75 mL, 100 mL, 125 mL
	OptiRAY® 350: 75 mL, 100 mL, 125 mL

Referências

1. Krause W. et al: Physiochemical Parameters of X-Ray Contrast Media. Invest. Radiol., 1994; 29: 72-80.
2. Gallotti A. et al.: The chemistry of iomeprol and physico-chemical properties of its aqueous solutions and pharmaceutical formulations. Eur. J. Radiol., 1994; 18: S1-S12.
3. Gomi T. et al., Are there any differences in acute adverse reactions among five low-osmolar non-ionic contrast media? Eur. Radiol., 2010; 20: 1631-1635
4. Le Mignon M. M. et al.: Preliminary European intravenous clinical experience with a new, low osmolar, non-ionic contrast medium: ioversol (Optiray®) Eur. J. Radiol., 1991; 13:126-133.
5. Hirshfeld J. et al., Hemodynamic and electrocardiographic effects of loversol during cardiac angiography: Comparison with iopamidol and diatrizoate. Invest. Radiol., 1989; 24:138-144.
6. Mc Gaughey M.D. et al., A double-blind study comparing the safety, tolerability, and efficacy of loversol-350 in coronary arteriography with left ventriculography. The J Invas Cardiol, 1991; 3: 272-277.

Minibula

OPTIRAY. INDICAÇÕES: Optiray 240 é indicado para exames de angiografia cerebral e venografia e, para realce por contraste de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo inteiro e também para exames de urografia excretora intravenosa. Optiray 320 é indicado em adultos para exames de angiografia do sistema cardiovascular. Os usos incluem exames de arteriografia cerebral, coronariana, periférica, visceral e renal, venografia, aortografia e ventriculografia esquerda. Optiray 320 é indicado, também, para realce por contraste de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo inteiro, e em exames de urografia excretora intravenosa. Optiray 320 é indicado em crianças para exames de angiocardiorrafia, realce por contraste de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo inteiro e exames de urografia excretora intravenosa. Optiray 350 é indicado em adultos para exames de arteriografia periférica e coronariana e ventriculografia esquerda e, também, para realce por contraste de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo inteiro, exames de urografia excretora intravenosa, angiografia intravenosa digital por subtração e venografia. Optiray 350 é indicado em crianças para exames de angiocardiorrafia. **CONTRAINDICAÇÕES:** Este produto é contraindicado em pacientes com reações alérgicas ou de hipersensibilidade conhecidas ao ioversol ou a qualquer componente da fórmula do produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Toxicidade renal foi relatada em alguns pacientes com disfunção hepática que receberam agentes colecistográficos por via oral, seguido de agentes de contraste por via intravascular. Outras medicações não devem ser misturadas com a injeção de ioversol. **REAÇÕES ADVERSAS:** As reações adversas mais frequentes são: náusea e dor de cabeça. As reações após o uso do medicamento são usualmente leves a moderadas, de curta duração e se resolvem espontaneamente (sem tratamento). Entretanto, reações graves, com risco de morte e fatais, geralmente de origem cardiovascular, foram associadas com a administração de meios de contraste iodados. As injeções de meio de contraste são frequentemente associadas com sensações de calor e dor. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Administrar somente por via intravascular. Não usar por via intratecal, pois pode causar efeitos adversos graves, tais como: óbito, convulsões, hemorragia cerebral, coma, paralisia, araquinoidite, insuficiência renal aguda, parada cardíaca, crises epiléticas, rbdomiólise, hipertermia e edema cerebral. **POSOLOGIA:** Deve-se utilizar a menor dose necessária para obter uma visualização adequada. A combinação de volume e concentração do Optiray a ser usada deve ser individualizada de acordo com fatores como: idade, peso corpóreo, tamanho do vaso e velocidade do fluxo sanguíneo dentro do vaso. É aconselhável que o medicamento esteja na temperatura ou próximo à temperatura do corpo quando injetado. MS 1.1398.0030. Farm. Resp.: Giselle Priscila Parada Coelho - CRF-SP nº 40.451

CONTRAINDICAÇÕES: em pacientes com reações alérgicas ou de hipersensibilidade conhecidas ao ioversol ou a qualquer componente da fórmula do produto. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Toxicidade renal foi relatada em alguns pacientes com disfunção hepática que receberam agentes colecistográficos por via oral, seguido de agentes de contraste por via intravascular.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO
USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

www.guerbet.com.br

 **@GuerbetGroup**

Dotarem®

ácido gadotérico

Estabilidade está em seu DNA

Mediante a concepção de Dotarem®, a equipe de pesquisadores da Guerbet, a fim de minimizar o risco de liberação do gadolínio, planejou a molécula de gadoterato de meglumina, para fornecer elevada estabilidade química.¹

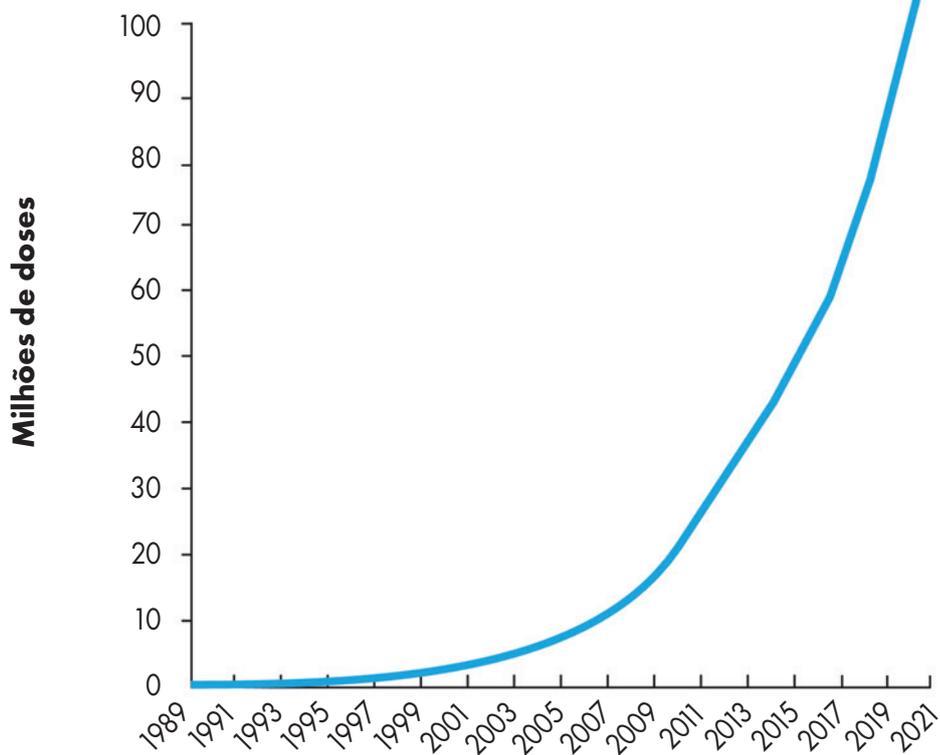
Dotarem® mostra um perfil único, baseado em seus aspectos originais:

- Molécula macrocíclica e iônica desenvolvida pelos pesquisadores da Guerbet^{2,3}
- Processo de fabricação patenteado
- Mais de 100 milhões de injeções no mundo inteiro, com alta estabilidade cinética²
- Nenhum caso confirmado de Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN) exclusivamente com Dotarem®²⁻⁶
- Nenhum caso de hiperintensidade cerebral visível relacionada a gadolínio não quelado, mesmo em casos de injeções repetidas⁷⁻¹⁰

DOTAREM® É UM AGENTE DE CONTRASTE IÔNICO MACROCÍCLICO A BASE DE GADOLÍNIO (GBCA)

- Mais de 100 milhões de doses administradas mundialmente²
- Registrado em mais de 70 países
- Mais de 30 anos de experiência clínica²

**Doses administradas de Dotarem®
no mundo inteiro (cumulativas)²**



Ampla faixa de indicações*

- Enfermidades cerebrais e espinais* *
- Angiografia* *
- Enfermidades mamárias
- Enfermidades hepáticas e renais
- IRM cardíaca
- Patologias de corpo inteiro

Ampla faixa de pacientes*



Dos recém-nascidos aos idosos

Dose recomendada: 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg)

Desempenho diagnóstico comprovado e documentado em um grande número de pacientes, com diagnóstico igualmente satisfatórios em crianças e adultos¹¹

* Indicações podem variar de país para país; favor referir-se à bula local.

** Doses cumulativas duplas ou triplas podem ser usadas de maneira segura em aplicações específicas; por exemplo:

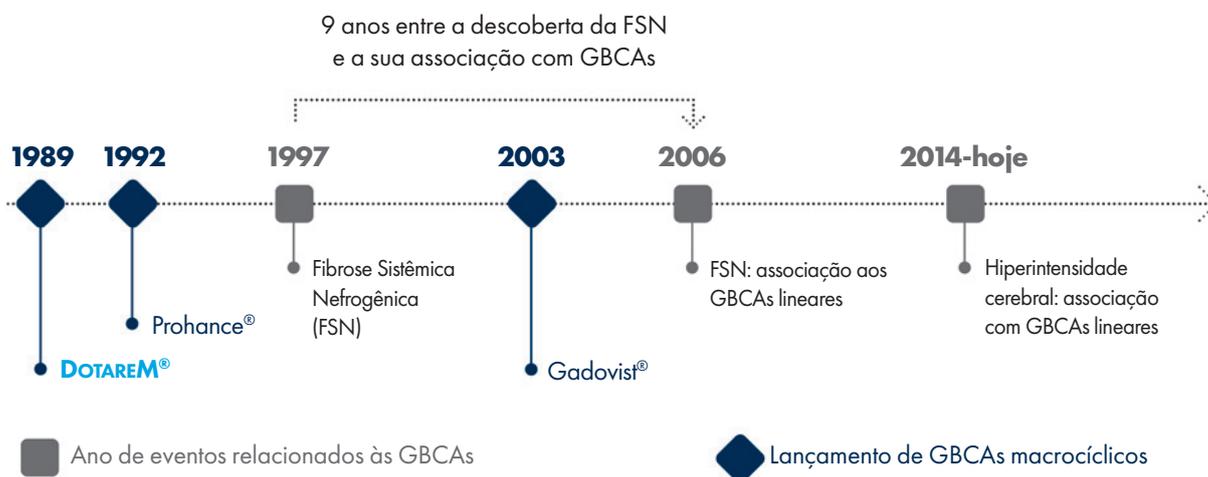
- Angiografia em adultos: Dependendo dos resultados do exame sendo realizado, uma segunda injeção poderá ser administrada durante a mesma sessão, se necessário.

- Tumores cerebrais em adultos: Em alguns casos excepcionais, como na confirmação de metástase isolada ou na detecção de tumores leptomenígeos, uma segunda injeção de 0,2 mmol/kg (0,4 mL/kg) poderá ser administrada.

Dotarem® é indicado na angiografia em pacientes acima dos 18 anos de idade.

IRM: Imagem por Ressonância Magnética.

Com a maior história clínica, DOTAREM® é um GBCA macrocíclico sem nenhum caso confirmado de FSN exclusivamente com Dotarem®²⁻⁶



Casos confirmados de FSN

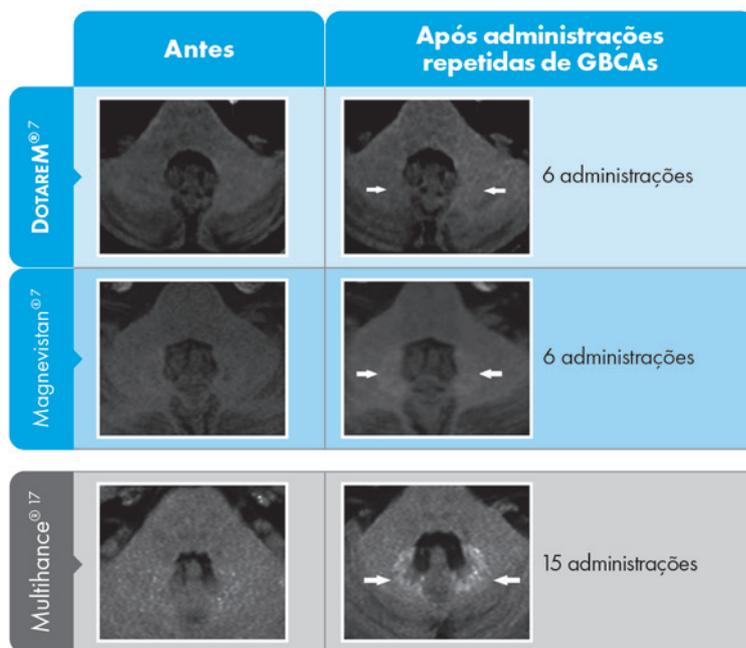
	GBCAs Macrocíclicos	GBCAs Lineares
Iônico	DOTAREM® : 0 ⁴⁻⁶	Magnevistan®: 74 ¹² Multihance®: 0 ¹³
Não-iônico	Gadovist®: 3 ¹⁴ Prohance®: 1 ¹⁵	Omniscan™: 197 ¹² Optimark®***: 8 ¹²

Tabela 1: Dados compilados pela Guerbet dos estudos referenciados acima.

*** Optimark® - registro no Brasil cancelado por solicitação da Empresa em 27 de julho de 2020

Nenhum caso de hiperintensidade cerebral visível relacionada a gadolínio não quelado após injeções⁷⁻¹⁰

Hiperintensidades T1w no Núcleo Dentado (ND), em imagens de RM não realçadas, foram relatadas após injeções repetidas de GBCAs lineares. Isso é causado pela retenção do gadolínio no tecido cerebral e visto em pacientes com função renal normal.^{7,17,18}



Adultos

- Em um estudo comparando Dotarem[®] e Magnevistan[®], “um aumento na IS [Intensidade de Sinal] no ND [Núcleo Dentado] e GP [Globo Pálido] em imagens ponderadas em T1 é causada por aplicação em série do GBCA linear gadopentetato de dimeglumina, mas não pelo GBCA macrocíclico gadoterato de meglumina”⁷
- Em um estudo onde 33 pacientes receberam mais de 20 injeções repetidas de GBCAs macrocíclicos, incluindo 70% de Dotarem[®] (iônico e macrocíclico), nenhuma hiperintensidade foi detectada no ND⁹

Crianças

- Em um estudo avaliando 41 pacientes pediátricos (3-17 anos de idade), “nenhum aumento da IS no ND foi encontrado após uma média de 8,6 injeções em série do GBCA macrocíclico gadoterato de meglumina [Dotarem[®]] em pacientes pediátricos, confirmando estudos prévios que também não encontraram este efeito após injeções em série de GBCAs macrocíclicos em adultos”¹⁰

Permanece desconhecido se a deposição de gadolínio poderia levar a potencial toxicidade a longo prazo.

Baixa incidência de eventos adversos em estudos clínicos¹¹

População global

0,34%

Incidência de eventos adversos (EAs) relatada em um estudo conduzido em mais de **84.000** pacientes¹¹

- 23% dos pacientes com pelo menos um fator de risco
- Fatores de risco mais comuns: alergias (11,4%), hipertensão (6,6%)
- EAs sérios ocorridos em 8 pacientes (<0,01%), todos os 8 se recuperaram

Dez eventos adversos mais comuns após injeção de Dotarem® em 84.621 pacientes

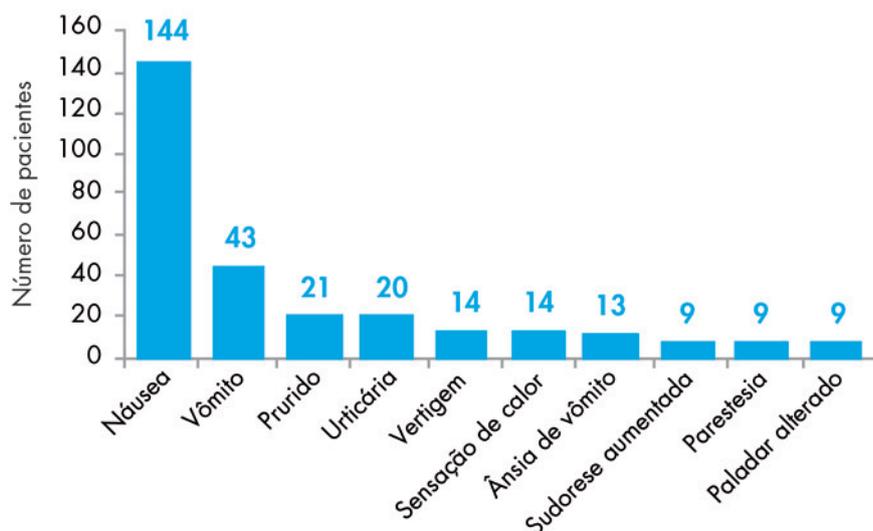


Gráfico 2: Adaptado de Maurer *et al.*⁹

0,017%

Incidência de reações adversas reportadas à farmacovigilância da empresa após o uso em mais de **50 milhões** de pacientes⁶

Pacientes com insuficiência renal crônica (IRC)

Nenhuma evidência de nefrotoxicidade^{19,20}

- Nenhum risco aumentado significativo de nefropatia induzida pelo contraste em pacientes com IRC (estágio 3 ou 4) que foram submetidos a RM contrastada com Dotarem[®], em comparação a pacientes com IRM sem contraste (n=67)¹⁹

Baixa incidência de EAs^{19,20}

- No mesmo estudo, 5 EAs foram observados, sendo todos leves, não sérios, resolvidos em até 3 semanas, e 4 foram não relacionados à injeção de Dotarem[®]¹⁹
- Nenhuma reação adversa relatada após injeção de Dotarem[®] em pacientes com uma TFG <60 mL/min em outro estudo (n=10)²⁰

Crianças

0,26%

Incidência de EAs possíveis ou provavelmente relacionados ao Dotarem[®], relatada em uma revisão de 13 estudos conduzidos com **3.810** crianças¹

- 0 - 2 anos de idade: n=241, 2-17 anos de idade: n=3.569
- 0 EAs sérios relatados

0,025%

Incidência de reações adversas reportada após o uso por mais de **1.727.958** pacientes pediátricos (<18 anos de idade)⁶

- Reações registradas similares àsquelas relatadas na população geral

Em um grande estudo de vigilância com mais de 84.000 exames, DOTAREM® demonstrou ótima eficácia na prática clínica¹¹

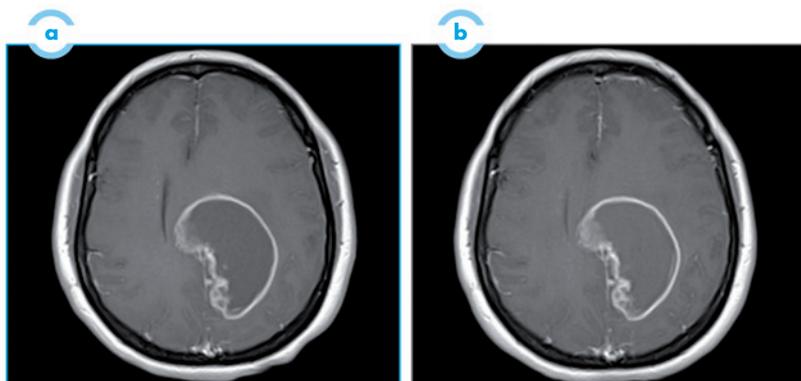
97,7% das imagens classificadas como boa ou excelente

99,7% dos diagnósticos alcançados

Em uma revisão de 3 estudos conduzidos com 1.905 crianças, DOTAREM® demonstrou melhor qualidade de imagem e desempenho diagnóstico²¹

95-100% das imagens classificadas como boa ou excelente

DOTAREM® tem concentração de 0,5 M e mostra eficácia diagnóstica similar se comparado a meios de contraste com concentração mais elevada²²⁻²⁹



Mulher de 46 anos com glioblastoma.

Imagens T1 SE (1,5 T) após administração de 0,1 mmol/kg de (a) Dotarem® e (b) Gadovist® mostram uma lesão de aproximadamente 65 mm. A visualização e caracterização da lesão foi pontuada como “excelente” por todos os três leitores mascarados para o estudo.²³

Estudos comparativos entre um GBCA 1,0 M e Dotarem®

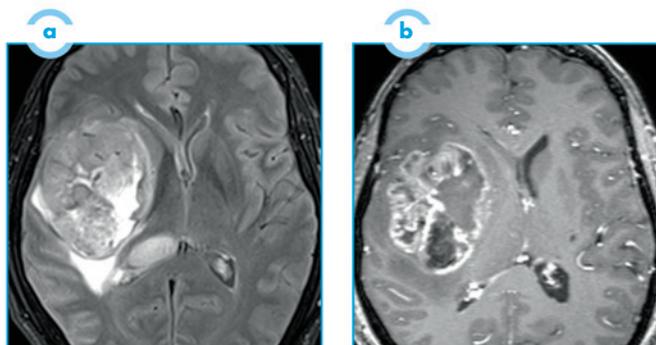
Indicação	Estudo	Conclusões
Neuro	Anzalone <i>et al.</i> ²²	“ Não houve diferenças no número de lesões detectadas em qualquer um dos grupos de tratamento.”
	Maravilla K <i>et al.</i> ²³	“A não-inferioridade de gadoterato de meglumina vs. gadobutrol para visualização geral e caracterização de tumores primários cerebrais foi demonstrada.”
Mama	Renz <i>et al.</i> ²⁴	“As classificações das lesões pelos observadores humanos e pelo índice morfodinâmico, em comparação com os resultados histopatológicos, não diferiram significativamente entre o ácido gadotérico e gadobutrol.”
Angiografia	Szucs-Farkas <i>et al.</i> ²⁵	“Os presentes resultados não confirmam vantagem significativa de gadobutrol 1,0 M sobre gadoterato 0,5 M na angiografia por RM contrastadas dos vasos periféricos das extremidades inferiores, uma vez que a dose total de gadolínio injetado, o tempo de injeção e os parâmetros de aquisição foram mantidos iguais.”
	Haneder <i>et al.</i> ²⁶	“Nossos resultados não mostraram vantagem significativa em termos de qualidade da imagem de gadobutrol 1,0 M sobre gadoterato 0,5 M para angiografia por RM contrastada no diagnóstico de doenças abdominais clinicamente significativas ou de doenças arteriais de membros inferiores.”
	Hansmann <i>et al.</i> ²⁷	“O realce significativamente melhor, conforme avaliado pela razão sinal-ruído e relação contraste-ruído fornecido por gadobutrol, em comparação com gadoterato de meglumina, não se traduz em diferenças substanciais na qualidade da imagem em um protocolo angiografia de RM contrastada da panturrilha de baixa dose, equimolar e resolução temporal.”
	Loewe <i>et al.</i> ²⁸	“Concluiu-se que o gadoterato de meglumina não é inferior ao gadobutrol em termos de desempenho diagnóstico em pacientes com DAOP submetidos a angiografia por RM contrastada 3-T.”
Cardíaca	Wagner <i>et al.</i> ²⁹	“Não houve diferença significativa na avaliação do tamanho do infarto entre as doses ajustadas para relaxividade de gadobutrol (0,15 mmol Gd/kg) e Gd-DOTA (0,22 mmol Gd/kg).”

DAOP: doença arterial obstrutiva periférica

Neuro

Uma abordagem multisequencial com Dotarem® permite o delineamento e a caracterização do glioblastoma (GBM)^a

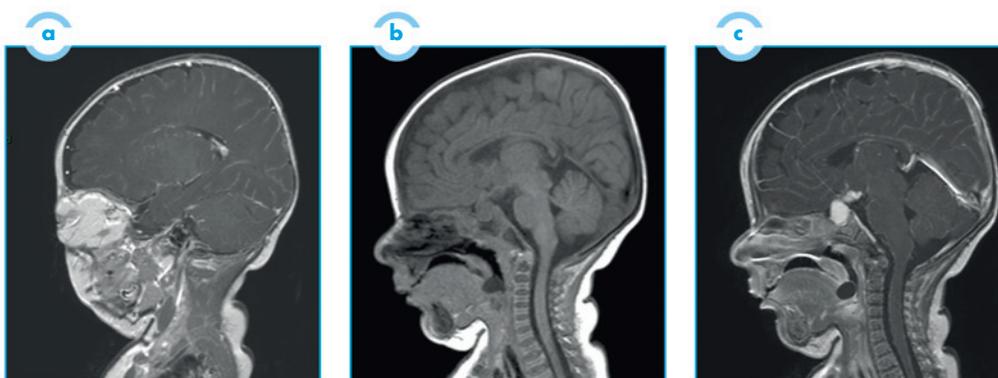
- a) Na imagem de RM FLAIR axial, uma grande massa não homogênea com edema perifocal é mostrada no hemisfério direito.
- b) No pós-contraste ponderado em T1, um realce não homogêneo é demonstrado.



Cortesia da Profa. Majda M Thurnher, AKH, Viena, Áustria

Visualização da extensão de um hemangioma orbital em um bebê com 3 meses de idade^b

- a) No plano orbital do hemangioma, após injeção de 0,2ml/kg de Dotarem®.
- b) e c) Antes e após a injeção de 0,2ml/kg de Dotarem®, a extensão intracraniana do hemangioma é clara.



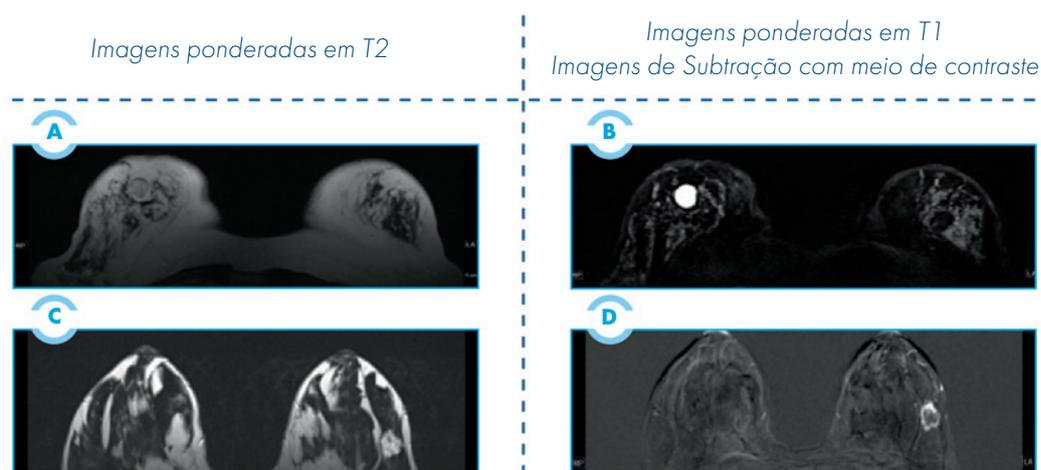
Cortesia do Prof. Francis Brunelle, Necker, Paris, França

Mama

Comparação de fibroadenoma (figuras A e B) e câncer medular de mama (figuras C e D):

Acima: Fibroadenoma com sinal relativamente alto em T2 (esquerda - A) e sinal muito alto na subtração (T1, direita - B).

Abaixo: câncer medular com alto sinal em T2 (esquerda - C) e realce em forma de borda na subtração (T1, direita - D).



Cortesia do Dr. Felix Diekmann, Charité Campus Virchow, Berlin, Alemanha

Imagens e informações dos casos clínicos foram enviadas como cortesia pelos médicos envolvidos nos respectivos casos, sendo:

a Profa. Majda M Thurnher, AKH, Viena, Áustria.

b Prof. Francis Brunelle, Necker, Paris, França.

c Dr. Felix Diekmann, Charité Campus Virchow, Berlin, Alemanha.

Angiografia

Angio-RM de corpo inteiro em 3T pós-processamento usando um programa de realce dos vasos*

Desenvolvido na Universidade de Dundee, em um paciente masculino de 45 anos com fatores de alto risco para doença cardiovascular (mais de 20% em risco de evento cardiovascular em 10 anos).

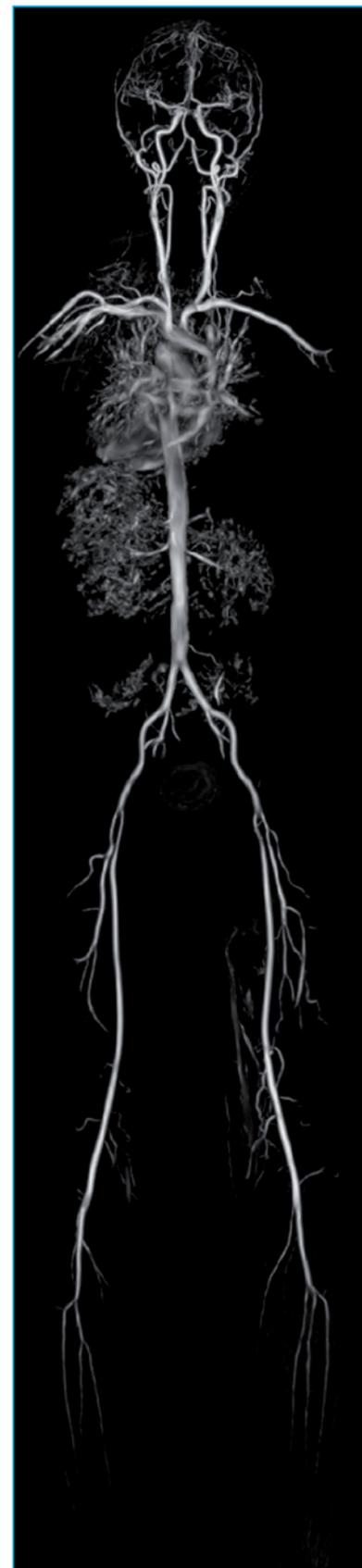
Cortesia do Dr. G. Houston, Dundee, Escócia

Protocolo de injeção de Dotarem® 0,5 mmol/ml em 2 fases:

- 10 ml a 1,5 ml/seg + 15 ml a 1,5 ml/seg;
- na sequência 20 ml de fluxo de solução salina.

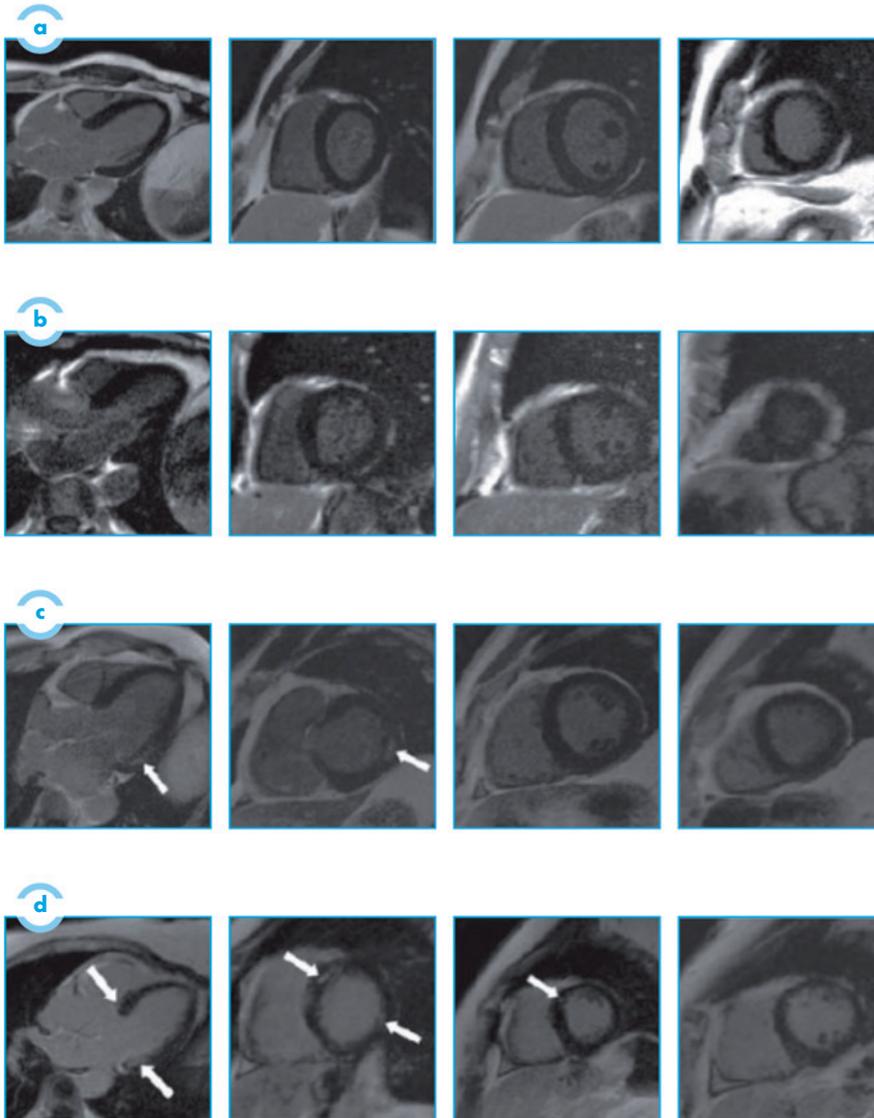
Seção do Protocolo	Fase 1		Fase 2	
	3T IRM			
Localização	Cabeça, Pescoço, Tórax	Abaixo dos joelhos	Abdômen, Pelve	Femoropoplíteo
Sequência	3D TFI	3D TFI	3D TFI	3D TFI
Orientação	Coronal	Coronal	Coronal	Coronal
TR/TE (ms)	2,68/1,00	2,61/0,96	2,60/0,96	3,47/1,21
FA (o)	19	22	16	37
FOV (mm)	360x500	360x500	344x500	344x500
Fase FOV (%)	71,9	68,8	68,8	71,9
Corte (mm)	1,1	1,0	1,3	1,4
Número Fatias	96	80	96	96
Resolução (pix)	313x512	277x448	264x512	242x448
Tamanho do Voxel (mm)	1,0x0,8x1,1	1,1x1,1x1,4	1,1x0,9x1,0	1,0x0,9x1,3
i-PAT	3	3	3	3
Espaço K	3D cêntrico	3D cêntrico	3D cêntrico	3D cêntrico
BW (Hz/pix)	700	700	700	740
Tempo de varredura (seg)	18	14	14	16

* Imagens e informações do caso clínico foram enviadas como cortesia pelo Dr. G. Houston, Dundee, Escócia.



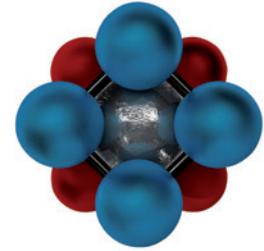
Cardíaco³⁰

A figura abaixo fornece vistas típicas do eixo longo e do eixo basal/cavidade média/eixo curto apical do Realce Tardio do Gadolínio (RTG) não devido a infarto em sujeitos com Aldosteronismo Primário (AP) (figuras C e D), bem como um sujeito com AP e Hipertensão Essencial (HE) sem RTG, para comparação (figuras A e B, respectivamente). A frequência de RTG não devido a infarto foi significativamente mais elevada no grupo AP (16/23; 70%) em comparação aos sujeitos HE (5/39; 12,8%)³⁰



As visões do eixo longo horizontal (i) e do eixo curto basal/cavidade média/apical (ii-iv) das imagens IRM cardíacas com aumento do contraste do (a) sujeito HE (sem RTG); (b) sujeito AP (sem RTG); (c) sujeito AP (imagens RTG sem infarto em i e ii); (d) paciente AP (localizado RTG sem infarto nas imagens i-iii).

Estrutura macrocíclica e iônica

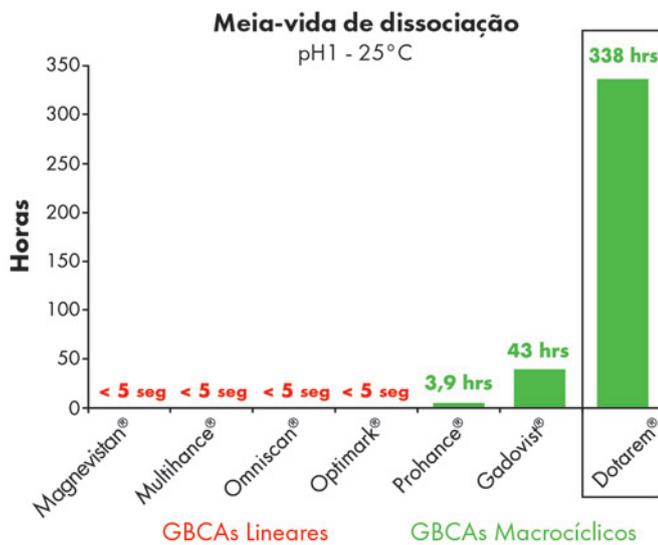


GBCAs com estrutura menos estável liberam gadolínio livre *in vitro*.³¹

O ácido gadotérico é um GBCA macrocíclico e iônico, com as estabilidades cinética e termodinâmica mais elevadas.

Macrocíclico:

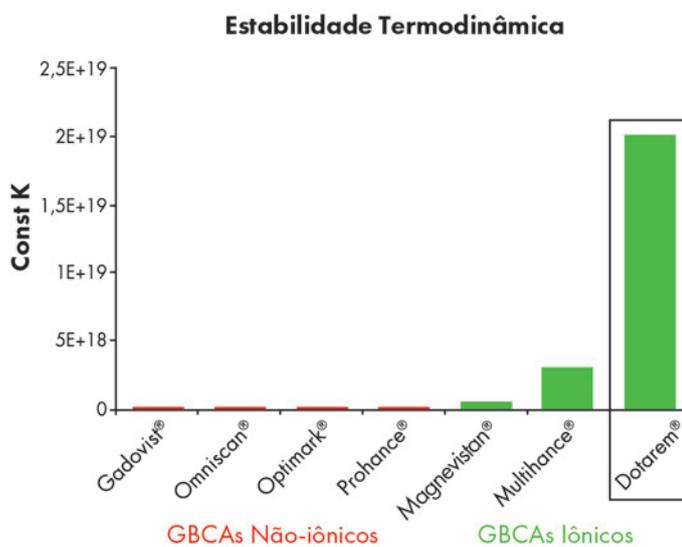
A molécula DOTA forma uma grade do redor do Gd^{3+} → maior estabilidade cinética³²



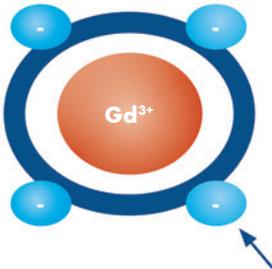
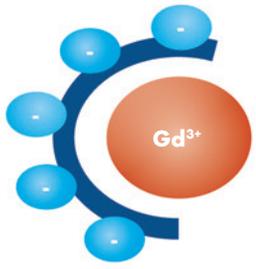
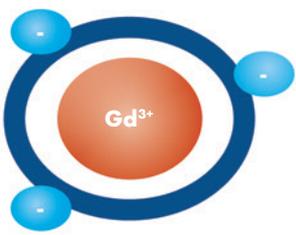
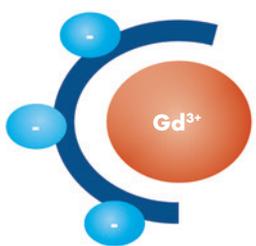
Definição: quanto mais baixa a estabilidade cinética, mais baixa a meia-vida de dissociação e, assim, mais rápida a liberação do gadolínio livre.

Iônico:

Gd^{3+} é fortemente ligado por ligação iônica ao ligante → Elevada estabilidade termodinâmica³²



Definição: quanto mais baixa a estabilidade termodinâmica, mais elevada a quantidade de gadolínio livre liberada.

	GBCAs macrocíclicos	GBCAs lineares
Iônicos	<p>Dotarem® (ácido gadotérico)</p>  <p>Carga extra = maior ligação entre Gd e ligante</p>	<p>Magnevistan® (gadopentato de dimeglumina) Multihance® (gadobenato de dimeglumina) Primovist® (gadoxetato dissódico)</p> 
Não-iônicos	<p>Gadovist® (gadobutrol) Prohance® (gadoteridol)</p> 	<p>Omniscan™ (gadodiamida) Optimark® (gadoversetamida)</p> 

 Gadolínio (3 cargas positivas)
  Ligante
  Carga Negativa do ligante

Dotarem®

ácido gadotérico

Referências bibliográficas: **1)** Meyer D *et al.* Gd-DOTA, a potential MRI contrast agent. Current status of physicochemical knowledge. *Invest Radiol.* 1988 Sep;23Suppl 1:S232-5. **2)** McKenna Bryant. Guerbet: A Dedication to Medical Imaging. Disponível em: <https://www.appliedradiology.com/communities/Pediatric-Imaging/guerbet-a-dedication-to-medical-imaging>. Acesso em 13/04/2021. **3)** DOTAREM® (ácido gadotérico) - Bula do profissional de saúde. Bulário eletrônico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=DOTAREM>. Acesso em 13/04/2021. **4)** Dotarem®. Bula americana do Produto. Disponível em: <https://www.guerbet.com/media/d3mpn2kg/dotarem-prescribinginformation.pdf?uri=urn:aaid:scds:US:716f3850-2488-4f71-b10f-2d623c96e9ad>. Acesso em 13/04/2021. **5)** McWilliams RG, *et al.* Observational study on the incidence of nephrogenic systemic fibrosis in patients with renal impairment following gadoterate meglumine administration: the NSsaFe study. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Feb;51(2):607-614. **6)** de Kerviler E *et al.* Adverse reactions to gadoterate meglumine: review of over 25 years of clinical use and more than 50 million doses. *Invest Radiol.* 2016 Sep;51(9):544-51. **7)** Radbruch A *et al.* Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology.* 2015 Jun;275(3):783-91. **8)** Eisele P *et al.* Lack of increased signal intensity in the dentate nucleus after repeated administration of a macrocyclic contrast agent in multiple sclerosis: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(39):e4624. **9)** Radbruch A *et al.* No signal intensity increase in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images after more than 20 serial injections of macrocyclic gadolinium-based contrast agents. *Radiology.* 2017 Mar;282(3):699-707. **10)** Radbruch A *et al.* Pediatric brain: no increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images after consecutive exposure to a macrocyclic gadolinium-based contrast agent. *Radiology.* 2017 Jun;283(3):828-36. **11)** Maurer M *et al.* Tolerability and diagnostic value of gadoteric acid in the general population and in patients with risk factors: Results in more than 84,000 patients. *Eur J Radiol* 2011; 42:58-62. **12)** Edwards BJ *et al.* Advancing pharmacovigilance through academic-legal collaboration: the case of gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis—a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) report. *Br J Radiol.* 2014 Oct;87(1042):20140307. **13)** The PLOS ONE Staff (2014) Correction: Nephrogenic Systemic Fibrosis in Denmark - A nationwide investigation. *PLoS ONE* 9(6): e100407. **14)** Endrikat J *et al.* Safety of gadobutrol: results from 42 clinical phase II to IV studies and postmarketing surveillance after 29 million applications. *Invest Radiol.* 2016 Sep;51(9):537-43. **15)** Heverhagen JT *et al.* Application of extracellular gadolinium-based MRI contrast agents and the risk of nephrogenic systemic fibrosis. *Rofo.* 2014 Jul;186(7):661-9. **16)** Radbruch A *et al.* Intraindividual analysis of signal intensity changes in the dentate nucleus after consecutive serial applications of linear and macrocyclic gadolinium-based contrast agents. *Invest Radiol.* 2016 Nov;51(11):683-690. **17)** Weberling LD *et al.* Increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted images after gadobenate dimeglumine administration. *Invest Radiol.* 2015;49:743-8. **18)** McDonald RJ *et al.* Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2015 Jun;275(3):772-82. **19)** Deray G *et al.* Safety of meglumine gadoterate (Gd-DOTA)-enhanced MRI compared to unenhanced MRI in patients with chronic kidney disease (RESCUE study). *Eur Radiol.* 2013 May;23(5):1250-9. **20)** Bellin MF *et al.* GD-DOTA: evaluation of its renal tolerance in patients with chronic renal failure. *Magn Reson Imaging* 1992;10:115-8. **21)** Balassy C *et al.* Safety and efficacy of gadoteric acid in pediatric magnetic resonance imaging: overview of clinical trials and post-marketing studies. *Pediatr Radiol.* 2015 Nov;45(12):1831-41. **22)** Anzalone N *et al.* Cerebral neoplastic enhancing lesions: multicenter, randomized, crossover intraindividual comparison between gadobutrol (1.0M) and gadoterate meglumine (0.5M) at 0.1 mmol Gd/kg body weight in a clinical setting. *Eur J Radiol.* 2013 Jan;82(1):139-45. **23)** Maravilla K *et al.* Comparison of gadoterate meglumine and gadobutrol in MRI diagnosis of primary brain tumors: a double-blind randomized controlled intra-individual cross over study (the REMIND study). 2017 Sep;38(9):1681-88. Epub 2017 Jun 29. **24)** Renz DM *et al.* Comparison of gadoteric acid and gadobutrol for detection as well as morphologic and dynamic characterization of lesions on breast dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2014 Jul;49(7):474-84. **25)** Szucs-Farkas Z *et al.* 1.0-M gadobutrol versus 0.5-M gadoterate for peripheral magnetic resonance angiography: a prospective randomized controlled clinical trial. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Jun;27(6):1399-405. **26)** Haneder S *et al.* Comparison of 0.5M gadoterate and 1.0M gadobutrol in peripheral MRA: a prospective, single-center, randomized, crossover, double-blind study. *J Magn Reson Imaging.* 2012 Nov;36(5):1213-21. **27)** Hansmann J *et al.* Enhancement characteristics and impact on image quality of two gadolinium chelates at equimolar doses for timeresolved 3-Tesla MR-angiography of the calf station. *PLoS One.* 2014 Jun 3;9(6):e99079. **28)** Loewe C *et al.* MR Angiography at 3 T of Peripheral Arterial Disease: A Randomized Prospective Comparison of Gadoterate Meglumine and Gadobutrol. *AJR Am J Roentgenol.* 2015 Jun;204(6):1311-21. **29)** Wagner M *et al.* Macrocyclic contrast agents for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison of gadobutrol and gadoterate meglumine. *Eur Radiol.* 2013 Jan;23(1):108-14. **30)** Freel EM *et al.* Demonstration of blood pressure-independent noninfarct myocardial fibrosis in primary aldosteronism: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012 Nov;5(6):740-7. Epub 2012 Sep 27. **31)** Frenzel T *et al.* Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol.* 2008;43:817-828. **32)** Port M *et al.* Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Biometals* 2008; 21: 469-90.

DOTAREM® (ácido gadotérico; 0,5 mmol / mL). Solução injetável; frasco-ampola de 10 mL, 15 mL, 20 mL ou 60 mL; seringa plástica preenchida de 10 mL, 15mL ou 20mL. **INDICAÇÕES:** Uso em diagnóstico para exames por IRM (Imagem por Ressonância Magnética) para adultos (≥ 18 anos): doenças cerebrais e espinais; doenças da coluna vertebral; e outras patologias de todo o corpo (incluindo angiografia); para população pediátrica (0-18 anos): doenças cerebrais e espinais; e outras patologias de todo o corpo. Deve ser utilizado apenas quando a informação diagnóstica for essencial e não disponível com IRM sem contraste. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade ao ácido

gadotérico, a meglumina ou a meios de contraste com gadolínio. **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES:** O ácido gadotérico não deve ser injetado por via subaracnóideia (ou epidural). Medidas de precaução usuais devem ser tomadas para o exame de IRM (vide bula completa do produto). Gravidez: Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não foi observado

interação com outros medicamentos. **REAÇÕES ADVERSAS:** Observadas com maior frequência são: reações no local de injeção, náuseas, sensação de calor, hipersensibilidade e dor de cabeça. **POSOLOGIA:** Solução injetável de uso exclusivo intravenoso. Adultos: 0,1 mmol/kg, equivalente a 0,2 mL/kg. Em angiografia, uma segunda injeção poderá ser administrada, se necessário. Em casos excepcionais (confirmação de metástase isolada ou detecção de tumores leptomenigeais), uma segunda injeção de 0,2 mmol/kg pode ser administrada. População pediátrica (0-18 anos): 0,1 mmol/kg de peso corporal para todas as indicações, exceto angiografia. Não deve ser utilizada mais do que uma dose durante o mesmo exame. Em recém-nascidos até 4 semanas de idade e crianças até 1 ano de idade, dose não superior a 0,1 mmol/kg de peso corporal. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO. VIA INTRAVENOSA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. SE PERSISTEREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** Para maiores informações, consulte a bula completa do produto. Reg. MS – 1.4980.0016.

MATERIAL DESTINADO A PROFISSIONAIS DE SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER E DISPENSAR MEDICAMENTOS.

Guerbet | 

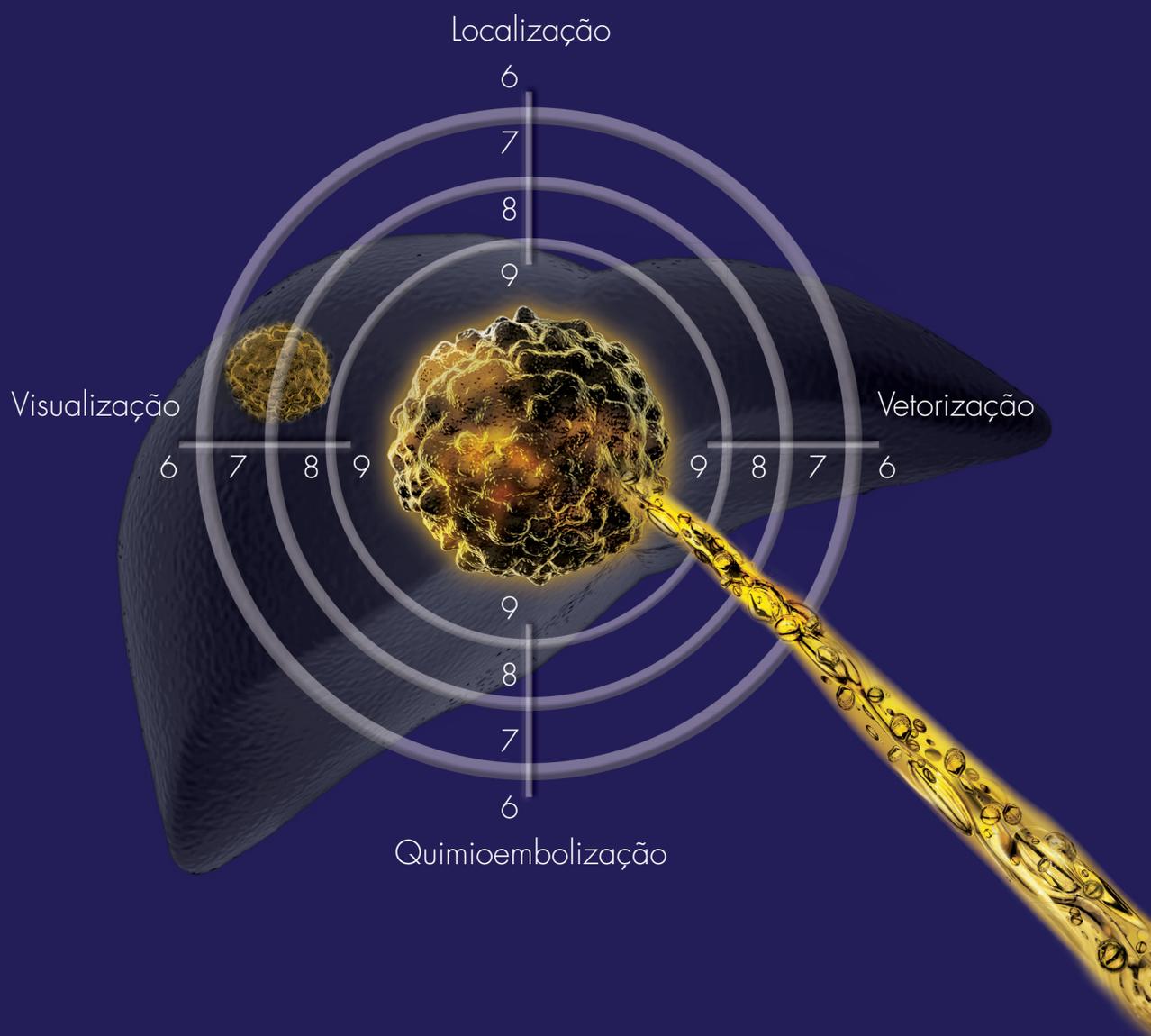




LIPIODOL® UF

Ésteres etílicos de ácidos graxos do óleo de papoula iodado

Eficácia e segurança do Lipiodol® UF para melhora da sobrevida global no Carcinoma Hepatocelular (CHC)



Guerbet | 
Contrast for Life



Índice

- P 4** Epidemiologia do câncer primário de fígado

- P 5** Indicação do Lipiodol® UF no Carcinoma Hepatocelular (CHC)

- P 6** Mecanismos de ação do Lipiodol® UF

- P 7** Dupla perfusão arterial e venosa para quimioembolização transarterial (TACE) eficiente

- P 8** Principais estudos clínicos

- P 9** Eficácia: Llovet J. M. *et al.* The Lancet 2002

- P 10** Eficácia: Lo C.M. *et al.* Hepatology 2002

- P 11** Sistema de estadiamento e estratégia de tratamento do Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

- P 12** Diretrizes clínicas para o tratamento do Carcinoma Hepatocelular (CHC)

- P 13** Nível de evidência e grau de recomendação

- P 14** Endosso da quimioembolização transarterial convencional (cTACE) por diretrizes internacionais

- P 15** Dados de sobrevida global

- P 16** Dados de segurança

- P 17** Preparação da emulsão com fármacos anticâncer

- P 18** Agentes anticâncer associados com Lipiodol® UF

- P 19** Bibliografia

Epidemiologia do câncer primário de fígado

- Em 2012 ocorreram 782.000 novos casos de câncer em todo o mundo⁽¹⁾
- É o 5º câncer mais comum em homens (554.000 casos) e o 9º em mulheres (228.000 casos)⁽¹⁾
- É a 2ª causa mais comum de óbito por câncer em todo o mundo, 746.000 óbitos em 2012⁽¹⁾
- O Carcinoma Hepatocelular (CHC) representa mais de 90% dos cânceres primários de fígado⁽²⁾
- Prognóstico muito ruim

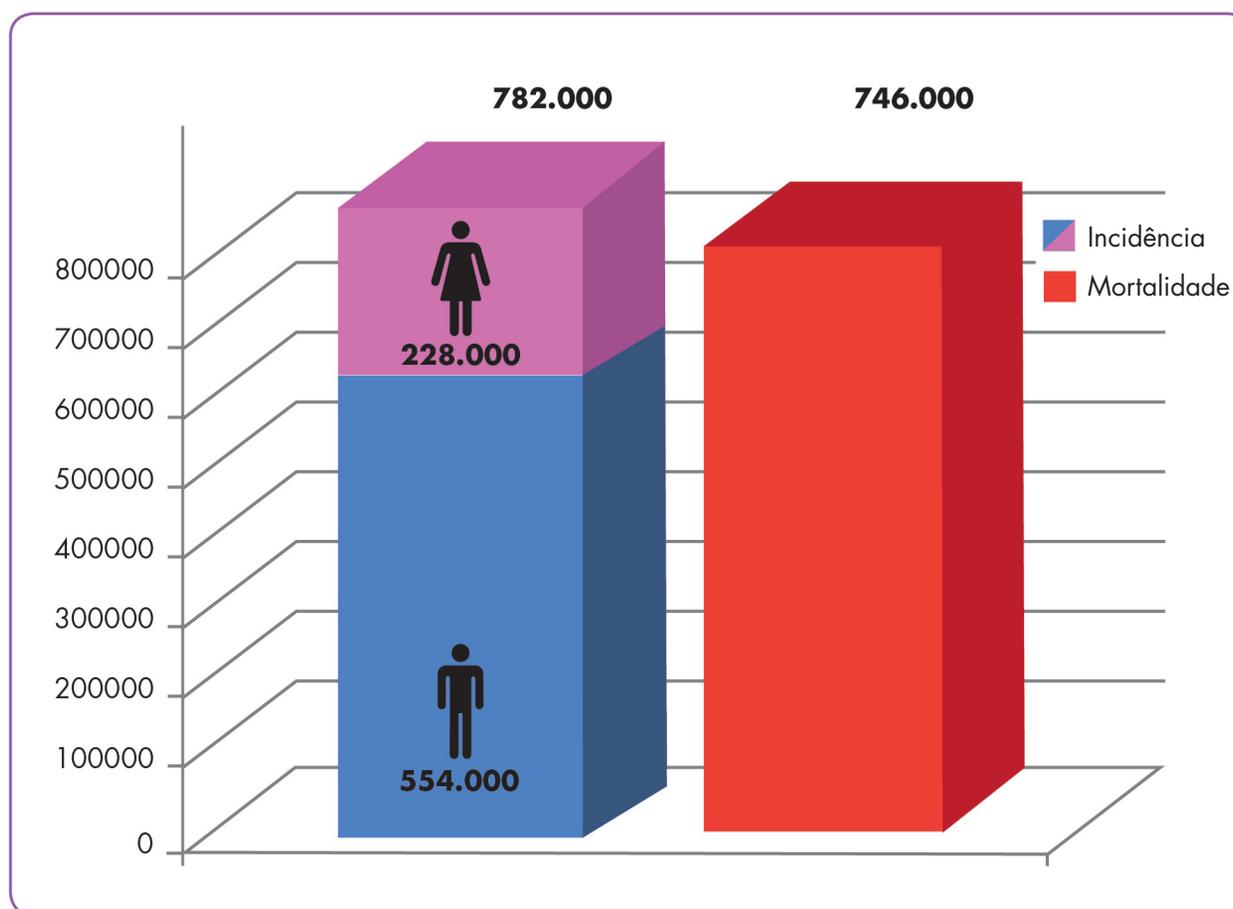


Gráfico 1: adaptado de Globocan 2012

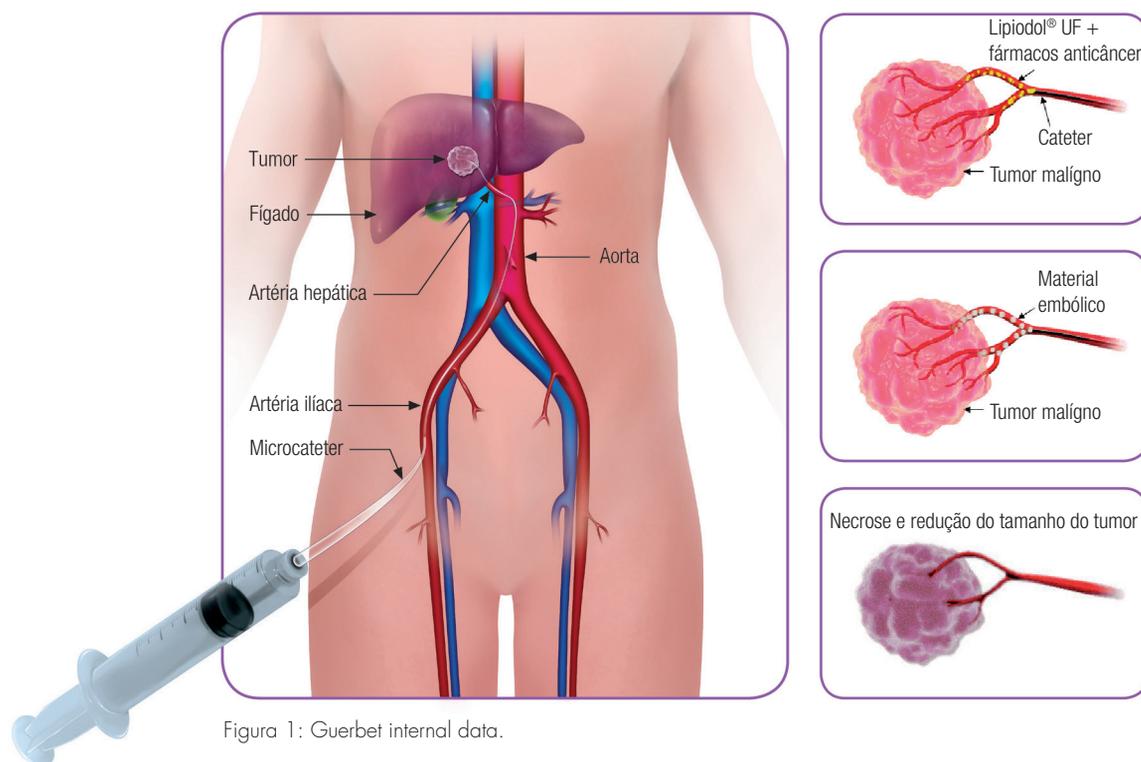
CÂNCER PRIMÁRIO DE FÍGADO – UMA DOENÇA FATAL

Indicação do Lipiodol® UF no Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Visualização, localização e vetorização durante quimioembolização transarterial (TACE) de carcinoma hepatocelular (CHC) no estágio intermediário em adultos

- Etiologia do CHC
 - Hepatite B e C
 - Abuso prolongado de álcool
 - Esteato-hepatite não alcoólica (NASH*)
- Quimioembolização transarterial convencional (cTACE)
 - cTACE = Lipiodol® UF TACE
 - Injeção intratumoral de Lipiodol® UF + agente anticâncer
 - Embolização complementar com esponja ou partículas de gelatina

* NASH - Nonalcoholic Steatohepatitis



LIPIODOL® UF – INDICADO PARA COMBATER O CHC

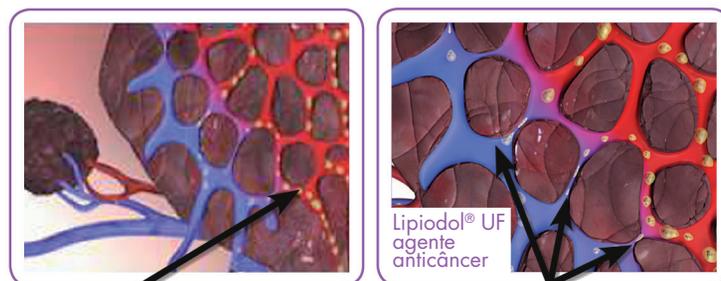
Mecanismos de ação do Lipiodol® UF

- As gotículas de Lipiodol® UF-fármaco são deformáveis e de tamanho heterogêneo⁽³⁻⁴⁾



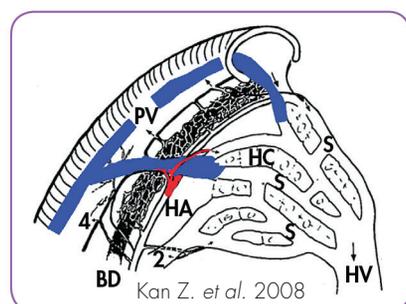
- Imagem microscópica
- Gotículas de Lipiodol® UF + doxorubicina
- Figura 2: fonte grupo Guerbet
- Extraído de vídeo-microscopia *in vivo* de vasos cremastéricos de rato perfundidos com Lipiodol® UF
- Figura 3: cortesia do Prof. Th. de Baère

- As gotículas de Lipiodol® UF-fármaco permitem a liberação proximal e distal do fármaco anticâncer⁽³⁾



Lipiodol® UF + agente anticâncer
Figura 4 e 5: adaptado de De Baère 1995

- As gotículas de Lipiodol® UF-fármaco realizam uma dupla embolização transitória (vasos arteriais e portais)⁽⁵⁾



PV: Vênula Portal
HA: Arteriola hepática
BD: Ducto biliar
HV: Vênula hepática
HC: Hepatócitos

Figura 6: adaptado de Kan 1993

DEFORMABILIDADE E DIVERSIDADE DE TAMANHO DAS GOTÍCULAS DE LIPIODOL® UF -FÁRMACO PARA LIBERAÇÃO IDEAL DO FÁRMACO E DUPLA EMBOLIZAÇÃO

Dupla perfusão arterial e venosa para TACE eficiente⁽⁶⁾

Evidência radiológica de dupla vascularização do CHC

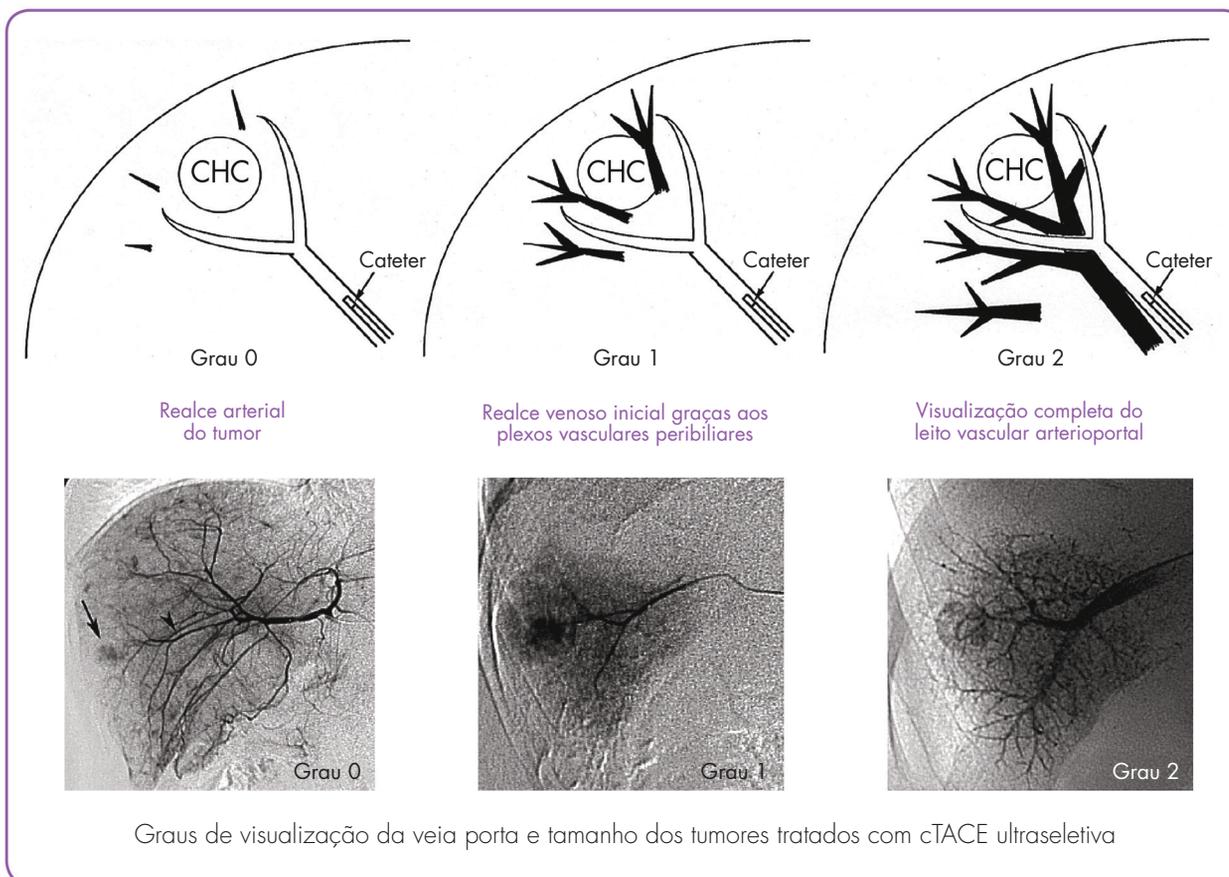


Figura 7: adaptado de Miyayama 2007

OS PLEXOS PERIBILIARES PERMITEM QUE AS GOTÍCULAS DE LIPIODOL® UF -FÁRMACO PASSEM DA ARTÉRIA HEPÁTICA PARA A VEIA PORTA

Principais estudos clínicos

(8) **THE LANCET** • Vol 359 • May 18, 2002 • www.thelancet.com

Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial

Josep M Llovet, María Isabel Real, Xavier Montaña, Ramon Planas, Susana Coll, John Aponte, Carmen Ayuso, Margarita Sala, Jordi Muchart, Ricard Solà, Joan Rodés, Jordi Bruix, for the Barcelona Clinic Liver Cancer Group*

(7) **HEPATOLOGY** 2002;35:1164-1171

Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Chung-Mau Lo, Henry Ngan, Wai-Kuen Tso, Chi-Leung Liu, Chi-Ming Lam, Ronnie Tung-Ping Poon, Siueung-Tai Fan, and John Wong

(16) **World J Gastroenterol** 2002;8(1):74-76
World Journal of Gastroenterology
Copyright © 2002 by The WJG Press ISSN 1007-9327

• LIVER CANCER •

High-dose Iodized Oil Transcatheter Arterial Chemoembolization For Patients with Large Hepatocellular Carcinoma

Min-Shan Chen, Jin-Qing Li, Ya-Qi Zhang, Li-Xia Lu, Wei-Zheng Zhang, Yun-Fei Yuan, Yong-Ping Guo, Xiao-Jun Lin, Guo-Hui Li

(21) A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma

MABED M., ESMAEEL M., EL-KHODARY T., AWAD M. & AMER T. (2003) *European Journal of Cancer Care* 18, 492-499

(17) **J Natl Cancer Inst** 2003;105:59-68

Roles Played by Chemolipiodolization and Embolization in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Single-Blind, Randomized Trial

Ming Shi, Gong Lu, Wan-Qiang Fang, Rong-Ping Guo, Min-Shan Chen, Yong Li, Jun Luo, Li Xu, Ru-Hai Zou, Xiao-Jun Lin, Ya-Qi Zhang

(22) **Systematic Review of Randomized Trials for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Chemoembolization Improves Survival**

Josep M. Llovet and Jordi Bruix for the Barcelona-Clinic Liver Cancer Group
(**HEPATOLOGY** 2003;37:429-442.)

5 PRINCIPAIS ESTUDOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS E 1 META-ANÁLISE



Eficácia

Llovet J. M. *et al.* The Lancet (2002)⁽⁸⁾

Estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado.

112 pacientes com CHC irressecável (classe Child-Pugh A ou B)

- Grupo de embolização arterial (TAE sem agente citotóxico): 37 pacientes
- Grupo de quimioembolização (cTACE com Lipiodol® UF + doxorubicina): 40 pacientes
- Grupo controle (tratamento conservador): 35 pacientes.

Desfecho primário = sobrevida, desfecho secundário = resposta ao tratamento.

Objetivo:

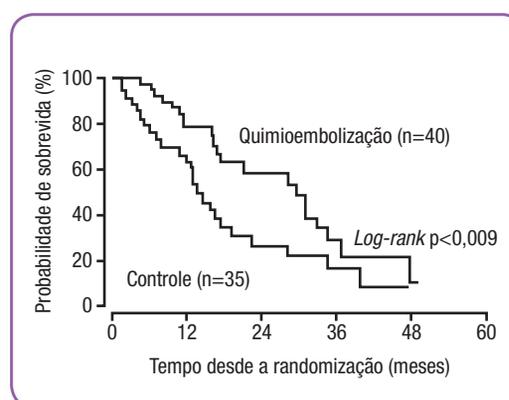
«... avaliar o benefício de sobrevida da embolização arterial regularmente repetida (esponja de gelatina) ou quimioembolização (esponja de gelatina mais doxorubicina) em comparação com o tratamento conservador.»

Resultados:

«...a quimioembolização com gelfoam e doxorubicina melhora a sobrevida em candidatos selecionados com carcinoma hepatocelular irressecável.»

	TAE	cTACE	Controle
Sobrevida de 1 ano (%)	75	82	63
Sobrevida de 2 anos (%)	50	63	27
Sobrevida de 3 anos (%)	29	29	17
Sobrevida média (meses)	25,3	28,7	17,9
		p = 0,009	
Óbitos	67% 25/37	52% 21/40	71% 25/35

Tabela 1: adaptado de Llovet 2002



A cTACE MELHOROU A SOBREVIDA DOS PACIENTES COM CHC IRRESSECÁVEL⁽⁸⁾

Eficácia

Lo C.M. et al. Hepatology (2002)⁽⁷⁾

Estudo clínico de centro único, aberto, randomizado, controlado

79 pacientes asiáticos com CHC irressecável (estádio Okuda I/II)

- Grupo de quimioembolização (cTACE com cisplatina + Lipiodol® UF repetida a cada 2 - 3 meses): 40 pacientes
- Grupo controle (tratamento sintomático): 39 pacientes

Desfecho primário = sobrevida, desfechos secundários = resposta ao tumor, tolerância, função hepática

Objetivo:

«... avaliou a eficácia da quimioembolização transarterial com Lipiodol® UF (Lipiodol® Ultrafluide, Laboratoire Guerbet, Aulnay-Sous-Bois, França) em pacientes com carcinoma hepatocelular irressecável. »

Resultados:

«... a quimioembolização transarterial com Lipiodol® UF [...] prolonga a sobrevida de um grupo selecionado de pacientes asiáticos com carcinoma hepatocelular irressecável e é uma opção eficaz de tratamento paliativo. »

Probabilidade de sobrevida	cTACE (%)	Controle (%)
1 ano	57	32
2 anos	31	11
3 anos	26	3

Tabela 2: adaptado de Lo 2002

Probabilidade muito maior de sobrevida com cTACE do que no grupo controle.

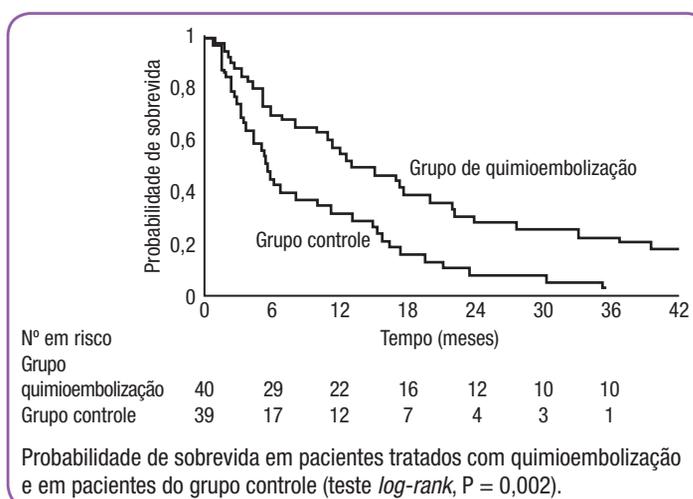


Gráfico 3: adaptado de Lo 2002

A cTACE MELHOROU A SOBREVIDA DE PACIENTES ASIÁTICOS COM CHC IRRESSECÁVEL

Sistema de estadiamento e estratégia de tratamento do BCLC⁽²⁾

BCLC = Barcelona-Clinic Liver Cancer (grupo espanhol especializado em câncer de fígado)

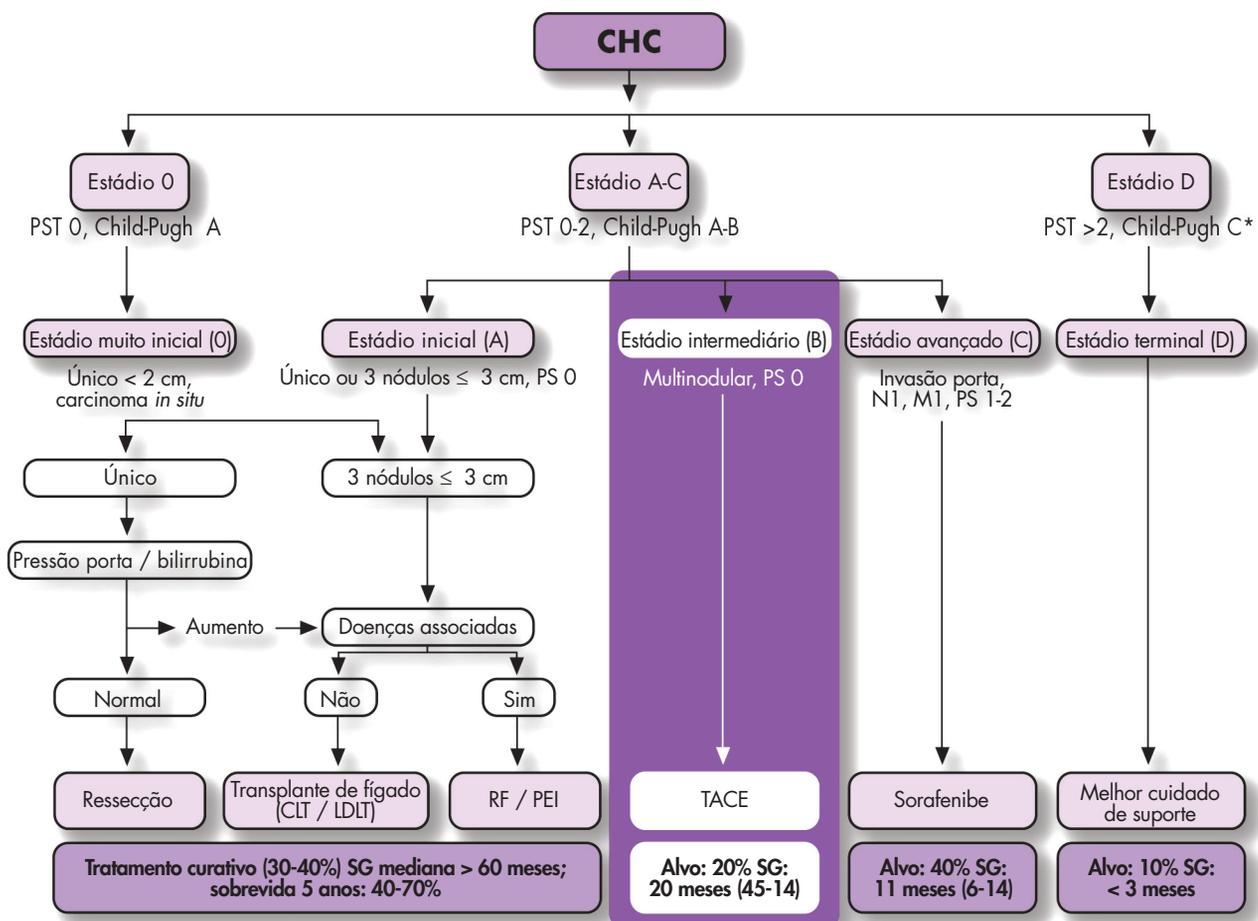


Figura 8: adaptado de EASL-EORTC 2012

TACE: "PADRÃO DE TRATAMENTOS" PARA PACIENTES COM CHC DE ESTÁDIO B

Diretrizes clínicas para o tratamento do CHC ⁽²⁾

Recomendações de quimioembolização e terapias transcateter ⁽¹⁾

« A quimioembolização (Lipiodol[®] UF) é recomendada para pacientes com tumores assintomáticos multinodulares em estágio BCLC B sem invasão vascular ou disseminação extra-hepática (evidência 1iiA; recomendação 1A). »

« O uso de microesferas carregadoras ("drug-eluting beads") mostrou taxas de resposta semelhantes às de partículas gelfoam-Lipiodol[®] UF associadas com menos eventos adversos sistêmicos (evidência 1D; recomendação 2B). »

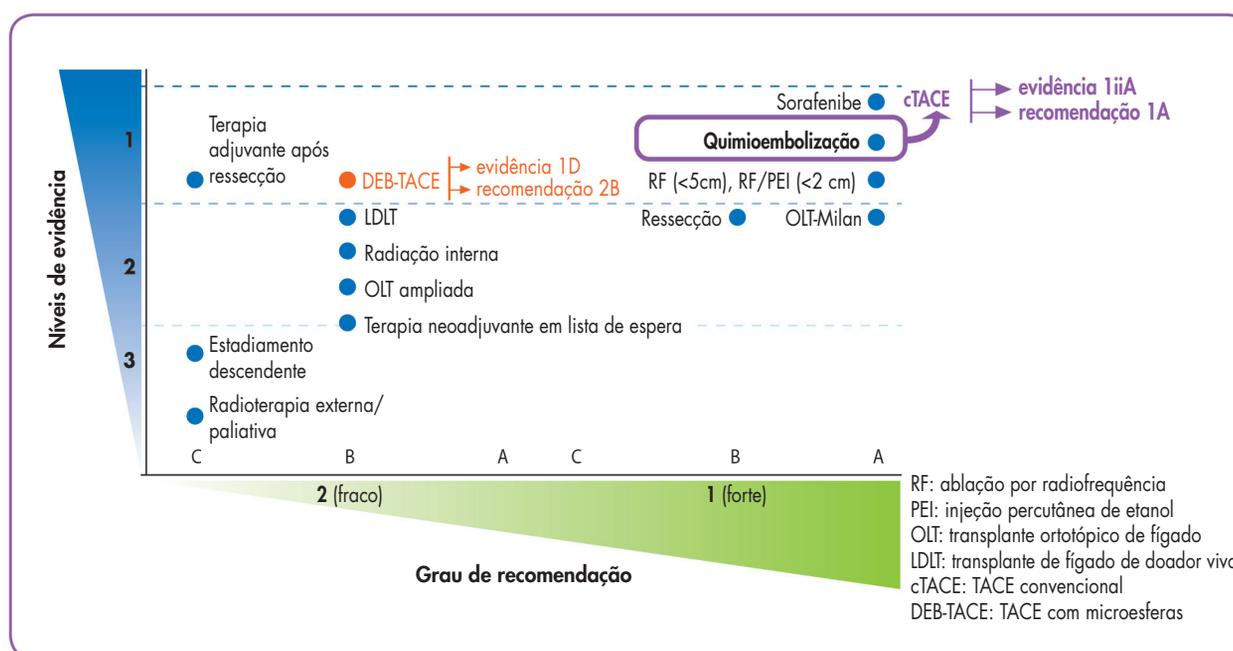


Figura 9: adaptado de Globocan 2012

A cTACE É ALTAMENTE RECOMENDADA PARA PACIENTES COM CHC DE ESTÁDIO B

Nível de evidência ⁽²⁾

Força de evidência de acordo com o desenho do estudo	
↑ Força do nível de evidência	Nível 1: Estudos clínicos controlados e randomizados ou meta-análises de estudos randomizados
	(i) duplo-cego
	(ii) Liberação de tratamento em caráter aberto
	Nível 2: Estudos clínicos controlados não randomizados
	Nível 3: Séries de casos
	(i) Séries consecutivas, baseadas em população
	(ii) Casos consecutivos (não baseados em população)
	(iii) Casos não consecutivos
Força de evidência de acordo com os desfechos	
↑ Força do nível de evidência	A. Mortalidade total (ou sobrevida global de um tempo definido)
	B. Mortalidade por causa específica (ou mortalidade por causa específica em um tempo definido)
	C. Qualidade de vida cuidadosamente avaliada
	D. Substitutos indiretos
	(i) Sobrevida livre de eventos
	(ii) Sobrevida livre de doenças
	(iii) Sobrevida livre de progressão
	(iv) Taxa de resposta tumoral

Evidência de Lipiodol® UF 1iiA

Tabela 3: adaptado de EASL-EORTC 2012

ALTO NÍVEL DE EVIDÊNCIA DE AUMENTO DA SOBREVIDA GLOBAL

Grau de recomendação ⁽²⁾

Grau de evidência ⁽¹⁾	Observações	Símbolo
Alta qualidade	Muito improvável que pesquisa adicional altere nossa confiança na estimativa de efeito	A
Qualidade moderada	É provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e pode mudar a estimativa	B
Qualidade baixa ou muito baixa	É provável que pesquisa adicional tenha um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito e é provável que mude a estimativa. Qualquer estimativa de efeito é incerta.	C
Grau de recomendação	Observações	Símbolo
Alta recomendação justificada	Fatores que influenciam a força da recomendação incluíram a quantidade da evidência, importantes resultados presumidos do paciente e custo	1
Recomendação mais fraca	Variabilidade nas preferências e nos valores ou mais incerteza: mais provável se justificar uma recomendação fraca. A recomendação é feita com menos certeza: custo ou consumo de recurso mais alto.	2

Recomendação 1A de Lipiodol® UF

Tabela 4: adaptado de EASL-EORTC 2012

ALTO GRAU DE RECOMENDAÇÃO COM BASE EM EVIDÊNCIAS DE ALTA QUALIDADE

Endosso da cTACE por diretrizes internacionais da prática clínica

Diretrizes americanas⁽⁹⁾

« A TACE é recomendada como terapia não curativa de primeira linha para pacientes com CHC grande/multifocal não cirúrgico que não apresenta invasão vascular ou propagação extra-hepática (nível I). »

« A quimioterapia deve ser injetada antes da obstrução arterial. É habitual se suspender a quimioterapia em Lipiodol® UF, um meio de contraste oleoso usado para estudos linfográficos. O Lipiodol® UF é seletivamente retido dentro do tumor e isto amplia a exposição das células neoplásicas à quimioterapia... »

Diretrizes chinesas⁽¹⁰⁾

« O cateterismo superseletivo, sempre que possível, é preferido em combinação com agentes adequados de embolização. Uma mistura de emulsão de Lipiodol® UF e agentes quimioterápicos comumente é usada para esta terapia. A dose de óleo iodado deve depender do tamanho, suprimento de sangue e tumoração das artérias de alimentação do tumor. »

Diretrizes japonesas⁽¹¹⁾

« Recomenda-se a quimioembolização arterial percutânea/TAE como tratamento para o carcinoma hepatocelular com danos hepáticos de estádios A e B (inoperável e não candidato à terapia de ablação local)... (grau A). »

« O Lipiodol® UF-TACE, considerando-se a reserva funcional hepática e a área de tecidos hepáticos não cancerosos a ser quimioembolizada, é recomendado para a atual TACE (grau B). [...] »

A cTACE É MUNDIALMENTE ENDOSSADA POR DIRETRIZES INTERNACIONAIS

Dados de sobrevida global ^(2,12)

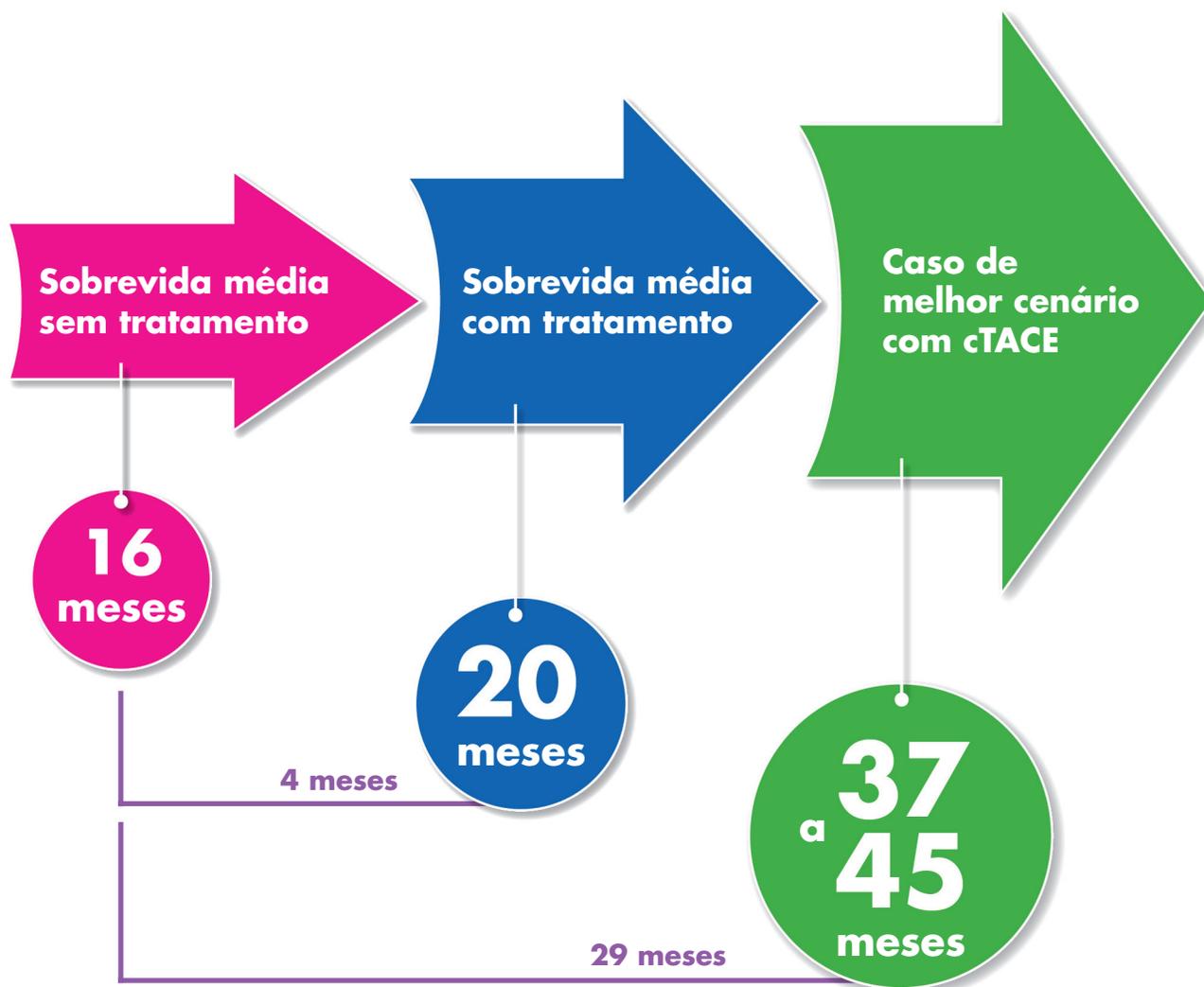


Figura 10: adaptado de Ikeda 2013

MELHORA SIGNIFICATIVA DA SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM CHC DE ESTÁDIO B

Dados de segurança⁽¹³⁾

Estudo clínico retrospectivo, de centro único

Pacientes com CHC (n=198) tratados por TACE

Desfechos: lesões hepáticas/biliares avaliadas por TC/RMN

Objetivo:

«... este estudo descreve e compara lesões hepáticas/biliares encontradas com TACE em tumores desenvolvidos em fígados cirróticos (carcinoma hepatocelular (CHC) [...] »

n(%)	Grupo CHC (n=198)	
	cTACE (n=142)	DEB-TACE (n=56)
Ducto biliar dilatado (n=13)	3 (2,1)	10 (17,9)
Estreitamento de veia porta (n=6)	2 (1,4)	4 (7,1)
Trombose da veia porta (n=7)	2 (1,4)	5 (8,9)
Biloma/infarto do fígado (n=1)	1 (0,7)	0
Sessão com pelo menos uma lesão hepática/biliar (n=23)	6 (4,2)	17 (30,4)

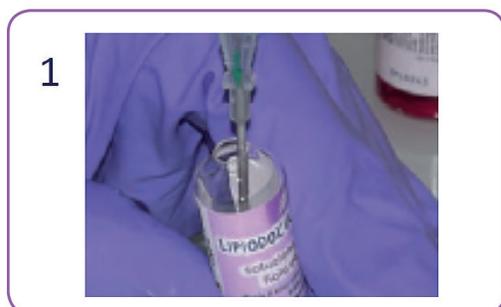
Tabela 5: adaptado de Guiu 2012

Resultados:

«... Pelo menos uma lesão hepática/biliar foi observada após 30,4-35,7% das sessões de DEB-TACE, enquanto que ela ocorreu após 4,2-7,2% de Lipiodol® UF-TACE ($p < 0,001$). Sugerimos cautela ao se usar DEB-TACE no fígado não cirrótico. »

INCIDÊNCIA MAIS BAIXA DE LESÕES HEPÁTICAS/BILIARES APÓS cTACE VS. DEB-TACE

Preparação da emulsão Lipiodol® UF-fármaco



Prepare uma seringa contendo Lipiodol® UF e uma seringa contendo o agente anticâncer



Conecte as duas seringas a uma torneira de três vias



Faça 15 a 20 movimentos para frente e para trás entre as duas seringas para obter uma mistura homogênea



Obtenha uma mistura de Lipiodol® UF + agente anticâncer

Imagem 1: arquivo Guerbet.

Exemplo de preparação de doxorrubicina de acordo com as práticas clínicas.

A emulsão deve ser preparada extemporaneamente e usada imediatamente após o preparo (dentro de 3 horas).

Recomendação para a preparação da emulsão

- O fármaco anticâncer deve ser empurrado primeiro para a seringa contendo Lipiodol® UF⁽¹⁴⁾
- O volume de fármaco anticâncer deve ser menor que o volume de Lipiodol® UF, idealmente um volume do fármaco para dois volumes de Lipiodol® UF⁽¹⁵⁾
- Misture vigorosamente o fármaco anticâncer e o Lipiodol® UF através de uma torneira de 3 vias⁽¹⁴⁾

Fármacos anticâncer associados com Lipiodol® UF

Vários fármacos anticâncer podem ser associados com Lipiodol® UF

Cisplatina ⁽⁷⁾

Doxorrubicina ⁽⁸⁾

Epirrubicina ⁽¹⁶⁾

Mitomicina ⁽¹⁷⁾

As instruções e precauções para uso quanto ao fármaco anticâncer devem ser rigorosamente obedecidas de acordo com a bula.

Lipiodol® UF

CARACTERÍSTICAS	BENEFÍCIOS
Visualizador e localizador de tumor	<ul style="list-style-type: none">- Visualização e localização imediata de tumor para orientação de procedimento em tempo real ⁽¹⁶⁾- Confirmação visual completa do tumor de acordo com o procedimento para prognóstico do paciente ⁽²⁰⁾
Vetorizador de fármaco quimioterápico	<ul style="list-style-type: none">- Liberação proximal e distal do fármaco graças à deformabilidade e diversidade de tamanho das gotículas ⁽³⁾- Aumento da Sobrevida global do paciente até 45 meses ⁽²⁻¹²⁾- Endossado por diretrizes internacionais como Padrão de cuidados ⁽²⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁾
Duplo embolizante transitório	<ul style="list-style-type: none">- Necrose de nódulo índice e dos secundários graças à embolização arterioportal dupla ⁽¹⁹⁾- Oclusão transitória autorizando repetição de tratamento ⁽¹⁸⁾

Bibliografia

- (1) Globocan 2012 Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide 2012.
- (2) Europe: EASL-EORTC / Clinical Practice Guidelines / Journal of Hepatology 2012 vol. 56; 908–943.
- (3) De Baere t. et al. Circulatory alterations induced by intra-arterial injection of iodized oil emulsions of iodized oil and doxorubicin: experimental study, Radiology, 1995; 194: 165-170.
- (4) Kan Z. et al. Liver anatomy: microcirculation of the liver, Sem. Intervent. Radiology 2008; 25: 77-85.
- (5) Kan Z. et al. Distribution and effect of iodized poppyseed oil in the liver after hepatic artery embolization : experimental study in several animal species, Radiology 1993; 186: 861-866.
- (6) Miyayama S. et al. Ultrasensitive Transcatheter Arterial Chemoembolization with a 2-F Tip Microcatheter for Small Hepatocellular Carcinomas: Relationship Between Local Tumor Recurrence and Visualization of the Portal Vein with Iodized Oil J Vasc Interv Radiol 2007; 18:365–376
- (7) Lo C.M. et al. Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma, Hepatology 2002; 5, 1164-1171.
- (8) Llovet J.M. Arterial embolization or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial, The Lancet 2002; 359 : 1734-1739.
- (9) US Guidelines: Bruix J. AASLD Practice Guidelines; American Association for Study of the Liver Diseases; Hepatology 2011; Vol. 53, No. 3.
- (10) Chinese guidelines 2011 edition, Chin. Clin. Oncol. 2012; 1:10.
- (11) Japanese Guidelines: Hepatology Research 2010; 40 (Suppl. 1): 96–112.
- (12) Ikeda M. et al. Prospective study of transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : an Asian cooperative study between Japan and Korea 2013; J. Vasc. Interv. Radiol.; 24: 490-500.
- (13) Guiu B. et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: lipiodol vs. Drug-eluting beads, J. of Hepatol. 2012; 56: 609-617.
- (14) De Baere T. et al. Quantification of Tumor Uptake of Iodized Oils and Emulsion of Iodized Oils: Experimental Study Radiology 1996; 201: 731-735.
- (15) Nakamura H. et al. Transcatheter Oily Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma Radiology 1989; 170: 783-786.
- (16) Chen M. et al. High Dose Iodized Oil Transcatheter Arterial Chemoembolization for Patients with Large Hepatocellular Carcinoma World. gastroenterol. 2002; 8: 74-78.
- (17) Shi M. et al. High Roles Played by Chemolipiodolization and Embolization in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Single-blind, Randomized Trial 2012; 105: 59-68.
- (18) Georgiades C. et al. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Does it predict of subsequent treatment, Radiology 2012 October; 265(1): 115-123.
- (19) Terayama N. et al. Accumulation of Iodized Oil Within the Non-Neoplastic Liver Adjacent to Hepatocellular Carcinoma via the Drainage Routes of the Tumor After Transcatheter Arterial Embolization CVIR 2001; 24:383-387
- (20) Takayasu K. et al. Comparison of CT Findings with Resected Specimens After Chemoembolization with Iodized Oil for Hepatocellular Carcinoma AJR 2000;175:699–704
- (21) Mabed M, Esmaeel M, El-Khodary T, et al. A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer Care (Engl). 2009 Sep;18(5):492-9.
- (22) Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology. 2003 Feb;37(2):429-42. Review.



LIPIODOL® UF. COMPOSIÇÃO: Ésteres etílicos de ácidos graxos do óleo de semente de papoula iodado, 10 mL, correspondente a um teor de iodo de 480 mg/mL. **INDICAÇÕES:** Em uso diagnóstico para exames de linfografia e como indicações complementares sialografia e fistulografia. Em radiologia intervencionista para visualização, localização e vetorização durante procedimento de quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário em adultos, em associação com agente antineoplásico. **CONTRA-INDICAÇÃO:** Em uso diagnóstico, é contra-indicado quando há hipersensibilidade ao Lipiodol® UF (ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodado). Hipertireoidismo comprovado. Lesões traumáticas, hemorragias ou sangramentos recentes (risco de extravasamento ou de embolia). Broncografia. Em radiologia intervencionista, é contra-indicado em quimioembolização transarterial (exceto em tecido hepático); Administração nas áreas do fígado com dutos biliares dilatados a menos que a drenagem tenha sido feita; A quimioembolização não é indicada em pacientes com invasão macroscópica e/ou tumor extra-hepático disseminado, e em pacientes com trombose de veia portal. Este medicamento é contraindicado para o uso em lactantes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações farmacológicas: metformina. Associações que exigem cautela: betabloqueadores, substâncias vasomotoras, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos receptores de angiotensina, pois estes medicamentos reduzem a eficácia dos mecanismos compensatórios cardiovasculares. Diuréticos devido ao risco de desidratação; interleucina II, por risco de intensificação das reações aos meios de contraste. **REAÇÕES ADVERSAS:** A maioria das reações adversas são dose-dependentes, e consequentemente, a posologia deve ser a menor possível. Em linfografia, pode-se observar uma elevação da temperatura seguida de febre entre 38 e 39°C nas 24 horas seguintes ao exame. A utilização de Lipiodol® UF causa uma reação de corpo estranho com formação de macrófagos e células gigantes de corpo estranho e aparição de sinusite, plasmocitoses e subsequente reorganização do tecido conjuntivo dos gânglios linfáticos. Reações de hipersensibilidade são possíveis. Em quimioembolização transarterial seletiva, a maioria das reações adversas não são causadas pelo Lipiodol® UF por si só, mas devido ao medicamento oncológico e a embolização. As reações adversas mais frequentes desse procedimento são as síndromes pós embolização (febre, dor abdominal, náusea, vômito) e alterações transitórias nos testes de função hepática. **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES:** Lipiodol® UF não deve ser administrado por via intravenosa, intra-arterial (exceto para cateterismo seletivo da artéria hepática em carcinoma hepatocelular) ou intratecal. Há risco de hipersensibilidade independente da dose a ser administrada. Deve-se identificar pacientes de risco, ou seja, pacientes desidratados e aqueles com insuficiência renal, diabetes, insuficiência cardíaca grave, gamopatia monoclonal (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström), antecedentes de falência renal após a administração de meios de contrastes iodado, crianças com idade inferior a 1 ano e pacientes idosos ateromatosis. Hidratar o paciente antes e depois da realização do exame. Evitar medicação nefrotóxica concomitante. Respeitar um intervalo mínimo de 48 horas entre dois exames radiológicos. O intervalo de tempo entre cada quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular não deve ser inferior a 30 dias à pacientes com disfunção hepática grave. **POSOLOGIA:** Para linfografia: Deve ser administrado por injeção lenta ou cateterismo mediante uma seringa de vidro adequada e um cateter. A administração se efetua por cateterismo linfático. Pode ser precedida de injeção de um corante para localizar os vasos linfáticos. A dose usual é de 5-7 ml por injeção intralinfática para opacificação de um membro (a dose deve ser adaptada para a altura do paciente), ou seja, 10 a 14 ml para linfografia bilateral dos pés. Em crianças de 1 a 2 anos, é suficiente uma dose de 1 mL por extremidade. O produto deve ser administrado com prudência em pacientes com mais de 65 anos que sofram de doenças básicas do sistema cardiovascular, respiratório ou nervoso. Para diagnóstico de lesões hepáticas: Deve ser administrado estritamente por via intra-arterial hepática seletiva. A dose usual varia dependendo do tamanho da lesão, variando de 2 a 10 mL por paciente. Em radiologia intervencionista: A administração é por cateterismo intra-arterial seletivo da artéria hepática. A dose de Lipiodol® UF depende da extensão da lesão, mas não deve exceder o total de 15 mL em adultos. Lipiodol® UF pode ser misturado com medicamentos oncológicos como a cisplatina, doxorubicina, epirubicina e mitocina. M.S.: 1.4980.0012 - Farmacêutico responsável: Fabio Bussinger - CRF-RJ 9.277. Referência: Bula_Lipiodol_22008-10.

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO.
USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS.
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Guerbet |

www.guerbet.com

PT 16 048 JUNHO/2017



LIPIODOL® UF

Ésteres etílicos de ácidos graxos do óleo de papoula iodado



Preparação da mistura de Lipiodol® UF com medicamento anticancerígeno usando **VECTORIO®**



Prepare as duas seringas de mistura

- ▶ 1 com Lipiodol® UF
- ▶ 1 com medicamento anticancerígeno

Imagem 1: Arquivo Guerbet



Conecte as duas seringas à torneira de 3 vias



Realize 20 movimentos para frente e para trás para obter uma mistura homogênea



A mistura de Lipiodol® UF + medicamento anticancerígeno está pronta para a injeção

① Possibilidade de repetição da mistura dentro do sistema fechado.

A mistura deve ser preparada extemporaneamente e deve ser utilizada imediatamente após o preparo (dentro de 3 horas)



Recomendação de **preparação da mistura**

- O medicamento anticancerígeno deve ser primeiro empurrado para a seringa contendo Lipiodol® UF¹
- O volume de medicamento anticancerígeno deve ser menor do que o volume de Lipiodol® UF, o ideal é 1 volume de medicamento anticancerígeno para 2 volumes de Lipiodol® UF²
- A mistura vigorosa de Lipiodol® UF e o medicamento anticancerígeno deve ser feita através da torneira¹



Lipiodol® UF pode estar associado à vários medicamentos antineoplásicos

Vários medicamentos antineoplásicos podem ser associados ao Lipiodol® UF

Cisplatina³

Doxorubicina⁴

Epirubicina⁵

Mitomicina⁶

As instruções e precauções para uso quanto ao fármaco anticâncer devem ser rigorosamente obedecidas de acordo com a bula.



A mistura deve ser realizada com VECTORIO®*

* A Guerbet recomenda o uso de Vectorio® para preparar a mistura da injeção de Lipiodol® UF com o medicamento anticancerígeno.

1) De Baere T. et al. Quantification of Tumor Uptake of Iodized Oils and Emulsion of Iodized Oils: Experimental Study Radiology 1996; 201:731-735.

2) Nakamura H. et al. Transcatheter Oily Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma Radiology 1989; 170:783-786.

3) Lo C.M. et al. Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular carcinoma: Hepatology 2002; 5:1164-1171

4) Llovet J.M. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial, The Lancet 2002; 359:1734-1739.

5) Chen M. et al. High Dose Iodized Oil Transcatheter Arterial Chemoembolization for Patients with Large Hepatocellular Carcinoma World. Gastroenterol. 2002; 8:74-78.

6) Shi M. et al. High Roles Played by Chemolipiodolization and Embolization in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Single-blind, Randomized Trial 2012; 105:59-68.

VECTORIO®

SISTEMA DE MISTURA & INJEÇÃO PARA cTACE

Vectorio® segurança e eficácia para melhorar a mistura do fármaco em cTACE



RESISTENTE | FÁCIL MANUSEIO | EXATIDÃO

Guerbet |

Contrast for Life

LIPIODOL® UF. INDICAÇÕES: - Em uso diagnóstico para exames de linfografia e como indicações complementares sialografia e fistulografia. - Em radiologia intervencionista para visualização, localização e vetorização durante procedimento de quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário em adultos, em associação com agente antineoplásico. **CONTRA-INDICAÇÃO:** - Em uso diagnóstico, é contra-indicado quando há hipersensibilidade ao Lipiodol® UF (ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodado). Hipertireoidismo comprovado. Lesões traumáticas, hemorragias ou sangramentos recentes (risco de extravasamento ou de embolia). Broncografia. - Em radiologia intervencionista, é contra-indicado em quimioembolização transarterial (exceto em tecido hepático); Administração nas áreas do fígado com dutos biliares dilatados a menos que a drenagem tenha sido feita; A quimioembolização não é indicada em pacientes com invasão macroscópica e/ou tumor extra-hepático disseminado, e em pacientes com trombose de veia portal. Este medicamento é contraindicado para o uso em lactantes. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Interações farmacológicas: metformina. Associações que exigem cautela: betabloqueadores, substâncias vasomotoras, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos receptores de angiotensina, pois estes medicamentos reduzem a eficácia dos mecanismos compensatórios cardiovasculares. Diuréticos devido ao risco de desidratação; interleucina II, por risco de intensificação das reações aos meios de contraste. **REAÇÕES ADVERSAS:** A maioria das reações adversas são dose-dependentes, e consequentemente, a posologia deve ser a menor possível. - Em Linfografia, pode-se observar uma elevação da temperatura seguida de febre entre 38 e 39°C nas 24 horas seguintes ao exame. A utilização de Lipiodol® UF causa uma reação de corpo estranho com formação de macrófagos e células gigantes de corpo estranho e aparição de sinusite, plasmocitoses e subsequente reorganização do tecido conjuntivo dos gânglios linfáticos. Reações de hipersensibilidade são possíveis. - Em quimioembolização transarterial seletiva, a maioria das reações adversas não são causadas pelo Lipiodol® UF por si só, mas devido ao medicamento oncológico e a embolização. As reações adversas mais frequentes desse procedimento são as síndromes pós embolização (febre, dor abdominal, náusea, vômito) e alterações transitórias nos testes de função hepática. **ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES:** Lipiodol® UF não deve ser administrado por via intravenosa, intra-arterial (exceto para cateterismo seletivo da artéria hepática em carcinoma hepatocelular) ou intratecal. Há risco de hipersensibilidade independente da dose a ser administrada. Deve-se identificar pacientes de risco, ou seja, pacientes desidratados e aqueles com insuficiência renal, diabetes, insuficiência cardíaca grave, gamopatia monoclonal (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström), antecedentes de falência renal após a administração de meios de contrastes iodado, crianças com idade inferior a 1 ano e pacientes idosos ateroscleróticos. Hidratar o paciente antes e depois da realização do exame. Evitar medicação nefrotóxica concomitante. Respeitar um intervalo mínimo de 48 horas entre dois exames radiológicos. O intervalo de tempo entre cada quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular não deve ser inferior a 30 dias à pacientes com disfunção hepática grave. **POSOLOGIA:** - Para Linfografia: Deve ser administrado por injeção lenta ou cateterismo mediante uma seringa de vidro adequada ou outros dispositivos de administração que demonstrem compatibilidade com Lipiodol® UF. A administração se efetua por cateterismo linfático. Pode ser precedida de injeção de um corante para localizar os vasos linfáticos. A dose usual é de 5-7 ml por injeção intralinfática para opacificação de um membro (a dose deve ser adaptada para a altura do paciente), ou seja, 10 a 14 ml para linfografia bilateral dos pés. Em crianças de 1 a 2 anos, é suficiente uma dose de 1 ml por extremidade. O produto deve ser administrado com prudência em pacientes com mais de 65 anos que sofram de doenças básicas do sistema cardiovascular, respiratório ou nervoso. - Para Diagnóstico de lesões hepáticas: Deve ser administrado estritamente por via intra-arterial hepática seletiva. A dose usual varia dependendo do tamanho da lesão, variando de 2 a 10 ml por paciente. - Em radiologia intervencionista: A administração é por cateterismo intra-arterial seletivo da artéria hepática. A dose de Lipiodol® UF depende da extensão da lesão, mas não deve exceder o total de 15 ml em adultos. Lipiodol® UF pode ser misturado com medicamentos oncológicos como a cisplatina, doxorubicina, epirubicina e mitomicina. M.S.: 1.4980.0012 - Farmacêutico responsável: M. Dolores Dopazo R.P. - CRF-RJ 9042.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO. USO RESTRITO A HOSPITAIS E CLÍNICAS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.