

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ceretec Estabilizado 500 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 microgramos de exametazima

El radionúclido no está incluido en el equipo.

Excipiente con efecto conocido:

Antes de su reconstitución, este medicamento contiene sodio: 1,77 mg/vial

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica.

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

La solución inyectable de exametazima de tecnecio (^{99m}Tc) estabilizada está indicada en adultos para su uso en tomografía por emisión de fotón único (SPECT) en estudios de perfusión cerebral donde el objetivo diagnóstico es la detección de anomalías en el flujo sanguíneo regional cerebral, incluyendo:

- Evaluación de pacientes con enfermedad cerebrovascular (en particular, ictus agudo, isquemia crónica y accidente isquémico transitorio)
- Lateralización y localización pre-quirúrgica de focos epileptógenos
- Evaluación de pacientes con sospecha de demencia (diagnóstico diferencial entre enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal y entre enfermedad de Alzheimer y demencias de origen vascular).
- Técnica complementaria en el diagnóstico de muerte cerebral.
- Evaluación de lesiones cerebrales post-traumáticas

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

555-1110 MBq.

Normalmente es un procedimiento de diagnóstico que se realiza una sola vez.

Población pediátrica

No se recomienda la administración de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima con solución de cloruro de cobalto en niños. La seguridad y eficacia de la solución de cobalto no han sido establecidas para la población pediátrica.

Forma de administración

Vial multidosis

Este medicamento debe marcarse radiactivamente antes de su administración al paciente. Administración por vía intravenosa tras el marcaje radiactivo

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Para consultar las instrucciones sobre la preparación del paciente, ver sección 4.4.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a cualquiera de los componentes del radiofármaco marcado.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas.

La posibilidad de hipersensibilidad, incluidos los síntomas graves de anafilaxia siempre debe ser considerada.

Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe suspenderse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y ventilador deben estar disponibles inmediatamente.

Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación ionizante debe estar justificada en función del posible beneficio. La actividad administrada debe ser la mínima posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/riesgo en estos pacientes ya que en ellos es posible que aumente la exposición a la radiación.

Población pediátrica

Para las instrucciones sobre el uso en población pediátrica, ver secciones 4.2.

Preparación del paciente

El paciente debe estar bien hidratado antes del comienzo del procedimiento, y se le debe recomendar que orine frecuentemente durante las primeras horas tras su finalización para reducir la exposición a la radiación.

Advertencias específicas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”

Dependiendo de cuando se administre este medicamento, el contenido en sodio puede ser superior a 1 mmol (23 mg) por dosis, lo que deber tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Para las precauciones sobre el peligro medioambiental ver sección 6.6.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones y hasta la fecha no han sido reportados interacciones con medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Cuando sea necesario administrar radiofármacos a mujeres en edad fértil, es importante determinar si está o no embarazada. Toda mujer que presente un retraso en la menstruación debe considerarse embarazada mientras no se demuestre lo contrario. En caso de duda sobre un posible embarazo (si la mujer ha sufrido un retraso en la menstruación, si el período es muy irregular, etc), deben ofrecerse a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiaciones ionizantes (si existiesen).

Embarazo

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 suponen además dosis de radiación para el feto. Durante el embarazo únicamente se realizarán procedimientos estrictamente necesarios y sólo cuando el beneficio supere el riesgo para la madre o el feto.

Lactancia

Antes de administrar radiofármacos a una madre que está en periodo de lactancia, debe considerarse la posibilidad de retrasar la administración del radionúclido hasta que la madre haya terminado el amamantamiento, y debe plantearse si se ha seleccionado el radiofármaco más apropiado, teniendo en cuenta la secreción de radioactividad en la leche materna. Si la administración es necesaria, la lactancia materna debe suspenderse durante 12 horas y desecharse la leche extraída durante ese periodo.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea, eritema, urticaria, angioedema, prurito

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Dolor de cabeza, mareos, parestesia

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Rubor

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Náuseas, vómitos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.

Frecuencia no conocida: astenia (por ejemplo, malestar, fatiga)

La exposición a las radiaciones ionizantes se encuentra vinculada a la inducción de cáncer y a una posibilidad potencial de desarrollo de defectos hereditarios.

Dado que la dosis efectiva resultante de la administración de la actividad recomendada máxima de 1110 MBq para un adulto de 70 kg de peso es de unos 10,3 mSv, se espera que estas reacciones adversas ocurran con baja frecuencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano:

4.9. Sobredosis

En caso de administración de una sobredosis de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima la dosis de radiación recibida por el paciente debe reducirse, en la medida de lo posible, aumentando la eliminación corporal del radionúclido mediante micción frecuente y defecación

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: Radiofármaco de diagnóstico: sistema nervioso central, código ATC: V09AA01

Efectos farmacodinámicos

A las actividades y concentraciones químicas utilizadas para los procedimientos diagnósticos, el tecnecio (^{99m}Tc) exametazima no parece tener ningún efecto farmacodinámico.

5.2. 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}Tc). 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.

5.3. 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 distinto 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 resultó mutagénica en dos ensayos *in vivo* (micronúcleos de médula ósea de rata y micronúcleos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

El producto terminado contiene los siguientes excipientes:

Componentes Ceretec:

Cloruro sódico Ph. Eur.
Cloruro de estaño (II) dihidrato Ph. Alemana
Gas nitrógeno Ph. Eur.

Solución de Cobalto estabilizadora:

Cloruro de Cobalto (II) hexahidratado.
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

El período de validez del producto es de 52 semanas a partir de la fecha de fabricación. El producto marcado y estabilizado debe utilizarse dentro de las 6 horas siguientes a su preparación.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Almacenar el producto sin abrir a una temperatura inferior a 25° C. No congelar.
Conservar el producto marcado y estabilizado a una temperatura inferior a 25°C. No congelar.

El almacenamiento del producto marcado debe realizarse conforme a la legislación nacional para materiales radiactivos.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El producto se suministra liofilizado en un vial de vidrio sellado con un cierre de goma de clorobutilo y un sobresello de aluminio.

La solución de cobalto estabilizadora se suministra en un volumen de 2,5 ml, en un vial de vidrio con un cierre de goma de clorobutilo y un sobresello de aluminio.

Los viales se acondicionan en cajas de cartón, conteniendo 5 pares de viales.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionúclidos, y en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte 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 cumpla tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

El contenido del vial está destinado solo para uso en la preparación de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima y no está destinado para administración directa al paciente sin la preparación previa.

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este producto se compromete la integridad de este vial, el radiofármaco no debe utilizarse.

La administración debe realizarse de forma que se minimice el riesgo de contaminación por el medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio utilizar un blindaje adecuado.

El contenido del equipo antes de su preparación extemporánea no es radiactivo. Sin embargo, después de añadir la disolución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio para inyección, Ph. Eur., debe mantenerse el radiofármaco preparado debidamente blindado.

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GE Healthcare Bio-Sciences, S.A.U
C/ Gobelos, 35-37 La Florida
28023 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.666

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Julio 1999

Fecha de la última renovación: Enero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020

DOSIMETRÍA

La solución inyectable de pertecnetato(^{99m}Tc) de sodio se obtiene de un generador de radionúclido (⁹⁹Mo/^{99m}Tc) y decae por emisión de radiación gamma con una energía media de 140 KeV y un período de semidesintegración de 6,02 horas a tecnecio(⁹⁹Tc) que, dado su largo período de semidesintegración de $2,13 \times 10^5$ años, puede ser considerado como casi estable.

La siguiente tabla muestra la dosimetría según la ICRP publicación 128 (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015).

Órgano	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)
	Adultos
Adrenales	0,0053
Pared de la vejiga	0,023
Superficies óseas	0,0051
Cerebro	0,0068
Mamas	0,0020
Pared de la vesícula	0,018
Tracto Gastrointestinal	
Pared del estómago	0,0064

Pared del Intestino delgado	0,012
Pared del Colon	0,017
Pared del Intestino grueso ascendente	0,018
Pared del Intestino grueso descendente	0,015
Pared del Corazón	0,0037
Riñones	0,034
Hígado	0,0086
Pulmones	0,011
Músculos	0,0028
Esófago	0,0026
Ovarios	0,0066
Páncreas	0,0051
Médula 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 efectiva (mSv/MBq)	0,0093

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad máxima recomendada de 1110 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima para un adulto de 70 Kg es de aproximadamente 10,3 mSv.

La biodistribución y por lo tanto la dosis de radiación de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima no es alterada significativamente por la estabilización del cobalto *in vitro*.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas. Los viales no deben abrirse antes de desinfectar el tapón, la solución debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa de un solo uso equipada con un blindaje adecuado y una aguja estéril desechable o utilizando un sistema de aplicación automática autorizada.

Si la integridad del producto está comprometida, el producto no debe utilizarse.

Método de preparación

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

Utilizar una técnica aséptica durante todo el procedimiento.

- (i) Colocar el vial de Ceretec en un recipiente blindado adecuado y limpiar el septo del cierre de goma con el algodón suministrado.
- (ii) Mediante una jeringa de 10 ml, inyectar en el vial blindado 5 ml del eluido estéril del generador de tecnecio (^{99m}Tc) (ver notas 1 a 6). Antes de retirar la jeringa del

vial, aspirar 5 ml de gas del espacio sobre la solución con el fin de normalizar la presión del vial. Agitar el vial durante 10 segundos para garantizar la disolución completa del polvo.

- (iii) Entre 1 y 5 minutos después de la reconstitución y marcaje, inyectar 2 ml de la solución de cobalto estabilizadora en el vial blindado usando una jeringa de 3 ml. Antes de retirar la jeringa del vial, aspirar 2 ml 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 radiactividad total y calcular el volumen que ha de ser inyectado.
- (v) Cumplimentar la etiqueta suministrada y unirla al vial.
- (vi) Utilizar dentro de un máximo de 6 horas después de su preparación.
- (vii) Desechar todo el material no utilizado

Notas:

1. Para obtener una mayor pureza radioquímica, reconstituir con eluido fresco de tecnecio-99m.
2. El eluido del generador de tecnecio (^{99m}Tc) debe ser utilizado dentro de las cuatro horas de su elución y debe ser obtenido de un generador que haya sido ya eluido en las 24 horas previas.
3. Se puede añadir al vial 0,37 - 1,11 GBq (10-30 mCi) de tecnecio-99m.
4. Antes de proceder a la reconstitución y marcaje, se debe ajustar la concentración radiactiva del eluido (0,37 - 1,11 GBq en 5 ml) 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. El tecnecio (^{99m}Tc) exametazima 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 tecnecio (^{99m}Tc) exametazima 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.

Control de calidad

En las preparaciones de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima pueden detectarse tres posibles impurezas radioquímicas: un complejo secundario de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima, 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 2,5 cm de la parte inferior de las dos tiras de Cromatografía de papel de microfibra de vidrio impregnado con ácido (GMCP-SA) (2 cm (+2 mm) x 20 cm). Las tiras se colocan inmediatamente en tanques para desarrollo de cromatografía ascendente, uno de ellos conteniendo 2-butanona y el otro con cloruro sódico al 0,9 % (1 cm de profundidad de solvente recién preparado). Las tiras se retiran tras 14 cm de desarrollo, se marca el frente del solvente, se secan las tiras y se determina la distribución de la actividad con el uso de un equipo adecuado.

Interpretación de los cromatogramas.

Sistema 1 (GMCP-SA :2-butanona (MEK))

El complejo secundario de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima y el tecnecio (^{99m}Tc) reducido- hidrolizado permanecen en el origen.

El complejo lipofílico de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima y el pertecnetato (^{99m}Tc) migran con un R_f de 0,8-1,0.

Sistema 2 (GMCP-SA : cloruro sódico 0,9 %)

El complejo lipofílico de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima, el complejo secundario de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima y el tecnecio (^{99m}Tc) reducido-hidrolizado permanecen en el origen. El pertecnetato (^{99m}Tc) migra con un R_f de 0,8-1,0.

(i) Calcular el porcentaje de actividad debida al complejo secundario de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima y al tecnecio (^{99m}Tc) reducido-hidrolizado del sistema 1 (A %). Calcular el porcentaje de actividad debido al pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio del sistema 2 (B %).

(ii) La pureza radioquímica (expresada como porcentaje de complejo lipofílico de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima) viene dada por la ecuación:

$$100 - (A \% + B \%) \text{ donde}$$

A % representa el nivel de complejo secundario de tecnecio (^{99m}Tc) exametazima más el tecnecio (^{99m}Tc) reducido- hidrolizado.

B % representa el nivel de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio.

Puede esperarse una pureza radioquímica de al menos un 80 % siempre que las muestras se hayan obtenido y analizado dentro del período de validez recomendado para la preparación marcada y estabilizada. No utilizar si la pureza radioquímica es inferior al 80 %.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitarios <http://www.aemps.gob.es>