GE Healthcare

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
Ceretec
Estabilizado

Kit reactivo para la preparación inyectable de
Exametazima de Tecnecio
(^{99m}Tc) estabilizado con cobalto

CERETEC ESTABILIZADO

COMPOSICIÓN

Cada vial de Ceretec contiene 0,5mg de exametazima (HM-PAO o [RR,SS]-4,8-diaza-3,6,6,9-tetrametilundecano-2,10-diona bioxima), 7,6µg de cloruro de estaño dihidrato y 4,5mg de cloruro sódico, como mezcla liofilizada sellada bajo nitrógeno.

Cada vial de solución de cobalto estabilizador contiene 250µg de cloruro de cobalto (II) hexahidratado en 2,5ml de agua para inyección- Ph.Eur.
Está disponible en envase de 5 pares de viales. Cada par de viales se utiliza para preparar una dosis.
Junto con el producto se suministran etiquetas para los viales reconstituidos y algodones (conteniendo alcohol isopropílico al 70% B.P.).

FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para inyección tras reconstitución y marcaje con 5ml de solución inyectable estéril de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio para inyección Ph.Eur. a una concentración radiactiva de 74-222 MBq/ml (2-6mCi/ml) y posterior estabilización con la solución de cobalto estabilizadora. Esto produce una solución inyectable de exametazima de Tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada, un radiofármaco de diagnóstico por imagen de uso monodosis. El pH de la inyección preparada esta entre 9,0-9,8.
Cada vial de Ceretec contiene 5 mg de liofilizado. Cada vial de solución de cobalto estabilizadora contiene 2,5ml.

PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas
Grupo terapéutico (ATC): Compuestos de Tecnecio (^{99m}Tc).
Código ATC: V09AA01
A las actividades y concentraciones químicas utilizadas para los procedimientos diagnósticos, la exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) no parece tener ningún efecto farmacodinámico.

Propiedades farmacocinéticas
El complejo del principio activo con tecnecio (^{99m}Tc) es neutro, lipofílico y de un peso molecular suficientemente bajo para atravesar la barrera hematoencefálica. El aclaramiento de la sangre tras la inyección intravenosa es rápido. La captación por el cerebro alcanza un máximo del 3,5-7,0% de la dosis inyectada un minuto después de la inyección. En los 2 minutos siguientes a la inyección se elimina hasta un 15% de la actividad en el cerebro, después de lo cual la disminución de la actividad en las 24 horas siguientes es muy pequeña, exceptuando la desintegración física del tecnecio-99m. La actividad no asociada al cerebro se distribuye ampliamente por todo el organismo, especialmente en los músculos y tejidos blandos. Alrededor de un 20% de la dosis inyectada se elimina a través del hígado inmediatamente después de la inyección, excretándose a través del sistema hepatobiliar. Aproximadamente el 40% de la dosis inyectada se excreta a través de los riñones, en la orina durante las 48 horas siguientes a la inyección, lo que produce una disminución generalizada del nivel de fondo existente en los músculos y tejidos

blandos. La estabilización in vitro con cloruro de cobalto (II) de la exametazima del tecnecio (^{99m}Tc) no parece afectar a la farmacocinética in vivo del complejo.

Datos preclínicos sobre seguridad
No existen datos preclínicos sobre seguridad adicionales importantes para su descripción en el perfil de seguridad del producto utilizado para las indicaciones autorizadas. No existe ningún indicio de que el perfil de toxicidad general de la preparación de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada sea significativamente distinta al de la preparación no estabilizada. Los estudios de mutagenicidad in vitro indican que la preparación de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada es débilmente mutagénica según el test Ames de mutación bacteriana, el ensayo de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y el ensayo de la timidina quinasa en linfoma de ratón.
La preparación estabilizada no resulto mutagénica en dos ensayos in vivo (micro núcleos de medula ósea de rata y micro núcleos de hígado de rata) En cantidades tales como las encontradas en la exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada, los iones de cobalto (II) o las formas complejadas de cobalto no producen efectos adversos conocidos y se eliminan rápidamente de la circulación por excreción urinaria.

TITULAR Y FABRICANTE

GE Healthcare AS
Nycoveien 1-2
NO-0485 Oslo
Noruega

INDICACIONES

Este medicamento está destinado únicamente para uso diagnóstico. La solución inyectable de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada está indicada para gammagrafía cerebral. El producto se utiliza en el diagnóstico de anormalidades del flujo sanguíneo regional cerebral como las que ocurren después de una apoplejía u otras enfermedades cerebrovasculares, epilepsia, enfermedad de Alzheimer u otras de demencia, ataques isquémicos transitorios, migrañas o tumores cerebrales.

CONTRAINDICACIONES

No hay contraindicaciones específicas.

PRECAUCIONES

Este producto no se debe administrar directamente al paciente. El contenido del vial está destinado para usarlo en la preparación de un agente inyectable radiactivo marcado con tecnecio (^{99m}Tc), mediante los procedimientos descritos en este prospecto. El contenido del vial con cobalto estabilizador deberá ser usado únicamente para la adición al vial de Ceretec™ reconstituido y marcado para la estabilización de la forma de dosificación clínica. Los agentes radiofarmacéuticos deben ser utilizados exclusivamente por personal cualificado que cuente con la autorización gubernamental adecuada parar el uso y la manipulación de radionucleidos. Únicamente el personal autorizado en los entornos clínicos designados puede recibirlos, utilizarlos y administrarlos. Su recepción, almacenamiento, uso, transferencia y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes. Los radiofármacos deben ser preparados por el usuario de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas adecuadas, de manera que satisfagan los requisitos de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos. También deben observarse las precauciones normales para el manejo de materiales radiactivos. Debe evitarse que el material radiactivo se ingiera o entre en contacto con la piel o prendas de vestir, intentando reducir al mínimo la exposición a la radiación tanto del personal profesionalmente expuesto como de los pacientes u otras personas. Es aconsejable el uso de guantes, ropa y elementos apropiados de protección. Las manos deben lavarse siempre después de manipular materiales radiactivos.

La excreta de los pacientes después de la administración de radiofármacos no se recoge normalmente para su eliminación como residuo radiactivo, ya que puede eliminarse a través del alcantarillado. No obstante, deberá extremarse la precaución de no contaminar utensilios sanitarios, ropa, etc. Toda contaminación de esta índole deberá tratarse como contaminación radiactiva. Deberá extremarse el cuidado para evitar la contaminación de las zonas de trabajo. Si se produjera la contaminación, las zonas contaminadas deberán lavarse con un producto adecuado (por ejemplo, detergente). Los materiales contaminados deberán eliminarse como residuos radiactivos siguiendo un procedimiento autorizado.
Para detalles sobre el almacenamiento, la elución, el manejo y la eliminación del Generador estéril de tecnecio (^{99m}Tc) utilizado como fuente del pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio para inyección requerido para la preparación de Ceretec, el usuario debe consultar las instrucciones de uso que suministra el fabricante con el Generador.

Forma de eliminación del envase y de su contenido no usado
Una vez utilizados, todos los materiales (solidos o líquidos) relacionados con la preparación y administración del radiofármaco, incluyendo el producto no usado y el envase, deberán descontaminarse o tratarse como residuos radiactivos y, eliminarse según las condiciones especificadas por las autoridades locales competentes. Se prestara especial atención al método o métodos de eliminación, el máximo nivel de actividad permitido y el tipo de contención necesaria, intentando siempre minimizar los residuos radiactivos.

INTERACCIONES

Hasta la fecha, no se han descrito interacciones medicamentosas. No obstante, si está tomando alguna otra medicación consulte al médico o farmacéutico.

ADVERTENCIAS

Como parte del proceso de fabricación, el vial del producto liofilizado se llena con atmosfera inerte de nitrógeno a presión justo por debajo de la atmosférica antes de ser sellado con su cierre de goma. El producto no contiene ningún conservante antimicrobiano. El complejo exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) no debe ser mezclado ni diluido con ninguna otra sustancia más que las recomendadas en su preparación. Este producto es un componente para usar en la preparación de un producto radiactivo destinado a uso farmacéutico. Debido a la pequeña cantidad de sustancias químicas presentes, el riesgo para las personas que manipulen o administren el producto es mínimo, no más que el debido a su propia naturaleza radiactiva. La administración de radiofármacos supone un riesgo, para otras personas, de radiación externa o contaminación con gotas de orina, vómitos, etc. Deben tenerse en consideración las oportunas precauciones de protección radiológica conforme a la reglamentación nacional.

Embarazo y lactancia
No se dispone de datos sobre el uso de este producto en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal. Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas implican también dosis de radiación al feto. Solo podrían llevarse a cabo investigaciones indispensables durante el embarazo, cuando el beneficio esperado supere el riesgo que corren madre y feto. La administración de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) en una dosis de 500MBq proporciona una dosis absorbida por el útero de 3,3mGy. Una dosis de radiación de 0,5mGy (equivalente a la exposición anual por la radiación de fondo) se consideraría como un riesgo potencial para el feto. Cuando sea necesario administrar radiofármacos a una mujer en edad reproductora, debe buscarse siempre indicios de un posible embarazo. Toda mujer que presente retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda, es fundamental que la exposición a la radiación sea la mínima necesaria para obtención de la información clínica deseada. Debe considerarse la posibilidad de utilizar técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes. Los procedimientos con radionúclidos realizados en mujeres embarazadas implican además dosis de radiación recibidas por el feto. Solo debe llevarse a cabo investigaciones estrictamente necesarias, cuando el beneficio probable supere el riesgo que corren madre y feto. Antes de administrar un radiofármaco a una madre que está amamantando a su hijo, debe considerarse la posibilidad de retrasar razonablemente la investigación hasta que la madre haya terminado el periodo de lactancia y plantearse si se ha seleccionado el agente radio farmacéutico más apropiado, teniendo en cuenta la

secreción de radiactividad en la leche materna. Si la administración se considera necesaria, debe interrumpirse la lactancia durante 12 horas y desecharse la leche extraída durante este periodo. La lactancia puede reiniciarse cuando el nivel de radiactividad en la leche no supere una dosis de 1 mSv para el niño.

Uso en niños
No se recomienda la administración de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) en niños o adolescentes debido a que los datos para estos grupos de edad no están disponibles.
Uso en Geriatría
Estudios clínicos con Ceretec no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores, para determinar si ellos responden diferente de los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias entre el anciano y pacientes más jóvenes.
En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debería efectuarse con precaución, comenzando generalmente con el rango de dosis más bajo, considerando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuidas y de enfermedades concomitantes u otras terapias farmacológicas.
Se sabe que este fármaco es excretado principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal dañada. Debido a que es más probable que los pacientes ancianos tengan función renal disminuida, se debe tener precaución en la selección de la dosis y puede ser de utilidad monitorear la función renal.

Efecto sobre la capacidad de conducción
Hasta la fecha no se han descrito efectos sobre la capacidad de conducción.

POSOLOGÍA

Normalmente es un procedimiento de diagnóstico que se realiza una sola vez. Para adultos (70kg) y ancianos la dosis es de 350-500MBq (9,5-13,5mCi) por inyección intravenosa directa.

INSTRUCCIONES PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DEL PREPARADO

Procedimiento para la preparación de solución inyectable intravenosa de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada.

Además de tomarse las precauciones normales de seguridad en el manejo de materiales radiactivos, deben usarse técnicas asépticas para mantener la esterilidad de los componentes del vial.

i) Colocar el vial de Ceretec en un recipiente blindado adecuado y limpiar el septo del cierre de goma con el algodón proporcionado.
ii) Mediante una jeringa de 10ml, inyectar en el vial blindado 5ml del eluído estéril de un generador de tecnecio (^{99m}Tc) (Ver Notas 1 a 6). Antes de quitar la jeringa del vial, retirar 5ml de gas por encima de la solución con el fin de normalizar la presión dentro del vial. Agitar el vial durante 10 segundos para asegurar la disolución completa del polvo.
iii) Entre 1 y 5 minutos después de la reconstitución y marcaje, inyectar 2ml de la solución estabilizadora de cobalto en el vial blindado usando una jeringa de 3ml. Antes de retirar la jeringa del vial, aspirar 2ml de gas del espacio sobre la solución con el fin de normalizar la presión del vial. Agitar el vial blindado durante 10 segundos para garantizar una mezcla completa.
iv) Medir la actividad total y calcular el volumen que ha de ser inyectado.
v) Cumplimentar la etiqueta suministrada y unirla al vial.
vi) Usar dentro de un máximo de 5 horas después de su preparación.
vii) Desechar cualquier material no usado y el contenedor por una vía autorizada.

Notas.
1) Para obtener una mayor pureza radioquímica, utilizar un eluído fresco de tecnecio-99m.

2) El eluído del generador de tecnecio (^{99m}Tc) debe ser utilizado dentro de las cuatro horas siguientes a su elución, y debe ser obtenido de un generador que haya sido eluído en las 24 horas previas.
3) Se puede añadir al vial 0,37-1,11GBq (10-30mCi) de tecnecio-99m.
4) Antes de proceder a la reconstitución y marcaje se debe ajustar la concentración radiactiva del eluído (0,37-1,11GBq en 5ml) mediante dilución con solución salina para inyección.
5) Debe utilizarse pertecnetato (^{99m}Tc) que cumpla con las especificaciones establecidas en las monografías USP y BP/Ph.Eur. Sobre la preparación inyectable de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio.
6) La exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada con cobalto es una solución de color amarillo-pálido y el pH debe estar entre 5,0 y 8,0.
7) Cuando la preparación de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada es transferida a las jeringas individuales para cada paciente, se debe extraer un pequeño volumen de gas de la parte superior del vial a la jeringa después de haber transferido la solución para asegurar que no queda resto de solución en contacto con la aguja de la jeringa antes de la administración al paciente.

DETERMINACIÓN DE LA PUREZA RADIOQUÍMICA

En las preparaciones de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) pueden encontrarse tres posibles impurezas radioquímicas: complejo secundario de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc), pertecnetato (^{99m}Tc) libre y tecnecio (^{99m}Tc)-reducido hidrolizado. Para determinar la pureza radioquímica de la inyección, es necesario utilizar una combinación de dos sistemas cromatográficos. Las muestras se aplican con una aguja, aproximadamente a 2,5cm de la parte inferior de las dos tiras de Cromatografía de papel de microfibra de vidrio impregnado con ácido silícico (GMCP-SA) (2 cm (+ 2 mm) x 20cm). Las tiras se colocan inmediatamente en tanques de desarrollo de cromatografía ascendente, uno de ellos conteniendo 2-butanona y el otro con cloruro sódico 0,9% (1cm de profundidad del solvente preparado). Después de un desarrollo de 14 cm, las tiras se quitan, los frentes del solvente se marcan y secan, y se determina la distribución de la actividad utilizando el equipo adecuado.

Interpretación de cromatogramas

Sistema 1 [GMCP-SA: 2-butanona (MEK)]
El complejo secundario de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y el tecnecio (^{99m}Tc) reducido-hidrolizado permanecen en el origen.
El complejo lipofílico de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y el pertecnetato (^{99m}Tc) migran a Rf 0,8-1,0.

Sistema 2 (GMCP-SA: cloruro sódico 0,9%)
El complejo liofilice de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc), el complejo secundario de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y el tecnecio (^{99m}Tc) reducido-hidrolizado permanecen en el origen.
El pertecnetato (^{99m}Tc) migra a Rf 0,8-1,0.

i) Calcular el porcentaje de actividad debido al complejo secundario de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) y al tecnecio (^{99m}Tc)-reducido-hidrolizado mediante el Sistema 1 (A%). Calcular el porcentaje de actividad debido al pertecnetato (^{99m}Tc) por Sistema 2 (B%).
ii) La pureza radioquímica (como porcentaje de complejo lipofílico de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc)) viene dado por:100-(A%+B%) donde:
A% representa el nivel del complejo secundario de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) más el tecnecio (^{99m}Tc)-reducido-hidrolizado.
B% representa el nivel de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio.

Se puede esperar una pureza radioquímica de al menos el 80% con tal de que las muestras se hayan tomado y analizado dentro del periodo de validez recomendado para la preparación marcada y estabilizada. No utilizar si la pureza radioquímica es inferior al 80%. La pureza radioquímica es una especificación de adecuación del producto para su utilización.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis de radiactividad deberá estimularse la micción y la defecación para minimizar la dosis de radiación absorbida por el paciente.

REACCIONES ADVERSAS

Se han notificado algunos casos de hipersensibilidad moderada, evidenciada por el desarrollo de una erupción urticaria eritematosa después de la inyección intravenosa directa de la formulación de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) no estabilizada. No se han encontrado efectos indeseables atribuibles a la preparación estabilizada con cobalto. En caso de reacciones adversas a la administración de radiofármacos, los usuarios deberán disponer del tratamiento médico adecuado en el momento de la administración de cualquier radiofármaco a un paciente. Se solicita al usuario del producto, que notifique cualquier sospecha de reacción adversa o efectos secundarios asociados con el uso de este producto a GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U. o GE Healthcare AS. Para cada paciente, la exposición a radiaciones ionizantes debe estar justificada, en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser tal que la dosis de radiación resultante sea tan baja como sea posible, teniendo en cuenta la necesidad de obtener el resultado diagnostico deseado.
La exposición a las radiaciones ionizantes se encuentra vinculada a la inducción de cáncer y a una posibilidad potencial de desarrollo de defectos hereditarios. Para el diagnostico de medicina nuclear las evidencias actuales sugieren que estas reacciones adversas ocurrirán con una frecuencia despreciable debido a las bajas dosis de radiación involucradas. Para la mayoría de los diagnósticos que emplean técnicas de medicina nuclear la dosis de radiación (DEE) suministrada es menor de 20mSv. Bajo determinadas circunstancias clínicas, puede estar justificado el uso de dosis más elevadas. Si se observa cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente consulte al médico o farmacéutico.
Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida hipersensibilidad, incluyendo erupción cutánea eritema, urticaria, angioedema, prurito.
Trastornos del Sistema Nervioso: Dolor de cabeza, mareos, parestesia.
Trastornos Vasculares: Rubor.

DOSIMETRÍA DE LA RADIACIÓN

El tecnecio-99m se desintegra con emisión de radiación gamma, con una energía media de 140keV y una vida media de 6 horas, a tecnecio-99m que puede ser considerado como casi estable.

De acuerdo con el ICRP 62 (International Commission on Radiological Protection "Comisión Internacional para la Protección Radiológica"), la dosis de radiación absorbida estimada para varios órganos, tras la administración de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) en adultos, son los siguientes:

Órgano	**Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq) Adultos**
Suprarrenales	0'0053
Vejiga	0'023
Superficie ósea	0'0051
Cerebro	0'0068
Mamas	0'0020
Pared de la vesícula	0'018
Tracto GI	
Pared estomacal	0,0064
ID	0,012
IGS	0,018
IGI	0,015
Corazón	0,0037
Riñones	0,034
Hígado	0,0086
Pulmones	0,011
Músculos	0,0028

Esófago	0,0026
Ovarios	0,0066
Ovarios	0,0066
Medula ósea	0,0034
Piel	0,016
Bazo	0,0043
Testículos	0,0024
Timo	0,0026
Tiroides	0,026
Útero	0,0066
Órganos restantes	0,0032
Dosis equivalente efectiva (mSv/MBq)	**0,011**

La dosis efectiva (DE) es 4,7mSv/500MBq (individuo de 70kg).

La biodistribución y por tanto la dosimetría de radiación de la exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) no se alteran de forma significativa por la estabilización del cobalto in vitro.

Para convertir los datos de las tablas anteriores a unidades distintas a las del SI, se usan los siguientes factores:
1mSv = 0.1 Rem 1MBq = 0.027 mCi 1mGy = 0.1 Rad

Datos nucleares del tecnecio-99m. El pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio para inyección Ph.Eur. es producido por un generador de (^{99M}o/^{99m}Tc). El Tecnecio- 99m se desintegra con la emisión de radiación gamma (energía 141keV, 88,5%; 143keV, 0,03%) y tiene un periodo de semi-desintegración de 6,02 horas. El producto de la desintegración, tecnecio-99m, puede ser considerado como casi estable.

La tasa de dosis a 0,5m de un vial que contiene 1,11GBq de tecnecio- 99m con un blindaje de 3mm de plomo es de 0.03 µSv/h.

CADUCIDAD

Este radiofármaco no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

CONSERVACIÓN
Almacenar el producto antes y después de su preparación a una temperatura inferior a 25°C. No congelar. El producto marcado y estabilizado debe ser utilizado dentro de las 5 horas siguientes a su preparación. El almacenamiento del producto marcado debe realizarse de conformidad con la legislación nacional sobre materiales radiactivos, confinándolo a zonas designadas especialmente a tal efecto y de accesibilidad limitada a personal autorizado.

LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TEXTO REVISADO
Enero 2014

Fabricado por:
GE Healthcare AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo

Importado por:
General Electric International Inc.
Isidora Goyenechea 2800 Piso 21
Las Condes
Santiago-Chile

Bajo Licencia:
GE Healthcare AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
NO-0401 Oslo

Distribuido por:
Laboratorios Pharma Isa Ltda.
Alcalde Guzmán 1420
Quilicura
Santiago-Chile

Ceretec es marca registrada de GE Healthcare

GE y GE Monogramas son marcas registradas de General Electric Company

Patente europea números
123504 BI y 194843 BI.