

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tetrofosmina ROTOP 0,23 mg equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El equipo contiene dos viales diferentes: vial 1 y vial 2.

El vial 1 contiene 0,23 mg de tetrofosmina como tetrofosmina (bis)tetrafluoroborato.

El vial 2 contiene 2,5 ml de solución de bicarbonato de sodio (0,2 M).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

El radionúclido no está incluido en el equipo.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica.

Vial 1: polvo blanco o blancuzco.

Vial 2: solución clara, incolora.

Para ser marcado radiactivamente con una solución inyectable de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Está indicado en adultos. Para el uso en la población pediátrica, ver sección 4.2.

Después del marcaje radiactivo con solución inyectable de pertecnetato de sodio (^{99m}Tc), la solución de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina obtenida está indicada para:

Obtención de imágenes del miocardio

El tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina es un agente de perfusión miocárdica indicado como ayuda en el diagnóstico y localización de la isquemia y/o infarto miocárdico.

En pacientes sometidos a gammagrafía de perfusión miocárdica, se puede usar SPECT sincronizado con ECG para la evaluación de la función ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda y motilidad de su pared).

Obtención de imágenes de tumor de mama

El tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina está indicado como ayuda para la evaluación inicial (p. ej., palpación, mamografía o modalidades de imagen alternativas y/o citología) para la caracterización de malignidad de

las lesiones sospechosas de mama en las cuales todas estas otras pruebas recomendadas no fueron concluyentes.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y pacientes de edad avanzada

La posología puede variar dependiendo de las características de la gammacámara y de los programas de reconstrucción de imágenes. Se debe justificar la inyección de actividades mayores que los NRD (niveles de referencia diagnósticos) locales.

El rango de actividad recomendado para administración intravenosa en un paciente adulto de peso promedio (70 kg) es:

Obtención de imágenes del miocardio

Para el diagnóstico y localización de la isquemia miocárdica (usando técnicas planares o SPECT) y para la evaluación de la función ventricular izquierda usando SPECT sincronizado con ECG, el procedimiento habitual incluye dos inyecciones intravenosas de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina, una administrada durante el pico de estrés y otra administrada en reposo. El orden de las dos administraciones puede ser, bien en reposo la primera y en estrés la segunda, o en estrés la primera y en reposo la segunda.

Cuando las inyecciones en situación de reposo y en estrés se administran el mismo día, la actividad administrada con la segunda dosis debe permitir que la tasa de cuentas en miocardio sea al menos tres veces mayor que la actividad residual que queda de la primera dosis. El rango de actividad recomendado para la primera dosis es de 250-400 MBq. El rango de actividad recomendado para la segunda dosis, administrada, al menos, 1 hora más tarde, es de 600-800 MBq. Si se utiliza SPECT sincronizado con ECG está justificada la administración de una actividad en el límite superior de los rangos mencionados.

Cuando las inyecciones en situación de reposo y estrés se administran en días diferentes, el rango de actividad recomendado para cada dosis de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina es de 400-600 MBq. Para estudios en individuos con mayor estructura corporal (por ejemplo, aquellos con obesidad abdominal o mujeres con mamas grandes), o aquellos utilizando SPECT sincronizado con ECG, está justificada la administración de una actividad en el límite superior de los rangos mencionados.

La actividad total administrada para estudios de gammagrafía miocárdica en situación de estrés y reposo, tanto si se realiza en uno o dos días, debe limitarse a 1.200 MBq.

Como coadyuvante en el diagnóstico y ubicación del infarto del miocardio, es suficiente con una inyección de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina (250 - 400 MBq) en reposo.

Obtención de imágenes de mama

Para el diagnóstico y localización de lesiones sospechosas de mama, el procedimiento recomendado consiste en una única inyección intravenosa de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina entre 500 – 750 MBq. La inyección debe ser administrada, preferentemente, en una vena del pie u otro lugar que no sea el brazo situado en el mismo lado de la lesión sospechosa de la mama.

Insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar ya que en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación.

Insuficiencia hepática

En general, la actividad a administrar en estos pacientes debe considerarse cuidadosamente, empezando usualmente en el límite inferior del rango de actividad.

Población pediátrica

Debe considerarse cuidadosamente el uso en niños y adolescentes en base a la necesidad clínica y valorando el balance beneficio riesgo en este grupo de pacientes. Las actividades a administrar a niños y adolescentes pueden calcularse de acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Europea de Medicina Nuclear (EANM, European Association of Nuclear Medicine). La actividad administrada a niños y adolescentes puede calcularse multiplicando la actividad basal (con fines de cálculo) por los factores determinados por el peso corporal proporcionados en la siguiente tabla.

$$A \text{ [MBq] Administrada} = \text{Actividad basal} \times \text{Factor}$$

La actividad basal es 63 MBq para las indicaciones oncológicas. Para las indicaciones cardíacas, las actividades basales mínima y máxima son 42 y 63 MBq, respectivamente, para la exploración cardíaca del protocolo de dos días en reposo y estrés. Para el protocolo de imagen cardíaca de un día, la actividad basal es 28 MBq en reposo y 84 MBq en estrés. La actividad mínima para cualquier estudio de imagen es 80 MBq.

Peso [kg]	Factor	Peso [kg]	Factor	Peso [kg]	Factor
3	1	22	5,29	42	9,14
4	1,14	24	5,71	44	9,57
6	1,71	26	6,14	46	10,00
8	2,14	28	6,43	48	10,29
10	2,71	30	6,86	50	10,71
12	3,14	32	7,29	52-54	11,29
14	3,57	34	7,72	56-58	12,00
16	4,00	36	8,00	60-62	12,71
18	4,43	38	8,43	64-66	13,43
20	4,86	40	8,86	68	14,00

Adquisición de imágenes

Obtención de imágenes del miocardio

Se debe iniciar la obtención de imágenes planares o SPECT no antes de 15 minutos después de la inyección.

No hay evidencia de cambios significativos en la concentración miocárdica o redistribución de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina, y por lo tanto se pueden adquirir imágenes hasta al menos cuatro horas después de la inyección.

Para la obtención de imágenes planares se deben adquirir las proyecciones estándar (anterior, LAO 40°-45°, LAO 65°-70° y/o lateral izquierda).

Obtención de imágenes de mama

El momento óptimo para iniciar la obtención de imágenes de mama es 5 a 10 minutos después de la inyección, con la paciente en posición decúbito prono y la mama sin ningún tipo de sujeción en posición péndula. Se recomienda la utilización de una mesa especial diseñada para la obtención de imágenes gammagráficas de mama. Debe obtenerse una imagen proyección lateral de la mama con sospecha de lesiones, con la cámara situada lo más cerca posible de dicha mama.

A continuación debe recolocarse al paciente de forma que pueda obtenerse una imagen en la misma proyección de la mama contralateral en posición péndula. Después, debe obtenerse una imagen en proyección anterior con el paciente en decúbito supino con los brazos situados detrás de su cabeza.

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.
- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Posibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Se debe considerar siempre la posibilidad de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas o anafilactoides. Si se produce hipersensibilidad o reacciones anafilácticas, debe interrumpirse inmediatamente la administración del medicamento e iniciarse el tratamiento intravenoso, de ser necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, deben estar disponibles inmediatamente los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y ventilador.

Justificación del beneficio/riesgo individual

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

Insuficiencia renal e insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Para las instrucciones de uso en población pediátrica, ver sección 4.2.

Preparación del paciente

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

Obtención de imágenes del miocardio

Se debe pedir a los pacientes que ayunen durante la noche o que tomen solamente un desayuno ligero la mañana del procedimiento.

Obtención de imágenes de mama

No es necesario que la paciente ayune antes de la inyección.

Interpretación de las imágenes de tecnecio (^{99m}Tc) tetrafosmina

Es posible que no se detecten todas las lesiones mamarias menores a 1 cm de diámetro con la mamogammagrafía, ya que la sensibilidad del tecnecio (^{99m}Tc) tetrafosmina para la detección de estas lesiones es 36% con relación al diagnóstico histológico. Una prueba negativa no excluye el cáncer de mama, especialmente en lesiones tan pequeñas.

No se ha comprobado la eficacia en la identificación de las lesiones axilares, y por lo tanto la mamogammagrafía no está indicada para determinar el estadio del cáncer de mama.

Advertencias específicas

En estudios de gammagrafía miocárdica en condiciones de estrés, se deben considerar las contraindicaciones y las precauciones generales asociadas con la inducción de estrés ergométrico o farmacológico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de 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 sobre la interacción del Tetrafosmina ROTOP con otros medicamentos.

Sin embargo, no se han documentado interacciones en los estudios clínicos en los que se administró tecnecio (^{99m}Tc) tetrafosmina a pacientes que recibieron medicación concomitante.

Los medicamentos que modifican la función miocárdica y/o el flujo sanguíneo, como por ejemplo los beta bloqueantes, antagonistas del calcio o nitratos, pueden causar resultados falsos negativos en el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria. Por lo tanto, siempre se deben considerar la medicación concomitante para la interpretación de los resultados de la exploración.

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

Tetrofosmina ROTOP está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con este producto. Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas implican también una dosis de radiación para el feto. La administración de 250 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina durante el ejercicio, seguido por 750 MBq en reposo, proporciona una dosis absorbida por el útero de 8,1 mGy. Una dosis de radiación superior a 0,5 mGy (equivalente a la exposición anual por la radiación de fondo) se consideraría como un riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Antes de administrar un radiofármaco a una mujer que está en período 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 actividad en la leche materna.

Se desconoce si el tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina se secreta en la leche humana; por lo tanto, si se considera necesaria su administración se debe sustituir la lactancia materna por lactancia artificial durante al menos 12 horas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se prevén efectos sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria después del uso de este producto

4.8 Reacciones adversas

Se reconocen las siguientes reacciones adversas para el tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina:

Clasificación de órganos y sistemas	Muy raros (menos de 1 en 10.000)
Trastornos del sistema inmunológico	Edema facial, reacción de hipersensibilidad, reacción alérgica, reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, sabor metálico, alteraciones del olfato y del gusto
Trastornos vasculares	Rubor, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas, ardor en la boca
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria, picazón, erupción eritematosa

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Sensación de calor
Exploraciones complementarias	Aumento del recuento de leucocitos

Algunas reacciones se presentaron varias horas después de la administración de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina. Se han notificado casos aislados de reacciones graves, incluyendo reacción anafiláctica (menos de 1 en 100.000) y reacción alérgica grave (un único caso).

Puesto que la cantidad de la sustancia administrada es muy baja, el riesgo principal se debe a la radiación. La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cáncer y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios.

Dado que la dosis efectiva es de 7,3 mSv cuando se administra la máxima actividad recomendada de 1200 MBq, la probabilidad de que se produzcan estas reacciones adversas es baja.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En el caso de la administración de una sobredosis de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina la dosis de radiación absorbida por el paciente se debe reducir, siempre que sea posible, aumentando la eliminación del radionúclido del organismo mediante micción y defecación frecuentes. Puede ser útil estimar la dosis efectiva aplicada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: radiofármacos para diagnóstico, sistema cardiovascular, tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina, Código ATC: V09GA02.

No se esperan efectos farmacológicos después de administración intravenosa de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina a la dosis recomendada. Estudios en animales han mostrado que la captación miocárdica de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina se relaciona de manera lineal con el flujo de sangre coronario, confirmando la efectividad del complejo como un agente de visualización de la perfusión miocárdica.

Basándose en la experiencia clínica con la gammagrafía de perfusión miocárdica sincronizada con ECG, este método puede ser usado para monitorizar los cambios (o la estabilidad) en la función ventricular izquierda a lo largo del tiempo. Se espera que la fiabilidad de dicha evaluación seriada sea similar a la de otras técnicas de medición comúnmente usadas (p. ej., gammagrafía del pool sanguíneo sincronizada con ECG).

Datos limitados en animales muestran captación de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina en las células tumorales de mama.

Eficacia clínica

El valor diagnóstico del tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina se ha evaluado en varios estudios.

Gammagrafía de perfusión miocárdica:

En un estudio multicéntrico en 252 pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria, a los pacientes sometidos a ejercicio y reposo se les estudia con tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina usando dos inyecciones separadas del radiofármaco con 4 horas de diferencia el mismo día y se obtuvieron imágenes planares. Se usó angiografía coronaria como estándar de referencia. El tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina mostró una sensibilidad de 77%, especificidad de 58%, valor predictivo positivo de 89% y valor predictivo negativo de 37%.

Mamogammagrafía:

En un estudio prospectivo con 137 pacientes que presentaban lesiones sospechosas en la mamografía y/o ecografía de alta resolución, la sensibilidad de la mamogammagrafía con tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina fue 90%, la especificidad 80%, el valor predictivo positivo 71% y el valor predictivo negativo 93% para gammagrafía planar, y 93%, 76%, 68% y 95% para SPECT, respectivamente.

Población pediátrica

Se dispone de pocos informes acerca del uso de tecnecio (^{99m}Tc) en niños, principalmente en defectos cardíacos congénitos y la enfermedad de Kawasaki. Proyo et al. presentaron un estudio del caso de un muchacho de 14 años de edad en el cual se detectó puente miocárdico en estrés en angiografía coronaria y que fue confirmado por gammagrafía de perfusión miocárdica con 430 MBq de tecnecio (^{99m}Tc) Tetrofosmina en reposo y bajo estrés físico. Los autores concluyen que el puente miocárdico es un diagnóstico diferencial raro e importante para el dolor tipo angina en la niñez sin cardiomiopatía hipertrófica. Ekman-Joelsson et al. notificaron resultados de gammagrafía de perfusión miocárdica realizada con tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina, 4 a 15 años después de cirugía, en 12 pacientes con atresia pulmonar mostrando defectos de perfusión en 9 de los 12 niños. Mostafa et al. confirmaron que el tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina es una técnica diagnóstica exacta no invasiva para detectar defectos de perfusión miocárdica en pacientes con enfermedad de Kawasaki, y antes y después de injerto de bypass coronario. Kashyap et al. evaluaron la viabilidad y resultados de la gammagrafía de perfusión miocárdica en ejercicio con tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina o talio-201 en 84 niños con enfermedad de Kawasaki. Los autores encontraron defectos de perfusión reversibles en 12 pacientes y concluyeron que los defectos de perfusión reversibles se ven en pacientes asintomáticos con enfermedad de Kawasaki. Lim et al. estudiaron la seguridad y utilidad de la evaluación del estrés de perfusión miocárdico en ejercicio con tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina en 11 niños con una historia de enfermedad de Kawasaki. No hubo reacciones adversas asociadas con la inyección del radiofármaco. Diez de los 11 pacientes tuvieron pruebas normales. El único sujeto con una exploración anormal mostró un defecto fijo mínimo (2%) en la pared ventricular izquierda. Los autores concluyen que el estrés de perfusión miocárdico en ejercicio es un método seguro y útil para la evaluación de la perfusión miocárdica en niños colaboradores con una historia de enfermedad de Kawasaki, y que es una contribución útil a los métodos convencionales para estratificación de riesgo coronario en tales pacientes. Fu et al. mostraron una escasa concordancia entre ecografía 2D y tecnecio (^{99m}Tc) Tetrofosmina en 28 niños, al igual que entre SPECT con tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina en condiciones de estrés con dipiridamol y angiografía coronaria en 29 niños con enfermedad de Kawasaki.

En conclusión, tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina se usa en indicaciones seleccionadas en niños y proporciona información adicional, que es complementaria a otros métodos diagnósticos. Se debe contrastar cuidadosamente el beneficio potencial de la gammagrafía con tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina en niños frente al riesgo potencial de exposición a la radiación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Captación en los órganos

La captación miocárdica es rápida, alcanzando un máximo de alrededor de 1,2% de la dosis inyectada, con una retención suficiente para permitir la obtención de imágenes del miocardio por técnicas planares o de SPECT desde los 15 minutos hasta las 4 horas después de la administración.

Eliminación

El tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina se elimina rápidamente de la sangre después de su inyección intravenosa; menos de 5% de la actividad administrada permanece en la sangre a los 10 minutos después de la inyección. El aclaramiento de la actividad de fondo en los tejidos es rápido desde el pulmón y el hígado y la actividad disminuye en estos órganos después del ejercicio, con una mayor retención en el músculo esquelético. Aproximadamente el 66% de la actividad inyectada se excreta dentro de 48 horas después de la inyección, siendo alrededor de un 40% excretada en la orina y 26% en las heces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad aguda empleando tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina a dosis aproximadamente 1.050 veces la dosis máxima en humanos, no mostraron mortalidad o cualquier signo significativo de toxicidad en ratas o conejos. En estudios a dosis repetidas se observaron algunas evidencias de toxicidad en conejos, pero solamente a dosis acumuladas que excedieron 10.000 veces la dosis máxima en humanos. En ratas que recibieron estas dosis no hubo evidencia significativa de toxicidad. No se han llevado a cabo estudios sobre toxicidad reproductiva.

Tetrofosmina no mostró evidencia de potencial mutagénico en estudios de mutagenicidad *in vitro* o *in vivo*. No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de la tetrofosmina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Vial 1:

Dihidrato de cloruro estañoso
Trihidrato de sulfosalicilato disódico
Gluconato de sodio
Manitol

Vial 2:

Bicarbonato de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 12.

6.3 Periodo de validez

El período de validez del producto es de 12 meses.

Después del marcaje radiactivo: 12 horas cuando se conserva por debajo de 25 °C.

Se ha demostrado una estabilidad radioquímica en uso después del marcaje radiactivo para un día de trabajo. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de marcaje y dilución impida el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para información sobre las condiciones de conservación tras el marcaje radiactivo, ver sección 6.3.

El almacenamiento de radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio (tipo I de Ph. Eur.) de 10 ml, cerrados con tapón de goma sintética y un sobresello de aluminio Flip-Off.

Tetrofosmina ROTOP se presenta en un equipo que contiene dos viales, que no pueden usarse por separado.

Tamaño del envase: 2 equipos (vial 1 y vial 2)

5 equipos (vial 1 y vial 2)

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto preparado es una solución clara e incolora.

Advertencias generales

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado 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 de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

El contenido del vial es solamente para ser usado en la preparación de la solución inyectable de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina y no debe ser administrado directamente 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 resulta comprometida la integridad del vial, el radiofármaco no debe utilizarse.

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

El contenido del equipo antes de la preparación no es radiactivo. Sin embargo, después de añadir disolución de pertecnetato (^{99m}Tc) de sodio (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

ROTOP Pharmaka GmbH
 Bautzner Landstraße 400
 01328 Dresden, Alemania
 Teléfono: +49 351 26 31 02 10
 Fax: +49 351 26 31 03 13
 Correo electrónico: service@rotop-pharmaka.de

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Enero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2018

DOSIMETRÍA

El tecnecio (^{99m}Tc) se produce por medio de un generador de ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) y decae con la emisión de radiación gamma con una energía media de 140 keV y un período de semidesintegración de 6,02 horas a tecnecio (^{99}Tc) que, dado su largo período de semidesintegración de $2,13 \times 10^5$ años, puede considerarse como casi estable.

Las dosis de radiación absorbida estimadas para un paciente adulto medio (70 kg) tras la inyección intravenosa de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina, de acuerdo a ICRP 128 y Andersson et al. 2014, se indican en las tablas a continuación. Para el cálculo de dosis efectivas en adultos, Andersson et al. utilizaron modelos de phantomas de vóxeles computacionales y factores de ponderación de las publicaciones ICRP 110 y 103, respectivamente.

Sujeto en reposo	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada absorbida (mGy/MBq)				
	Adulto	15 años	10 años	5 años	1 año
Órgano					
Adrenales	0,0042	0,0053	0,0081	0,012	0,022
Vejiga	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Superficie ósea	0,0058	0,0069	0,01	0,015	0,027
Cerebro	0,0023	0,0029	0,0046	0,0074	0,013
Mama	0,002	0,0025	0,0037	0,0061	0,012
Pared de la vesícula biliar	0,036	0,041	0,053	0,093	0,3
Contenido del tracto gastrointestinal					
Pared del estómago	0,0045	0,006	0,0097	0,014	0,024
Pared del intestino delgado	0,015	0,018	0,029	0,046	0,081
Pared del colon	0,024	0,031	0,05	0,079	0,15
Pared del intestino grueso ascendente	0,027	0,035	0,056	0,089	0,16
Pared del intestino grueso descendente	0,02	0,026	0,042	0,066	0,12
Pared del corazón	0,0047	0,0059	0,0089	0,013	0,023
Riñones	0,013	0,016	0,022	0,032	0,055
Hígado	0,004	0,005	0,0077	0,011	0,02
Pulmones	0,0028	0,0037	0,0055	0,0085	0,016
Músculos	0,0033	0,0041	0,0062	0,0094	0,017

Esófago	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Ovarios	0,0088	0,011	0,016	0,024	0,04
Páncreas	0,0049	0,0062	0,01	0,015	0,025
Médula ósea roja	0,0038	0,0046	0,0068	0,0095	0,016
Piel	0,002	0,0024	0,0038	0,006	0,011
Bazo	0,0039	0,005	0,0078	0,0012	0,021
Testículos	0,0031	0,0039	0,0062	0,0096	0,017
Timo	0,0028	0,0036	0,0054	0,0085	0,016
Tiroides	0,0055	0,0082	0,013	0,026	0,047
Pared de la vejiga urinaria	0,017	0,022	0,032	0,042	0,056
Útero	0,0078	0,0097	0,015	0,022	0,035
Órganos restantes	0,0038	0,0049	0,0076	0,012	0,02
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,0063	0,01	0,015	0,024	0,046

Ejercicio	Dosis absorbida por unidad de actividad administrada absorbida (mGy/MBq)				
	Adulto	15 años	10 años	5 años	1 año
Órgano					
Adrenales	0,0044	0,0055	0,0083	0,012	0,022
Vejiga	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Superficie ósea	0,0063	0,0075	0,011	0,016	0,03
Cerebro	0,0027	0,0034	0,0055	0,0089	0,016
Mama	0,0023	0,0029	0,0043	0,0069	0,013
Pared de la vesícula biliar	0,027	0,032	0,042	0,073	0,23
Contenido del tracto gastrointestinal					
Pared del estómago	0,0046	0,0061	0,0098	0,014	0,024
Pared del intestino delgado	0,011	0,014	0,022	0,034	0,062
Pared del colon	0,018	0,022	0,037	0,058	0,11
Pared del intestino grueso ascendente	0,02	0,025	0,041	0,065	0,12
Pared del intestino grueso descendente	0,015	0,019	0,032	0,049	0,092
Pared del corazón	0,0052	0,0065	0,0097	0,015	0,025
Riñones	0,01	0,012	0,017	0,025	0,043
Hígado	0,0033	0,0041	0,0063	0,0092	0,016
Pulmones	0,0032	0,0042	0,0063	0,0096	0,017
Músculos	0,0035	0,0043	0,0065	0,0099	0,018
Esófago	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Ovarios	0,0077	0,0096	0,014	0,021	0,036
Páncreas	0,005	0,0063	0,0098	0,015	0,025
Médula ósea roja	0,0039	0,0047	0,0071	0,01	0,017
Piel	0,014	0,0027	0,0043	0,0068	0,013
Bazo	0,0041	0,0052	0,0082	0,012	0,022
Testículos	0,0034	0,0043	0,0066	0,01	0,018
Timo	0,0033	0,0042	0,0062	0,0096	0,017
Tiroides	0,0047	0,0068	0,011	0,02	0,037
Pared de la vejiga urinaria	0,014	0,018	0,027	0,035	0,049
Útero	0,007	0,0087	0,013	0,02	0,32
Órganos restantes	0,0038	0,0049	0,0075	0,012	0,02
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,0058	0,0088	0,013	0,021	0,039

Gammagrafía cardíaca: el tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina se administra en forma de dos inyecciones intravenosas, bien en reposo primero y en estrés después o en estrés primero y en reposo después. El rango

de actividad recomendado para la primera dosis es 250 - 400 MBq. El rango de actividad recomendado para la segunda dosis, administrada al menos 1 hora más tarde, es 600 - 800 MBq.

La dosis efectiva después de administración de la dosis máxima de 800 MBq, es 5,0 mSv (para un paciente adulto de 70 kg) en reposo, y 4,6 mSv en ejercicio.

Si se aplica la máxima actividad recomendada de 1200 MBq, en 1 h se debe considerar una dosis efectiva de 7,3 mSv.

Obtención de imágenes de mama: la dosis efectiva después de administración de la dosis máxima de 750 MBq es 4,7 mSv (para un paciente adulto de 70 kg).

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 usando una jeringa de un solo uso provista de un blindaje protector adecuado y una aguja estéril desechable, o usando un sistema de aplicación automática autorizado.

Si la integridad del vial se ha visto comprometida, el producto no debe utilizarse.

Procedimiento para la preparación de la solución inyectable de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina:

Tetrofosmina ROTOP consiste de un equipo con dos viales.

El vial 1 contiene un polvo para uso intravenoso después de su reconstitución con 0,5 ml del vial 2 y marcaje radiactivo subsiguiente con una solución de pertecnetato de sodio. No mezcle el orden del vial 2 y la solución de pertecnetato de sodio, ya que esto conducirá a una menor eficiencia de marcaje.

Use una técnica aséptica en todo momento.

- Coloque el vial 1 en un recipiente protector adecuado y desinfecte el septo de goma del vial 1 y vial 2 con un algodón con alcohol.
- Use una jeringa para transferir 0,5 ml de la solución del vial 2 al vial 1. Extraiga 0,5 ml de nitrógeno del vial 1 antes de retirar la aguja. Agite el vial delicadamente para disolver el contenido.
- Inserte una aguja (aguja de ventilación con filtro estéril adecuado) a través del septo de goma del vial 1.
- Inyecte solución de pertecnetato de sodio en el vial 1 usando una jeringa. Antes de retirar la jeringa del vial, extraiga 5 ml de gas del espacio existente encima de la solución. Retire la aguja de ventilación. Agite el vial para asegurar la disolución completa del polvo (incluyendo movimientos invertidos).
- Después de un tiempo de reacción de 15 minutos, determine la radiactividad total y calcule el volumen a ser inyectado.
- Si es necesario diluya con solución salina isotónica estéril hasta un volumen total final de 10 ml. Agite nuevamente para lograr una buena mezcla. El preparado marcado radiactivamente puede ser diluido adicionalmente fuera del vial original en una relación de hasta 1:10.

Nota:

El volumen de la solución de pertecnetato debe estar en el rango de 3,5 - 5,5 ml.

La concentración de la solución de pertecnetato no debe exceder 2,2 GBq/ml.

No se debe dejar de realizar el paso de ventilación, ya que esto puede deteriorar la pureza radioquímica.

No use el equipo si la pureza radioquímica es menor del 90 %.

La pureza radioquímica generalmente aumenta dentro de las primeras horas después del marcaje radiactivo y usualmente se aproxima a 99% después de 6 horas.

Almacene el preparado marcado radiactivamente a menos de 25 °C y úselo dentro de las 12 horas de su preparación. Desechar todos los materiales sin usar y los envases a través de un procedimiento autorizado.

Propiedades del producto después del marcaje radiactivo:

Apariencia: Solución acuosa clara a ligeramente opalescente, incolora

pH: 7,5-9,0

Control de la calidad

Se debe verificar la pureza radioquímica de acuerdo a uno de los siguientes procedimientos:

1. TLC

Sistema cromatográfico:

- (1) Tira TLC (2 cm x 20 cm) de papel de cromatografía de microfibras de vidrio impregnado con ácido silícico (ITLC-SA) – No activar con calor
- (2) Tanque de cromatografía ascendente con tapa.
- (3) Mezcla de acetona : diclorometano 65:35 % v/v: (preparada fresca diariamente)
- (4) Jeringa de 1 ml con aguja 22-25 G
- (5) Contador de radiactividad adecuado

Método:

- (1) Vierta la mezcla acetona : diclorometano 65 : 35 % v/v en el tanque de cromatografía hasta una profundidad de 1 cm y tape el tanque para permitir que el solvente se evapore hasta llegar a un equilibrio.
- (2) Marque una tira de TLC de papel de cromatografía de microfibras de vidrio impregnado con ácido silícico (ITLC-SA) con una marca de lápiz a 3 cm del borde inferior de la tira y a 15 cm de la marca de lápiz usando un rotulador de tinta. La línea del lápiz indica el origen y el movimiento del color de la línea de tinta indicará la posición del frente de solvente cuando deba detenerse la elución ascendente.
- (3) Las posiciones de corte a 3,75 cm y 12 cm por encima del origen (Rf 0,25 y 0,8 respectivamente) también deben ser marcadas con lápiz.
- (4) Usando una jeringa de 1 ml y aguja, aplique una muestra de 10 µl de la inyección preparada en el origen de la tira. No permita que la muestra aplicada entre en contacto con la marca del lápiz. No permita que la mancha se seque. Coloque la tira en el tanque de cromatografía inmediatamente y coloque la tapa.
Asegúrese de que la tira no se adhiera a las paredes del tanque.

Nota: una muestra de 10 µl producirá una mancha con un diámetro de aproximadamente 10 mm. Se ha demostrado que diferentes volúmenes de muestra proporcionan valores de pureza radioquímica que poco fiables.

- (5) Cuando el solvente alcance la línea de la tinta, retire la tira del tanque y deje que se seque.
- (6) Corte la tira en 3 secciones en las posiciones de corte marcadas y mida la actividad en cada una usando un equipo contador adecuado. Trate de asegurar una geometría de conteo similar para cada sección y minimice las pérdidas de tiempo muerto del equipo.
- (7) Calcule la pureza radioquímica a partir de:

$$\text{Tecnecio } (^{99m}\text{Tc}) \text{ tetrofosmina } [\%] = \frac{\text{Actividad de la sección central}}{\text{Actividad total de las 3 secciones}} \times 100$$

Nota: El tecnecio (^{99m}Tc) pertecnetato libre migra a la sección superior de la tira. El tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina migra a la sección central de la tira. El tecnecio (^{99m}Tc) reducido hidrolizado y cualquier impureza de complejo hidrofílico permanecen en el origen en el sección inferior de la tira.

No use el equipo si la pureza radioquímica es menor del 90 %.

2. Procedimiento cromatográfico simplificado para control de calidad rápido

a) **Ensayo de tecnecio (^{99m}Tc) pertecnetato y otras impurezas hidrofílicas (impureza A)**

Sistema cromatográfico:

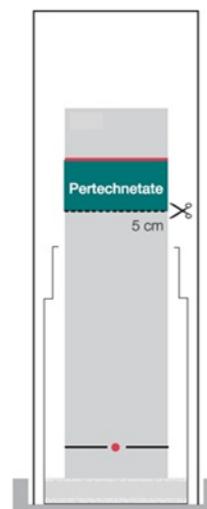
Placa de TLC:	ITLC-SA
Solvente:	agua
Muestra:	1-2 μl
Distancia de desplazamiento:	6-8 cm
Detector:	un detector apropiado

Detección con contadores de radiactividad sin resolución especial:

Después del desarrollo retire la tira de la cámara cromatográfica, seque al aire y corte en la posición prescrita.
Mida la radiactividad de ambas partes separadamente.
Relacione la actividad de la parte superior con la actividad total.

Detección con radiocromatógrafo:

Después del desarrollo retire la tira del tanque cromatográfico, seque al aire y mida la distribución de actividad y regístrelas en un cromatograma. Calcule los porcentajes de los picos individuales.



$$\text{Impureza A [\%]} = \frac{\text{Actividad de la parte superior}}{\text{Actividad de ambas partes}} \times 100$$

b) **Ensayo de tecnecio (^{99m}Tc) en forma coloidal (impureza B)**

Sistema cromatográfico:

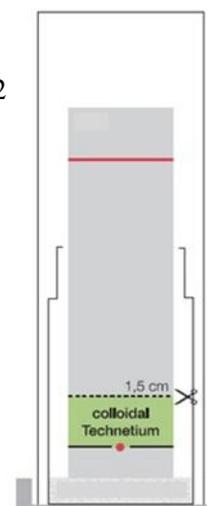
Placa de TLC:	ITLC-SA
Solvente:	agua/acetoneitrilo/ácido acético glacial 1:1:2
Muestra:	1-2 μl
Distancia de desplazamiento:	6-8 cm
Detector:	un detector apropiado

Detección con contadores de radiactividad sin resolución especial

Después del desarrollo retire las tiras del tanque cromatográfico, seque al aire y corte en la posición marcada.
Mida la radiactividad de ambas partes separadamente.
Relacione la actividad de la parte en el punto de partida con la actividad total.

Detección con radiocromatógrafo:

Después del desarrollo retire la tira en el tanque cromatográfico, seque al aire y fije la tira sobre el soporte del radiocromatógrafo. Mida la distribución de actividad y regístrelas en un cromatograma. Calcule los porcentajes de los picos individuales integrando cada pico.



$$\text{Impureza B [\%]} = \frac{\text{Actividad de la parte inferior}}{\text{Actividad de ambas partes}} \times 100$$

c) Calcule la pureza radioquímica a partir de:

Tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina [%] = 100 % - (impureza A [%] + impureza B [%])