

1. cumplida la determinación de la pureza radioquímica tomar con una jeringa estéril y apirógena, colocada dentro de un protector plomado, el volumen necesario de solución de OCTREOTIDO (^{99m}Tc) a ser administrado a un paciente verificando con un calibrador de dosis la actividad.

Control de Calidad:

Control de la pureza radioquímica: se determina por cromatografía ascendente en ITLC(SG) con metiletilcetona, solución de buffer citrato 0.1N pH=5 y acetato de amonio 1M (1:1) como solventes

Metodología:

Solvente	Tc- HYNIC-TOC	TcO ₄	Tc-coligando (Tricine, EDDA)	TcO ₂
Metiletilcetona	0	0.8-1	0	0
0.1N Buffer Citrato pH=5	0	0.8-1	0.8-1	0
Metanol/Acetato de amonio 1M (1:1)	0.8-1	0.8-1	0.8-1	0

1. Colocar tres tiras de ITLC(SG) de 2.0 x 20.0 cm sobre una superficie absorbente.
2. Preparar tres cubas comatográficas y colocar, en la primera de ellas un volumen tal de metiletilcetona que genere una columna de 1.5 cm de altura; repetir en la segunda cuba utilizando, en este caso buffer citrato 0.1N pH=5 y en la tercera utilizar una mezcla 1:1 de metanol y acetato de amonio 1M. Tapar las cubas comatográficas y dejar unos minutos hasta que la atmósfera de las mismas se sature con el solvente.
3. A 2.0 cm del borde inferior de cada una de las tira marcar el área de siembra.
4. Con una jeringa de 1.0 ml y siguiendo las normas de radio-protección sembrar una gota de la solución radiactiva en cada una de las áreas de siembra.
5. Dejarlas secar al aire unos segundos y colocarlas dentro de las cubas comatográficas.
6. Dejar que el frente de solvente alcance una altura de 12.0 cm y retirar las tiras. Cortarlas en dos porciones idénticas y colocarlas dentro de recipientes adecuados para su medición en el calibrador de dosis. La porción inferior se denomina como SIEMBRA y la superior como FRENTE.
7. Determinar la actividad en cada porción.
8. Cálculos:

Sistema A:

$$\% \text{ Pur. Radioq. A} = \text{Act. SIEMBRA} / \text{Act. SIEMBRA} + \text{Act. FRENTE} \times 100$$

Sistema B:

$$\% \text{ Pur. Radioq. B} = (\text{Act. FRENTE} / \text{Act. SIEMBRA} + \text{Act. FRENTE} \times 100) - (100 - A)$$

$$\% \text{ Pur. Radioq. C} = \text{Act. SIEMBRA} / \text{Act. SIEMBRA} + \text{Act. FRENTE} \times 100$$

$\% \text{ Pureza Radioquímica de OCTREOTIDO } (^{99m}\text{Tc}) = 100 - (A + B + C)$

Límite de aceptabilidad: Pureza Radioquímica de OCTREOTIDO (^{99m}Tc) > 90%

Medicamento clasificado como Producto para Diagnostico de uso in vivo autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 53014

Elaborador: Tecnuclear s.a

Arias 4149-Ciudad de Buenos Aires (1430)

República Argentina

Telefax: 54-11-4545-6005

Director Técnico: Farmacéutica Vilma Roxana Ceraso

Matricula 10.050

Fecha de la última revisión: Agosto 2006

OCTREOTIDO

kit para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc) octreotide
Medicamento clasificado como producto para diagnóstico de uso "in vivo"

Industria Argentina

VENTA EXCLUSIVA EN UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR

Formula Cualicuantitativa

Componente Frío: Cada vial contiene 50 µg de ciclo (l-homocisteinil-N-metil-L-fenilalanil-L-tirosil-D-triptofil-L-lisil-L-valil),(1-1')-sulfil-3-[(mercaptoacetil)amino]-L-alanil-L-lisil-cisteinil-L-lisinamida (octreotido), como principio activo, 50 µg de cloruro estannoso dihidratado, como reductor, 5.0 mg de glucoheptonato de sodio como transquelante y 100 µg de DTPA como quelante. El pH, previo a la liofilización, es ajustado con soluciones de hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico a 7.4.

Listado de componentes:

Denominación	Cantidad por vial	Función
Octreotido	50 µg	principio activo
cloruro estannoso	50 µg	reductor
Glucoheptonato de sodio	5.0 mg	transquelante
DTPA	100 µg	quelante

En el producto final el cloruro estannoso dihidratado posee la capacidad de reducir el pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) de un estado de valencia VII a IV forma en la cual se une al principio activo, el octreotido.

Forma farmacéutica: polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo.

Descripción: el OCTREOTIDO es un juego de reactivos apto para la preparación de octreotide (^{99m}Tc) agente de diagnóstico para la evaluación de áreas tumorales neuroendocrinas que expresan somatostatina "in vivo". Se presenta como un polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo, contenido en un vial de vidrio bajo una atmósfera de gas nitrógeno, el cual luego de su reconstitución con solución estéril, apirógena y radiactiva de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) permite la formación de una solución estéril, apirógena y radiactiva que se administra vía intravenosa (i.v.).

Características físicas del radionucleido: el tecnecio-99m (^{99m}Tc) decae por transición isomérica con una periodo de semidesintegración de 6.02 horas ⁽¹⁾ su principal fotón es utilizado en la detección y formación de imágenes y se indica en la tabla 1.

Tabla 1: principal radiación emitida

Radiación	porcentaje/desintegración	energía (keV)
gamma	89.07	140.5

Radiación externa: la constante de la radiación gamma emitida por el tecnecio-99m (^{99m}Tc) es de 0.78 R7mCi-h a una distancia de 1.0 cm necesiándose un espesor de plomo de 0.017 cm para lograr un coeficiente de atenuación del 0.5; para facilitar el control de la exposición se indica en la tabla 2 los espesores de plomo y los coeficientes de atenuación resultantes en cada caso.

Tabla 2: atenuación de la radiación por blindaje con plomo ⁽¹⁾

plomo (cm)	coeficiente de atenuación
0.017	0.5
0.08	10 ⁻¹
0.16	10 ⁻²
0.25	10 ⁻³
0.33	10 ⁻⁴

La corrección de la actividad remanente por decaimiento físico a intervalos de tiempo posteriores a su obtención o tiempo de calibración se indican en la tabla 3.

Tabla 3: decaimiento físico de tecnecio-99m (^{99m}Tc)

horas	fracción remanente	horas	fracción remanente
0	1.000	5	0.562
1	0.891	6	0.501
2	0.794	8	0.398
3	0.708	10	0.316
4	0.631	12	0.251

(1) Kocher, David C. "Radioactive Decay Data Tables" DOE/TIC-11026, 108 (1981)

Particularidades farmacológicas

Características farmacológicas: el comportamiento varía en función del estado clínico del paciente lo cual queda reflejado en la tabla 5.

	Vida Media Efectiva	Filtrado Renal	Unión a Proteínas Plasmáticas
Pacientes Normales	t(a)=4.3±2.5 min t(b)=43.6±11.5 min t(c)=22.4±11.9 horas	0.37±0.22 ml/min/kg	11.4±2.10 %
Disfunción Hepática	t(a)=4.0±0.4 min t(b)=48.3±7.5 min t(c)=18.0±3.3 horas	0.24±0.11 ml/min/kg	11.4±1.89%
Disfunción Renal	t(a)=2.9±0.7 min t(b)=52.0±9.9 min t(c)=17.2±8.2 horas	No se puede evaluar	11.7±2.05%
Cáncer Pulmonar	t(a)=4.5±9.1 min t(b)=82.72±9.8 min t(c)=126±15.9 horas	No se puede evaluar	20.7±0.2%

Características farmacodinámicas: el 12% de la dosis inyectada de OC-TREOTIDO (^{99m}Tc) se elimina vía renal en las primeras 4 horas pos administración.

Características farmacocinéticas: en modelos biológicos y en líneas celulares humanas se demostró que el OCTREOTIDO (^{99m}Tc) se concentra en los receptores de somatostatina (SSTR), especialmente en los subtipos 2, 3 y 5.

Indicaciones diagnósticas: Para la realización de estudios diagnósticos en la evaluación de áreas tumorales de origen neuroendocrino que expresen somatostatina.

Posología y método de administración: Reconstituir el polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo de OCTREOTIDO, con solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecnecio de sodio (^{99m}Tc), la solución resultante, OCTREOTI-DO (^{99m}Tc), se administra vía intravenosa (i.v).

Las dosis de OCTREOTIDO (^{99m}Tc) recomendadas para la realización de estudios diagnósticos son:

Adultos: 555-740 MBq (15-20 mCi) .

La dosis máxima de octreotido, principio activo, no debe ser mayor de 50 µg por paciente.

La actividad de cada una de las dosis a administrar debe ser previamente medida con un calibrador de dosis ajustándose a lo recomendado y con una pureza radio-química superior al 90%.

Obtención de imágenes: de acuerdo al protocolo clínico adoptado los tiempos óptimos para la obtención de las imágenes de las áreas tumorales a investigar, ya sea en cámara gamma planar o en SPECT, se encuentran entre los 120 y 240 minutos pos administración.

Dosimetría: los datos se basan en el "Report N°14 del MIRD" considerando que la vejiga se evacua cada 120 minutos y que se administró una dosis acorde a lo recomendado en el punto 6.2.; los resultados se expresan en la tabla 4.

Tabla 4: dosis estimada de radiación absorbida

Dosis	rad/mCi	mGy/MBq
Riñones	0.33	0.090
Bazo	0.16	0.042
Testículos	0.11	0.031
Tiroides	0.088	0.024
Médula Ósea	0.078	0.021
Sup. Ósea	0.054	0.015
Miocardio	0.054	0.014
Pulmones	0.053	0.014
Adrenales	0.044	0.012
Páncreas	0.037	0.010

Vejiga	0.033	0.0089
Útero	0.031	0.0084
Intestino Delgado	0.019	0.0050
Intestino Grueso	0.019	0.0050
Ovarios	0.016	0.0042

Contraindicaciones: el OCTREOTIDO (^{99m}Tc) no debe ser administrado a pacientes que presenten hipersensibilidad a los productos que componen el agente diagnóstico.

Precauciones:

Generales: los componentes de este juego de reactivos conforman un polvo liofilizado estéril, apirógeno y no radiactivo contenido, en un vial de vidrio bajo una atmósfera de nitrógeno; en consecuencia, su manipulación debe realizarse de acuerdo con las normas que hacen al mantenimiento de la esterilidad en cualquier solución inyectable.

La solución estéril, apirógena de pertecnecio de sodio (^{99m}Tc) utilizada para re-constituir el liofilizado debe estar libre de sustancias oxidantes y responder a lo indicado por la U.S.P 28th edition.

Interacciones: se han comunicado (U.S.P) las siguientes interacciones:

La terapia con somatostatina puede producir hipoglucemia severa en pacientes portadores de insulinomas.

El uso de OCTREOTIDO (^{99m}Tc) así como de otros péptidos de bajo peso molecular pueden inducir reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas.

Advertencias: Los constituyentes del polvo liofilizado deben ser utilizados únicamente para la obtención del agente diagnóstico radiactivo y NO pueden ser administrados directamente al paciente.

Los agentes de radiodiagnóstico (radiofármacos) deben ser recibidos, almacenados, manipulados, controlados y utilizados por profesionales autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (A.R.N) cuidando el cumplimiento de las normas de radioprotección y de Buenas Prácticas para Radiofarmacia (G.M.P)

Embarazo y lactancia: el agente diagnóstico de uso "in vivo" OCTREOTIDO (^{99m}Tc) no debe ser administrado a mujeres embarazadas o que se encuentren en periodo de lactancia. En mujeres que se sospeche estar embarazadas o encuentren en tratamientos tendientes a lograrlo se debe suspender todo tipo de tratamiento con esta u otro tipo de sustancias emisoras e radiación. En niños y jóvenes la dosis a administrar se debe ajustar a los valores indicados en los puntos Posología y método de administración y Dosimetría, y solo realizarlos cuando los beneficios a obtener superen los riesgos.

El OCTREOTIDO (^{99m}Tc) es excretado en la leche materna durante la lactación, en consecuencia debe utilizarse un sustituto de esta durante los 15 días posteriores a la administración.

Periodo de vida útil: 180 días posteriores a la liberación del juego de reactivos.

Periodo de vida útil de la forma reconstituida: 8 horas posteriores a la formación del complejo radiactivo.

Conservación del juego de reactivos: 2 a 8 °C

Conservación de la forma reconstituida: a temperatura ambiente siguiendo las normas de radioprotección.

Presentación: una caja de cartulina que contiene un vial de vidrio borosilicato de 10 ml de volumen que permite almacenar un polvo liofilizado conservado bajo una atmósfera de nitrógeno que se mantiene por el cierre del vial con un tapón de goma butilo que está asegurado con un precinto plástico/metálico. Además se incluye toda la información necesaria para el uso de este agente radiactivo.

PREPARACIÓN PARA SU USO: todos los procesos que se realizan para la preparación de la solución de OCTREOTIDO (^{99m}Tc) deben ser llevados a cabo en un área limpia, por ejemplo un flujo laminar, utilizando elementos estériles y descartables así como lo recomendado por las normas de radioprotección.

- colocar un vial de OCTREOTIDO dentro de un blindaje de plomo de, no me-nos, 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.
- bajo el área limpia retirar la protección plástica del vial utilizando, para ello, guantes de goma estériles.
- con un algodón embebido en alcohol limpiar el área del tapón de goma que quedo expuesta al retirar la protección de plástico.
- utilizando una jeringa estéril y apirógena agregar 0.5 ml de buffer fosfato
- obtener de un generador de molibdeno-99/tecnecio-99m (⁹⁹Mo/^{99m}Tc) 3.0 a 5.0 ml de solución estéril, apirógena y radiactiva de pertecnecio de sodio (^{99m}Tc) siguiendo para su elusión las normas de radioprotección y asepsia.
- determinar, en un calibrador de dosis, la actividad del eluido calculando la concentración de actividad (MBq/ml o mCi/ml).
- utilizando una jeringa estéril y apirógena colocada dentro de un protector plomado retirar el volumen de solución de pertecnecio de sodio (^{99m}Tc) necesario para reconstituir el polvo liofilizado de OCTREOTIDO, el cual debe tener un volumen final de 1ml.
- transportar la jeringa y el contenedor de plomo con el vial de OCTREOTIDO tras el vidrio plomado que también se encuentra en el área limpia.
- adicionar dentro del vial la solución de pertecnecio de sodio (^{99m}Tc) cuidando de igualar la presión interna y externa del vial cuando se reconstituye el polvo liofilizado. La actividad máxima a utilizar es de 27 mCi en un volumen máximo de 1.0 ml.
- verificar la completa disolución del polvo liofilizado.
- dejar reaccionar durante 10 minutos en un baño de agua hirviendo.
- con una jeringa estéril y apirógena colocada dentro de un protector plomado tomar una alícuota de solución de OCTREOTIDO (^{99m}Tc) para determinar su pureza radioquímica, que debe ser superior al 90%.