



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-256-21-4

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-256-21-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TECNONUCLEAR S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de un nuevo radiofármaco que será producido en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto LU-DOTATATE / (177Lu)-N-[(4,7,10-tricarboximetil-1,4,7,10tetraazaciclododecano-1-il) acetil]-D-fenilalanil-Lcisteinil-L-tirosil-D-triptofanil-L-treonil-L cisteinil-L-treonine-ciclic (2-7) disulfuro), la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por Ley 16462 y la Disposición ANMAT Nro. 2009/07.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el nuevo radiofarmaco cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen radiofarmaceutico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del

medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto. 6) Debe ser administrado exclusivamente por profesionales autorizados para el uso y manipulación de radionúclidos, en unidades de medicina nuclear, y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico calificado

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos y prospectos se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad del radiofármaco en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcriptos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM del radiofármaco solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma TECNONUCLEAR S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA del radiofármaco de nombre comercial Lu-DOTATATE y nombre genérico (177Lu)-N-[(4,7,10-tricarboximetil-1,4,7,10tetraazaciclododecano-1-il) acetil]-D-fenilalanil-Lcisteinil-L-tirosil-D-triptofanil-L-treonil-L cisteinil-L-treonine-ciclic (2-7) disulfuro, la que de acuerdo a lo solicitado, será producida y comercializada en la República Argentina por TECNONUCLEAR S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorizanse los textos de los proyectos rótulos, prospectos e información para el paciente que constan como: IF-2021-125045687-APN-DECBR#ANMAT, IF-2021-125045889-APN-DECBR#ANMAT e IF-

2021-125046065-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos, prospectos e información para el paciente autorizados deberá figurar las leyendas: “RADIOFARMACO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICIAN NUCLEAR junto al logotipo de material radiactivo, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación al radiofármaco cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-256-21-4

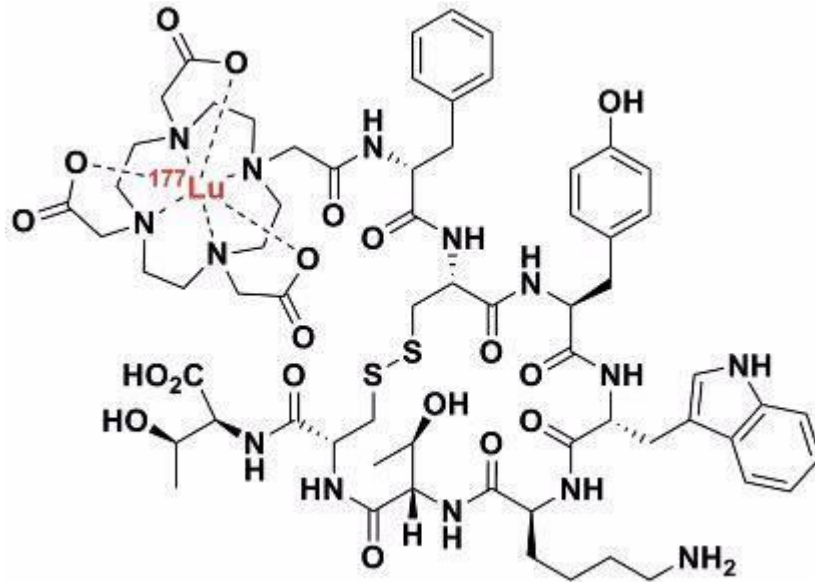
Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.01.18 11:45:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.01.18 11:45:24 -03:00

Proyecto de prospecto:

Nombre comercial del producto: (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE **Fórmula**

estructural:



Composición cualitativa y cuantitativa: cada mililitro de solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas contiene:

(¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE370 MBq (10 mCi)
Agua para inyectables cs

La radiactividad total de cada vial monodosis es de 7.400 MBq (200 mCi) en la fecha y hora de su administración.

El lutecio-177 (¹⁷⁷Lu) tiene un periodo de semidesintegración de 6.647 días y se desintegra por emisión de radiación beta negativa (β-) dando lugar a hafnio-177 (¹⁷⁷Hf) estable. La radiación beta negativa (β-) más abundante (78 %) tiene una energía de 0.497 MeV, siendo el promedio de todas las emisiones beta negativas (β-) de, aproximadamente, 0.13 MeV. Además, emite radiación gamma de 113 keV (6,2%) y 208 keV (11%).

Forma farmacéutica: solución radiactiva transparente o ligeramente amarillenta, estéril y libre de endotoxinas bacterianas, para ser administrada vía perfusión.

Indicaciones terapéuticas: el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está terapéuticamente indicado, en adultos, para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos al receptor de somatostatina y bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos. También está terapéuticamente indicado en TNE en el intestino anterior, medio y posterior positivos para receptores de somatostatina.

Posología: (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE solo puede ser administrado por profesionales autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) para manipular radiofármacos

en un medio hospitalario también habilitado por la ARN (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras indicaciones*) y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.

Antes de realizar el tratamiento terapéutico con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE la sobreexpresión de los receptores de somatostatina en el tejido tumoral se debe confirmar mediante la obtención de imágenes de estos receptores (tomografía por emisión de positrones o PET con ⁶⁸Ga-DOTA) en la que la captación del tumor sea al menos tan alta como la captación hepática normal (puntuación de captación tumoral ≥ 2).

- a) *Posología en adultos*: la pauta posológica de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE recomendada es de 4 perfusiones de 7.400 MBq (200 mCi) cada una. El intervalo entre administraciones recomendado es de 8 semanas, pudiéndose ampliar hasta un máximo de 16 semanas en caso de toxicidad modificadora de la dosis (TMD) (ver tabla 5).

Con fines de protección renal se administrará una solución de aminoácidos durante 4 horas. La perfusión de aminoácidos se iniciará 30 minutos antes de iniciar la perfusión del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.

- b) *Solución de aminoácidos*: la solución de aminoácidos se puede preparar por combinación de varios productos, de conformidad con la normas de buenas prácticas de preparación de medicamentos estériles del hospital y con la composición especificada en la tabla 1.

Compuesto	Cantidad
Lisina	25 g.
Arginina	25 g.
Solución inyectable de cloruro de sodio 0.9%	1 L

Tabla 1

Alternativamente pueden utilizarse soluciones de aminoácidos comerciales, siempre y cuando se cumpla la especificación descrita en la tabla 2.

Característica	Especificación
Contenido en lisina	entre 18 y 24 g
Contenido en arginina	entre 18 y 24 g
Volumen	1,5 a 2,2 L
Osmolaridad	< 1,050 mOsmol

Tabla 2

Teniendo en cuenta la gran cantidad de aminoácidos y el importante volumen de solución comercial que pueden ser necesarios para cumplir las especificaciones anteriores las soluciones compuestas (tabla 1) se consideran de elección debido al menor volumen total a perfundir y a que su osmolaridad es más baja.

- c) *Supervisión del tratamiento*: antes de cada administración y durante el tratamiento deben efectuarse pruebas biológicas para evaluar el estado del paciente y, si es necesario, adaptar el protocolo terapéutico (dosis, intervalo de perfusión, número de perfusiones). Las pruebas analíticas mínimas que es necesario efectuar antes de cada perfusión son:

- ✓ Función hepática (alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), albúmina y bilirrubina).
- ✓ Función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina).
- ✓ Hematología (hemoglobina (Hb), recuento leucocitario, recuento plaquetario).

Estas pruebas se efectuarán al menos una vez en las 2 a 4 semanas anteriores a la administración y poco tiempo después de la misma. También se recomienda efectuar estas pruebas cada 4 semanas durante, al menos, los 3 meses siguientes a la última perfusión de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y, a continuación, cada 6 meses para poder detectar posibles efectos adversos diferidos (ver “Reacciones adversas”). Basándose en los resultados de las pruebas podría ser necesaria una modificación de la dosis.

- d) *Modificaciones de la dosis:* en algunas circunstancias puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, ajustar la dosis tras la primera administración o incluso suspender el tratamiento (ver “Criterios de suspensión permanente del tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE”, “Criterios de interrupción temporal de tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE”, “Instrucciones para las modificaciones de la dosis de (¹⁷⁷Lu)DOTATATE” y “Esquema de instrucciones para la modificación de la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE”).
- e) *Criterios de suspensión permanente del tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE:* se debe aplicar a pacientes que hayan experimentado o corran riesgo de experimentar alguna de las siguientes condiciones durante el tratamiento:
- ✓ Insuficiencia cardíaca grave (definida como grado III o IV en la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)).
 - ✓ Embarazo.
 - ✓ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento.
 - ✓ Cuando persista o reaparezca un efecto adverso específico de este medicamento como una hematotoxicidad de grado 3-4 (G3-G4) diferida (ver “Instrucciones para las modificaciones de la dosis”).
- f) *Criterios de interrupción temporal del tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE*
- ✓ Aparición de una enfermedad intercurrente (por ejemplo infección de las vías urinarias) que a juicio de médico podría aumentar los riesgos asociados con la administración del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE: en este caso se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta la resolución o estabilización. El tratamiento se puede reanudar una vez que se haya resuelto o estabilizado al paciente.
 - ✓ Cirugía mayor: en este caso se debe esperar 12 semanas desde la fecha de la cirugía para administrar el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
 - ✓ Reacciones adversas graves o específicas del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE
- g) *Instrucciones para las modificaciones de la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.*
- ✓ Trombocitopenia de grado 2 o superior (CTCAE)**
 - ✓ Cualquier toxicidad hematológica de grado 3 o superior (CTCAE)**, excepto la linfopenia
 - ✓ Toxicidad renal definida como un aclaramiento de creatinina estimado <40 ml/min o un incremento del 40% respecto de la concentración de creatinina inicial con una disminución del aclaramiento de creatinina superior al 40% en comparación con el valor inicial.

- ✓ Toxicidad hepática definida como bilirrubinemia > 3 veces el límite superior de la normalidad o hipoalbuminemia <30 g/l con disminución del tiempo de protombina a <70%.
- ✓ Cualquier otra toxicidad de grado 3 o 4 (CTCAE)** posiblemente relacionada con el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.

En todas estas situaciones las acciones a tomar son:

- ✓ interrupción temporal de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
- ✓ Control de los parámetros biológicos cada 2 semanas y, si es necesario, tratarlos adecuadamente; en caso de insuficiencia renal se recomienda una buena hidratación si no existen contraindicaciones.
- ✓ Si la toxicidad observada continúa por más de 16 semanas después de la última perfusión el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se debe suspender definitivamente.
- ✓ Si la toxicidad observada se resuelve en las 16 semanas posteriores a la última infusión es posible continuar el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE perfundiendo la mitad de la dosis (3.700 MBq)*.
- ✓ Si la mitad de la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se tolera bien, es decir la toxicidad observada no reaparece, las administraciones del tratamiento restantes se harán con la dosis completa, es decir 7.400 MBq, pero si la toxicidad observada reaparece después de administrar la mitad de la dosis el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE debe suspenderse definitivamente.

NOTA:

*: la perfusión de aminoácidos concomitante siempre se administra a la dosis completa (ver sección de “Advertencias y precauciones especial de empleo”)

** : CTCAE: criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute.

h) *Poblaciones especiales*

- ✓ *Población de edad avanzada:* en la experiencia clínica no se han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.
- ✓ *Insuficiencia renal:* se requiere una consideración cuidadosa de la actividad administrar, pues en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. No se ha estudiado el perfil farmacocinético del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), por lo que el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está contraindicado en estos pacientes (ver “Contraindicaciones”).
- ✓ *Insuficiencia hepática:* se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar a pacientes con insuficiencia hepática, pues en estos es posible que aumente la exposición a la radiación.
- ✓ *Población pediátrica:* (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE no tiene ningún uso relevante en la población pediátrica en la indicación de TNE-GEP (excluidos el neuroblastoma, el neuroganglioblastoma y el feocromocitoma).

Forma de administración: (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está destinado a su uso por vía intravenosa. Es un radiofármaco que se provee listo para usar y para un solo uso. (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se administrará mediante perfusión intravenosa lenta durante, aproximadamente, 30 minutos simultáneamente con una solución de aminoácidos administrada mediante perfusión intravenosa en el brazo contralateral. Este medicamento no debe administrarse mediante inyección intravenosa rápida. La premedicación con antieméticos se debe inyectar 30 minutos antes de iniciar la perfusión

de la solución de aminoácidos. El método de perfusión recomendado para la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es por gravedad. Durante la administración se tomarán las medidas de precaución recomendadas (ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”).

(¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se debe perfundir directamente desde su envase original. No se debe abrir el vial ni transferir la solución a otro recipiente. Durante la administración solo se emplearán materiales desechables. El medicamento se perfundirá a través de un catéter intravenoso insertado en una vena y de uso exclusivo para la perfusión.

- a) *Conservación del vial:* se puede conservar bien en un recipiente de polipropileno o en un recipiente radioprotector transparente que facilita la inspección visual directa del vial o en el contenedor plomado en el que se suministra (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
- b) *Preparación de la sala de administración:* el suelo y el mobiliario se deben cubrir con materiales absorbentes a fin de evitar cualquier tipo de contaminación radiactiva accidental.
- c) *Medicamentos a administrar:*
 - ✓ Un vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
 - ✓ Un sachet (500 ml) de solución fisiológica.
 - ✓ Un sachet con solución de aminoácidos
 - ✓ Antieméticos
- d) *Materiales y equipo*
 - ✓ Dos portasueros
 - ✓ Una aguja larga (90-110 mm)
 - ✓ Una aguja corta
 - ✓ Dos equipos de perfusión intravenosa por gravedad con una pinza para regular o detener el flujo. Uno para el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y otro para la administración de aminoácidos.
 - ✓ Dos catéteres intravenosos periférico de plástico.
 - ✓ Una vía estéril con una pinza para regular o detener el flujo.
 - ✓ Un par de pinzas para manipular el vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
 - ✓ Un sistema de medición de radiactividad (activimetro) y el detector Geiger para monitorear la actividad del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
- e) *Procedimiento de conexión del vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE a la vía de administración:* Previamente la vía se cargará con solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) y luego se conectará al catéter venoso previamente insertado en el brazo del paciente.

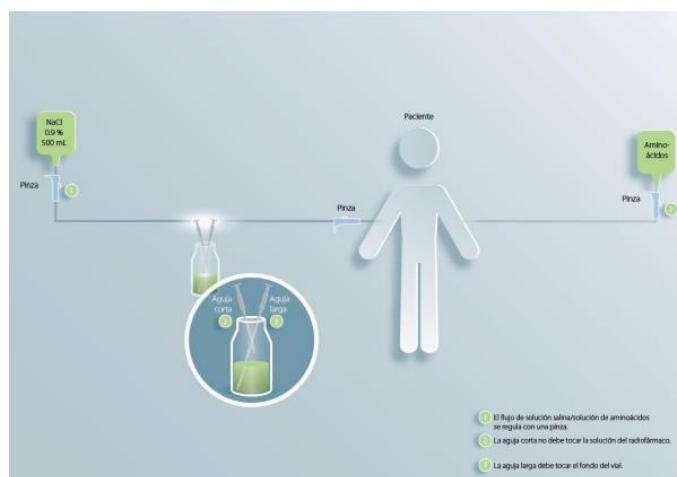
El equipo de perfusión que se conectará a la bolsa de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) y se precargará abriendo la pinza.

La aguja corta que se debe insertar en el vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE de modo que no toque la solución del radiofármaco. Esto equilibrará la presión por lo cual se reducirá el riesgo de fuga.

A continuación, la aguja corta se conectará al equipo de perfusión precargado.

La aguja larga se conectará a la vía precargada y a continuación se insertará en el vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE de modo que toque el fondo del vial. Esto permitirá la extracción completa de la solución de radiofármaco.

El flujo de solución del radiofármaco se regulará con la pinza



- f) *Procedimiento de administración (método por gravedad):* Durante la perfusión el flujo de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) incrementa la presión del vial de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ hacia el catéter insertado en una vena del paciente. Se recomienda realizar una estrecha monitorización de las constantes vitales durante la perfusión.
- ✓ Los dos catéteres intravenosos de plástico se insertarán en dos venas periféricas del paciente, uno en cada brazo.
 - ✓ Los catéteres se conectarán a los equipos de perfusión (uno para el $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ y otro para la solución de aminoácidos).
 - ✓ La premedicación con antieméticos se debe administrar 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos.
 - ✓ La administración de la solución de aminoácidos se debe iniciar 30 minutos antes de la perfusión de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ con un ritmo de perfusión de 250 a 550 ml/h. La solución de aminoácidos se debe administrar durante un periodo de 4 horas. Si se emplea una solución comercial se recomienda que el ritmo de perfusión no sea inferior a 320 ml/h. En caso de náuseas o vómitos intensos durante la perfusión de la solución de aminoácidos se puede administrar un antiemético de otra clase farmacológica.
 - ✓ La radiactividad del vial de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ se medirá inmediatamente antes de la perfusión mediante un sistema de medición de radiactividad calibro.
 - ✓ La perfusión de la solución de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ comenzará 30 minutos después del inicio de la perfusión de la solución de aminoácidos con un ritmo de perfusión de, aproximadamente, 400 ml/h (este ritmo puede modificarse dependiendo del estado de las venas del paciente)
 - ✓ $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ se debe administrar durante un periodo de 20 a 30 minutos. La presión intravial se mantendrá constante durante todo el proceso de perfusión.
 - ✓ Para iniciar la administración de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$, en primer lugar se abrirá la vía conectada a la vena periférica del paciente y, a continuación, se abrirá el equipo de perfusión conectado a la bolsa de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%). La altura de portasuero se ajustará para compensar posibles aumentos o reducciones de presión en el interior del vial. Si es posible deben evitarse cambios en la posición del

brazo del paciente para que no ocurran procesos de compresión de la vena.

- ✓ El flujo de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE del vial al paciente se supervisará durante toda la perfusión y una vez comenzado este proceso se medirá la emisión de radiación por encima del tórax utilizando, para ello, un contador Geiger; de esta forma se verificará la presencia de radiación en el torrente circulatorio. Los controles posteriores se realizarán, aproximadamente, cada 5 minutos y, en este caso, tanto a nivel del tórax como del vial. Durante la perfusión la emisión de radiactividad a nivel del tórax debe aumentar gradualmente mientras que la del vial de (¹⁷⁷Lu)DOTA-TATE debe disminuir.
- ✓ Para garantizar una administración completa se debe mantener una presión uniforme en el vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE. El nivel de solución en el vial debe ser constante durante todo el proceso de perfusión.
- ✓ La perfusión se debe detener cuando la emisión de radiactividad haya permanecido estable durante algunos minutos (por lo menos en dos mediciones consecutivas) siendo este el único parámetro empleado para determinar que el procedimiento ha finalizado. El volumen de solución de cloruro de sodio (0,9%) necesario para completar la perfusión puede variar.
- ✓ La actividad total administrada es igual a la actividad que contenía el vial antes de la perfusión menos la actividad remanente en el vial después de la perfusión. Estas mediciones se realizan utilizando un activímetro calibrado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula. Sospecha y/o confirmación de embarazo o imposibilidad de excluir el embarazo (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- a) *Pacientes que presentan factores de riesgo:* los pacientes que presentan alguna de las condiciones siguientes son más proclives a desarrollar reacciones adversas (ver "Instrucciones para la modificación de la dosis").
- b) Anomalías morfológicas del riñón o las vías urinarias.
- c) Incontinencia urinaria
- d) Insuficiencia renal crónica leve o moderada con aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min.
- e) Quimioterapia previa
- f) Toxicidad hematológica de grado 2 o superior (CTCAE) antes del tratamiento, excepto la linfopenia.
- g) Metástasis óseas
- h) Terapias oncológicas radiometabólicas previas con compuestas de yodo-131 (¹³¹I) o cualquier otra terapia en la que se utilicen fuentes radiactivas no encapsuladas.
- i) Antecedentes de otros tumores malignos, excepto si se considera que el paciente ha estado en remisión durante, por lo menos, 5 años.

Justificación del riesgo/beneficio individual: para todos los pacientes la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio.

- a) *Protección e insuficiencia renales:* puesto que el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se elimina, casi exclusivamente, por vía renal, es imprescindible administrar una solución de aminoácidos

concomitante que contenga los aminoácidos L-arginina y Lisina. durante un periodo de 4 horas la reducción media en la exposición a la radiación del riñón es de, aproximadamente, 47%. En caso de ajuste de la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE no está recomendado reducir la cantidad de solución de aminoácidos. Se debe recomendar a los pacientes vaciar la vejiga con la mayor frecuencia posible durante la administración de aminoácidos y en las horas subsiguientes a la administración.

- b) *Insuficiencia hepática*: ya que muchos de los pacientes derivados para tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE tienen metástasis hepáticas, es posible, que a menudo, se observen alteraciones en la función hepática inicial de estos pacientes. Así, se recomienda realizar controles de ALAT, ASAT, bilirrubina y albúmina séricas durante el tratamiento (ver “Posología y forma de administración”).
- c) *Náuseas y vómitos*: para evitar las náuseas y vómitos-relacionados con el tratamiento, se administrará una inyección intravenosa rápida de un medicamento antiemético 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos (ver “Posología y forma de administración”).
- d) *Uso concomitante de análogos de la somatostatina*: el uso concomitante de análogos de la somatostatina no radiactivos puede ser necesario para controlar los síntomas de la enfermedad. Se debe evitar la administración de análogos de la somatostatina, de acción prolongada, en los 30 días anteriores a la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
- e) *Función medular ósea y/o alteraciones del hemograma*: debido a la posibilidad de reacciones adversas, se realizarán controles del hemograma al inicio, durante el tratamiento y hasta la resolución de cualquier toxicidad (ver “Posología y forma de administración”).
- f) *Síndrome mielodisplásico y leucemia aguda*: se ha observado síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda (LA) de inicio tardío tras el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE (ver “Reacciones adversas”).
- g) *Crisis hormonales*: tras el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se pueden producir crisis debidas a una liberación excesiva de hormonas o sustancias bioactivas, por lo que en algunos casos se considerará la posibilidad de hospitalizar al paciente durante una noche (p.ej., pacientes con mal control farmacológico de los síntomas) para su observación.

Normas de radioprotección: (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE siempre se perfundirá a través de un catéter intravenoso de uso exclusivo. Antes y durante la perfusión se comprobará que la posición del catéter sea la adecuada. El paciente tratado con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE debe permanecer alejado de otras personas durante la administración y hasta que se alcancen los límites de emisión de radiación estipulados por la normativa vigente, habitualmente durante las 4-5 horas siguientes a la administración del medicamento. El médico nuclear determinará el momento en el que el paciente podrá abandonar el área controlada del hospital, es decir, cuándo la exposición a radiaciones de terceros no supera los umbrales reglamentarios. Se debe recomendar al paciente a orinar tantas veces como sea posible después de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE. Se instruirá al paciente para que beba una gran cantidad de agua (un vaso cada hora) el

día de la perfusión y el día siguiente, para facilitar su eliminación. También se recomendará al paciente a defecar todos los días y a utilizar laxantes, si es necesario. La orina y las heces se desecharán conforme con lo previsto por la normativa del ARN.

}Siempre que la piel del paciente no esté contaminada, como en caso de fuga del sistema de perfusión o de incontinencia urinaria, no se prevé contaminación por radiactividad en la piel ni en la masa del vómito. Sin embargo, se recomienda que cuando se efectúen exámenes convencionales con dispositivos médicos u otros instrumentos que estén en contacto con la piel (por ejemplo electrocardiograma (ECG)), se deben observar las medidas de protección básicas, dispuestas por la ARN, tales como usar guantes, instalar el material/electrodos antes de iniciar la perfusión del radiofármaco, cambiar el material/electrodos después de la medición y, por último, monitorizar la radiactividad del equipo después de usarlo. Antes de que el paciente sea dado de alta, el médico nuclear le explicará las reglas y conductas de radioprotección que deberá seguir al interactuar con familiares y otras personas, además de las precauciones generales que debe seguir en sus actividades diarias después del tratamiento (que se explican en el párrafo siguiente y en el prospecto). El contacto estrecho con otras personas se debe restringir durante los 7 días siguientes a la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, y el contacto con niños y mujeres embarazadas estará limitado a menos de 15 minutos diarios, guardando una distancia de al menos un metro. Los pacientes deben dormir en una habitación separada durante 7 días, periodo que se ampliará a 15 días en caso de que el paciente conviva con una pareja embarazada o con niños.

- a) *Medidas recomendadas en caso de extravasación:* es necesario utilizar guantes y batas desechables. La perfusión del medicamento se debe detener de inmediato y se retirará la vía de administración (catéter, etc.). Se informará al médico nuclear y al radiofarmacéutico. Todos los materiales de administración se conservarán con el objetivo de medir la radiactividad residual y la actividad administrada realmente y, posteriormente, se determinará la dosis absorbida. El área de la extravasación se delimitará con un rotulador indeleble y, si es posible, se tomará una fotografía. También se recomienda registrar la hora de la extravasación y el volumen extravasado estimado. Para proseguir la perfusión de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es imprescindible utilizar un catéter nuevo que, a ser posible, se insertará en un acceso venoso en el brazo contralateral. No puede administrarse ningún otro medicamento en el mismo lado en el que se ha producido la extravasación. Para acelerar la distribución del medicamento y prevenir su estancamiento en el tejido, se recomienda incrementar el flujo sanguíneo elevando el brazo afectado. Dependiendo del caso, se considerará la posibilidad de aspirar el líquido extravasado, inyectar una solución de lavado de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o aplicar compresas calientes o una almohadilla térmica en la zona de la perfusión para acelerar la vasodilatación. Los síntomas se deben tratar, especialmente la inflamación y/o dolor. Dependiendo de la situación, el médico nuclear informará al paciente de los riesgos asociados al daño causado por la extravasación, y le asesorará respecto a su posible tratamiento y

necesidades de seguimiento. El área de la extravasación se controlará hasta que el paciente reciba el alta hospitalaria. Dependiendo de la gravedad, el episodio se declarará como reacción adversa.

- b) *Pacientes con incontinencia urinaria:* durante los 2 días siguientes a la administración de este medicamento, se tomarán precauciones especiales en los pacientes con incontinencia urinaria, para evitar la dispersión de la contaminación radiactiva.
- c) *Pacientes con metástasis cerebrales:* no se dispone de datos de eficacia en pacientes con metástasis cerebrales conocidas, por lo que en estos pacientes se debe evaluar el cociente beneficio-riesgo individual.

Interacción con otros medicamentos: la somatostatina y sus análogos se unen de manera competitiva a los receptores de la somatostatina. Por consiguiente, se evitará la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada en los 30 días anteriores a la administración de este medicamento. Si es necesario, puede tratarse al paciente con análogos de la somatostatina de acción corta durante las 4 semanas anteriores y hasta 24 horas antes de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE. Existen indicios de que los corticoides pueden inducir un descenso de los receptores SST2. En caso de que los tratamientos administrados previamente para las náuseas y vómitos sean insuficientes, se puede usar una dosis única de corticoides, siempre y cuando no se administre antes del inicio de la perfusión de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE o en la hora siguiente a su finalización.

Fertilidad, embarazo y lactancia: 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 periodo es muy irregular, etc.), deben ofrecerse a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiación ionizante (si existiesen).

No se han realizado estudios de función reproductiva en animales con (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE. Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas también implican una dosis de radiación para el feto.). Se desconoce si el (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE se excreta en la leche materna. La lactancia materna se evitará durante el tratamiento con este medicamento. Se debe interrumpir la lactancia si fuera necesario el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE durante el periodo de lactancia. No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE sobre la fertilidad de ambos sexos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, antes de conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta el estado general del paciente y los posibles efectos adversos del tratamiento.

Reacciones adversas generales: el resumen del perfil de seguridad general del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está basado en los datos conjuntos de pacientes de ensayos clínicos (ensayo de fase III NETTER-1 y pacientes holandeses del ensayo de fase I/II Erasmus), y programas de uso compasivo.

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que recibían tratamiento con (¹⁷⁷Lu)DOTATATE fueron las náuseas y vómitos, que se observaron al inicio de la perfusión en el 58,9 % y el 45,5 % de los pacientes, respectivamente. Dada la toxicidad

para la médula ósea del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, los efectos adversos más previsibles fueron las toxicidades hematológicas: trombocitopenia (25 %), linfopenia (22,3 %), anemia (13,4 %) y pancitopenia (10,2 %). Otros efectos adversos notificados muy frecuentemente fueron fatiga (27,7 %) y disminución del apetito (13,4 %).

Reacciones adversas específicas:

- a) Toxicidad medular ósea (mielo/hematotoxicidad): se manifiesta con reducciones reversibles / transitorias en el hemograma que afecta a todos los linajes (citopenias en todas las combinaciones, es decir, pancitopenia, bicitopenias, monocitopenias aisladas – anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia.
- b) Nefrotoxicidad: el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se excreta por vía renal. La tendencia de deterioro progresivo de la función de filtración glomerular a largo plazo demostrada en estudios clínicos confirma que la nefropatía relacionada con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es una enfermedad renal crónica que se desarrolla progresivamente durante meses o años después de la exposición. En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, se recomienda realizar una evaluación del cociente beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, para consultar más detalles, ver “Posología y forma de administración” y “Advertencia y precauciones especiales de empleo”. El empleo de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver “Contraindicaciones”).
- c) Crisis hormonales: En muy pocos casos se han observado crisis hormonales relacionadas con la liberación de sustancias bioactivas
- d) 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 ante las autoridades del ANMAT.

Sobredosis: es improbable con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, puesto que este medicamento se suministra como un producto para “una sola dosis” y “listo para usar” que contiene una cantidad de radiactividad predefinida.

Propiedades farmacodinámicas:

- a) Grupo farmacoterapéutico: Otros radiofármacos terapéuticos.
- b) Código ATC: V10XX04
- c) Mecanismo de acción: el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE tiene una alta afinidad por los receptores de la somatostatina del subtipo 2 (sst2).
Se fija a las células malignas que sobreexpresan los receptores sst2. Lutecio¹⁷⁷ (¹⁷⁷Lu) es un radionúclido que emite radiación beta negativa (β⁻) con una penetración tisular máxima de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm), que es suficiente para destruir las células tumorales diana con un efecto limitado en las células normales vecinas.
- d) Efectos farmacodinámicos: A la concentración empleada (unos 10 µg/ml en total, para las formas libre y radiomarcada), el péptido oxodotretida no ejerce ningún efecto farmacodinámico clínicamente relevante.
- a) Eficacia clínica y seguridad: según el estudio de “Phase 3 Trial of ¹⁷⁷LuDotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors” de Jonathan Strosberg, M.D., Ghassan El-Haddad, M.D., Edward Wolin, M.D., Andrew Hendifar, M.D., James Yao, M.D., Beth Chasen, M.D., Erik Mittra, M.D., Ph.D., Pamela L. Kunz, M.D., Matthew H. Kulke, M.D., Heather Jacene, M.D., David

Bushnell, M.D., Thomas M. O'Dorisio, M.D. publicado en el N. Engl. J. Med. 2017; 376:125-135 donde trabajaron con pacientes portadores de tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio que han tenido progresión de la enfermedad durante el tratamiento con análogos de somatostatina de primera línea y tienen opciones terapéuticas limitadas en lo que hace a los tratamientos.

Trabajaron aleatoriamente sobre 229 pacientes que tenían tumores neuroendocrinos metastásicos del intestino medio bien diferenciados en condiciones para recibir (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE a razón de 116 pacientes con una dosis de 7,4 GBq (200 mCi) cada 8 semanas mediante cuatro infusiones intravenosas, más una administración conjunta de una solución de aminoácidos y una dosis de octreotide.. El grupo control estaba compuesta por solo 113 pacientes a los que se le administro, por vía intramuscular a una dosis de 60 mg cada 4 semanas de octreotide.. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión. Los puntos finales secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia general, la seguridad y el perfil de efectos secundarios.

En la fecha de corte de los datos para el análisis primario, la tasa estimada de supervivencia libre de progresión en el mes 20 fue del 65,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 50,0 a 76,8) en el grupo del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y del 10,8% (95% IC, 3,5 a 23,0) en el grupo de control. La tasa de respuesta fue del 18% en el grupo de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE frente al 3% en el grupo de control (p<0,001). En el análisis intermedio planificado de la supervivencia general, se produjeron 14 muertes en el grupo de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y 26 en el grupo de control (p=0,004). Se produjo neutropenia, trombocitopenia y linfopenia de grado 3 o 4 en el 1%, 2% y 9%, respectivamente, de los pacientes del grupo de (¹⁷⁷Lu)DOTA-TATE en comparación con ningún paciente del grupo de control, sin evidencia de efectos tóxicos renales durante el marco de tiempo observado. El tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE dio como resultado una supervivencia libre de progresión notablemente más prolongada y una tasa de respuesta significativamente más alta que la obtenida con octreotido. En un análisis intermedio se observó evidencia preliminar de un beneficio de supervivencia general.

Propiedades farmacocinéticas: el medicamento se administra por vía intravenosa y su biodisponibilidad es completa e inmediata. Cuatro horas después de su administración, el patrón de distribución del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE muestra una rápida captación en los riñones, las lesiones tumorales, el hígado y el bazo, y en algunos pacientes en la hipófisis y el tiroides. La administración de forma conjunta de una solución de aminoácidos disminuye la captación renal, mejorando la eliminación de la radiactividad (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Estudios de biodistribución han mostrado que el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es eliminado rápidamente de la sangre. En un análisis en plasma humano que se efectuó para determinar el alcance la unión a proteínas plasmáticas del compuesto no radiactivo (¹⁷⁵Lu)-DOTA-TATE se demostró que alrededor del 50 % del compuesto está unido a proteínas plasmáticas. No se ha observado transquelación de lutecio-175 (¹⁷⁵Lu) proveniente del (¹⁷⁵Lu)-DOTATATE en proteínas séricas. El análisis de muestras de orina de 20 pacientes incluidos en el subestudio de dosimetría, farmacocinética y ECG del estudio de fase III NETTER1 evidenció que el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se metaboliza poco y se excreta principalmente por vía renal, como compuesto intacto. Los análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) efectuados en muestras de orina recogidas hasta 48 horas después de la perfusión mostraron una pureza radioquímica del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-

TATE de casi el 100 % en la mayoría de las muestras analizadas (siendo el valor de pureza radioquímica más bajo superior al 92 %), lo que es indicativo de que el compuesto se elimina en orina, principalmente como compuesto intacto. Esta evidencia confirma lo que ya se había observado en el estudio de fase I/II Erasmus, en el que un análisis de HPLC de una muestra de orina recogida 1 hora después de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE de un paciente que había recibido 1,85 MBq de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE indicó que la porción principal (91 %) se excretaba sin cambios. De acuerdo a los datos recabados en los estudios de fase I/II Erasmus y de fase III NETTER-1, el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es excretado principalmente, por vía renal: en las 24 y 48 horas siguientes a la administración, aproximadamente, el 60 % y el 65 % del medicamento, respectivamente, se excretan en orina.

Periodo de vida útil: 72 horas desde la fecha y hora de calibración.

Precauciones especiales de conservación: Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo). El almacenamiento de radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos (ver norma del ARN).

Presentación: un vial de vidrio tipo I incoloro y transparente, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo asegurado mediante un precinto plástico/metálico. Cada vial contiene un volumen variable de 20,5 a 25,0 ml de solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE que corresponde a una actividad de 7.400 MBq (200 mCi) en la fecha y hora de perfusión. El vial está dentro de un contenedor plomado como blindaje protector.

Advertencia general: 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 (consultar la normativa vigente de la ARN). Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan los requisitos tanto de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas apropiadas. Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver "Instrucciones para la preparación de un radiofármaco". Debido al periodo de semidesintegración de lutecio-177 (¹⁷⁷Lu) se recomienda especialmente evitar la contaminación interna. Para minimizar la exposición a la radiación siga siempre el principio de tiempo, distancia y blindaje (reduciendo la manipulación del vial y utilizando el material suministrado por el fabricante). Es probable que esta preparación resulte en una dosis de radiación relativamente alta para la mayoría de los pacientes. La administración de 7.400 MBq (200 mCi) puede suponer un riesgo medioambiental importante. Esto puede ser motivo de preocupación para los familiares más próximos de las personas que se someten al tratamiento o para el público en general, dependiendo del nivel de actividad administrada, por consiguiente, se deben seguir las normas de radioprotección. Deben adoptarse las precauciones apropiadas conforme a la normativa del ARN en relación a la actividad eliminada por los pacientes con el fin de evitar cualquier contaminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa del ARN.

Dosimetría: en los estudios de evaluación dosimétrica de la radiación efectuadas durante los estudios clínicos se obtuvieron las siguientes conclusiones respecto al tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE:

- a) El órgano crítico es la médula ósea. Sin embargo, con la dosis acumulativa recomendada de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE de 29.600 MBq (800 mCi) administrados en 4 dosis de 7.400 MBq (200 mCi) cada una de ellas, realizadas en el estudio de fase I/II Erasmus y el estudio de fase III NETTER-1 no se observaron correlaciones entre la toxicidad hematológica y la radiactividad total administrada o la dosis absorbida en la médula ósea.
- b) El riñón no es un órgano crítico si concomitantemente se administra una perfusión de una solución de aminoácidos apropiada. En general, los resultados de los análisis dosimétricos efectuados en el subestudio de dosimetría del estudio de fase III NETTER-1 y en el estudio de fase I/II Erasmus son concordantes e indican que la pauta posológica de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE en 4 administraciones de 7.400 MBq (200 mCi) es segura.

Órgano	Dosis absorbida por el órgano (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	EE
Glándulas adrenales	0,04	0,02
Cerebro	0,03	0,02
Mamas	0,03	0,01
Pared de la vesícula biliar	0,04	0,02
Pared del intestino delgado descendente	0,03	0,02
Intestino delgado	0,03	0,02
Pared del estómago	0,03	0,02
Pared del intestino delgado ascendente	0,03	0,02
Pared del corazón	0,03	0,02
Riñones	0,65	0,29
Hígado	0,49	0,62
Pulmones	0,03	0,01
Músculo	0,03	0,02
Ovarios**	0,03	0,01
Páncreas	0,04	0,02
Médula roja	0,03	0,03
Células osteogénicas	0,15	0,27
Piel	0,03	0,01
Bazo	0,85	0,80
Testículos*	0,03	0,02
Timo	0,03	0,02
Tiroides	0,03	0,02
Pared de la vejiga urinaria	0,45	0,18
Útero**	0,03	0,01
Todo el organismo	0,05	0,03

*n=11 (solo pacientes varones)

**n=9 (solo pacientes mujeres)

Medicamento autorizado por ANMAT mediante certificado N°.....

Elaborador: Tecnonuclear s.a

Arias 4149-Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CP 1430)
República Argentina

Director Técnico: Farmacéutica Vilma Roxana Ceraso (M.N 10.050)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

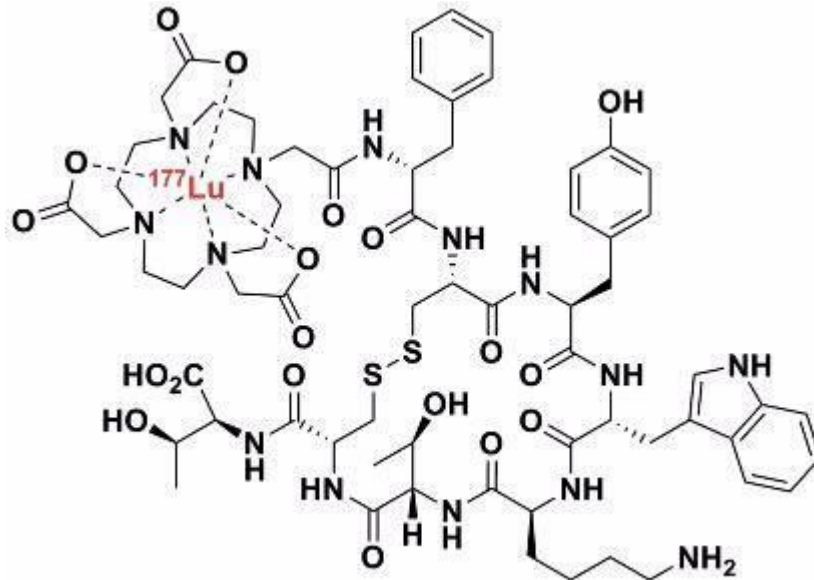
Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.23 19:48:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.23 19:48:27 -03:00

Proyecto de prospecto:

Nombre comercial del producto: (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE **Fórmula**

estructural:



Composición cualitativa y cuantitativa: cada mililitro de solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas contiene:

(¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE370 MBq (10 mCi)
Agua para inyectables cs

La radiactividad total de cada vial monodosis es de 7.400 MBq (200 mCi) en la fecha y hora de su administración.

El lutecio-177 (¹⁷⁷Lu) tiene un periodo de semidesintegración de 6.647 días y se desintegra por emisión de radiación beta negativa (β-) dando lugar a hafnio-177 (¹⁷⁷Hf) estable. La radiación beta negativa (β-) más abundante (78 %) tiene una energía de 0.497 MeV, siendo el promedio de todas las emisiones beta negativas (β-) de, aproximadamente, 0.13 MeV. Además, emite radiación gamma de 113 keV (6,2%) y 208 keV (11%).

Forma farmacéutica: solución radiactiva transparente o ligeramente amarillenta, estéril y libre de endotoxinas bacterianas, para ser administrada vía perfusión.

Indicaciones terapéuticas: el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está terapéuticamente indicado, en adultos, para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) positivos al receptor de somatostatina y bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos. También está terapéuticamente indicado en TNE en el intestino anterior, medio y posterior positivos para receptores de somatostatina.

Posología: (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE solo puede ser administrado por profesionales autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) para manipular radiofármacos

en un medio hospitalario también habilitado por la ARN (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras indicaciones*) y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.

Antes de realizar el tratamiento terapéutico con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE la sobreexpresión de los receptores de somatostatina en el tejido tumoral se debe confirmar mediante la obtención de imágenes de estos receptores (tomografía por emisión de positrones o PET con ⁶⁸Ga-DOTA) en la que la captación del tumor sea al menos tan alta como la captación hepática normal (puntuación de captación tumoral ≥ 2).

- a) *Posología en adultos*: la pauta posológica de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE recomendada es de 4 perfusiones de 7.400 MBq (200 mCi) cada una. El intervalo entre administraciones recomendado es de 8 semanas, pudiéndose ampliar hasta un máximo de 16 semanas en caso de toxicidad modificadora de la dosis (TMD) (ver tabla 5).

Con fines de protección renal se administrará una solución de aminoácidos durante 4 horas. La perfusión de aminoácidos se iniciará 30 minutos antes de iniciar la perfusión del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.

- b) *Solución de aminoácidos*: la solución de aminoácidos se puede preparar por combinación de varios productos, de conformidad con la normas de buenas prácticas de preparación de medicamentos estériles del hospital y con la composición especificada en la tabla 1.

Compuesto	Cantidad
Lisina	25 g.
Arginina	25 g.
Solución inyectable de cloruro de sodio 0.9%	1 L

Tabla 1

Alternativamente pueden utilizarse soluciones de aminoácidos comerciales, siempre y cuando se cumpla la especificación descrita en la tabla 2.

Característica	Especificación
Contenido en lisina	entre 18 y 24 g
Contenido en arginina	entre 18 y 24 g
Volumen	1,5 a 2,2 L
Osmolaridad	< 1,050 mOsmol

Tabla 2

Teniendo en cuenta la gran cantidad de aminoácidos y el importante volumen de solución comercial que pueden ser necesarios para cumplir las especificaciones anteriores las soluciones compuestas (tabla 1) se consideran de elección debido al menor volumen total a perfundir y a que su osmolaridad es más baja.

- c) *Supervisión del tratamiento*: antes de cada administración y durante el tratamiento deben efectuarse pruebas biológicas para evaluar el estado del paciente y, si es necesario, adaptar el protocolo terapéutico (dosis, intervalo de perfusión, número de perfusiones). Las pruebas analíticas mínimas que es necesario efectuar antes de cada perfusión son:

- ✓ Función hepática (alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), albúmina y bilirrubina).
- ✓ Función renal (creatinina y aclaramiento de creatinina).
- ✓ Hematología (hemoglobina (Hb), recuento leucocitario, recuento plaquetario).

Estas pruebas se efectuarán al menos una vez en las 2 a 4 semanas anteriores a la administración y poco tiempo después de la misma. También se recomienda efectuar estas pruebas cada 4 semanas durante, al menos, los 3 meses siguientes a la última perfusión de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y, a continuación, cada 6 meses para poder detectar posibles efectos adversos diferidos (ver “Reacciones adversas”). Basándose en los resultados de las pruebas podría ser necesaria una modificación de la dosis.

- d) *Modificaciones de la dosis:* en algunas circunstancias puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, ajustar la dosis tras la primera administración o incluso suspender el tratamiento (ver “Criterios de suspensión permanente del tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE”, “Criterios de interrupción temporal de tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE”, “Instrucciones para las modificaciones de la dosis de (¹⁷⁷Lu)DOTATATE” y “Esquema de instrucciones para la modificación de la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE”).
- e) *Criterios de suspensión permanente del tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE:* se debe aplicar a pacientes que hayan experimentado o corran riesgo de experimentar alguna de las siguientes condiciones durante el tratamiento:
- ✓ Insuficiencia cardíaca grave (definida como grado III o IV en la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)).
 - ✓ Embarazo.
 - ✓ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento.
 - ✓ Cuando persista o reaparezca un efecto adverso específico de este medicamento como una hematotoxicidad de grado 3-4 (G3-G4) diferida (ver “Instrucciones para las modificaciones de la dosis”).
- f) *Criterios de interrupción temporal del tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE*
- ✓ Aparición de una enfermedad intercurrente (por ejemplo infección de las vías urinarias) que a juicio de médico podría aumentar los riesgos asociados con la administración del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE: en este caso se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta la resolución o estabilización. El tratamiento se puede reanudar una vez que se haya resuelto o estabilizado al paciente.
 - ✓ Cirugía mayor: en este caso se debe esperar 12 semanas desde la fecha de la cirugía para administrar el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
 - ✓ Reacciones adversas graves o específicas del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE
- g) *Instrucciones para las modificaciones de la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.*
- ✓ Trombocitopenia de grado 2 o superior (CTCAE)**
 - ✓ Cualquier toxicidad hematológica de grado 3 o superior (CTCAE)**, excepto la linfopenia
 - ✓ Toxicidad renal definida como un aclaramiento de creatinina estimado <40 ml/min o un incremento del 40% respecto de la concentración de creatinina inicial con una disminución del aclaramiento de creatinina superior al 40% en comparación con el valor inicial.

- ✓ Toxicidad hepática definida como bilirrubinemia > 3 veces el límite superior de la normalidad o hipoalbuminemia <30 g/l con disminución del tiempo de protombina a <70%.
- ✓ Cualquier otra toxicidad de grado 3 o 4 (CTCAE)** posiblemente relacionada con el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.

En todas estas situaciones las acciones a tomar son:

- ✓ interrupción temporal de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
- ✓ Control de los parámetros biológicos cada 2 semanas y, si es necesario, tratarlos adecuadamente; en caso de insuficiencia renal se recomienda una buena hidratación si no existen contraindicaciones.
- ✓ Si la toxicidad observada continúa por más de 16 semanas después de la última perfusión el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se debe suspender definitivamente.
- ✓ Si la toxicidad observada se resuelve en las 16 semanas posteriores a la última infusión es posible continuar el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE perfundiendo la mitad de la dosis (3.700 MBq)*.
- ✓ Si la mitad de la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se tolera bien, es decir la toxicidad observada no reaparece, las administraciones del tratamiento restantes se harán con la dosis completa, es decir 7.400 MBq, pero si la toxicidad observada reaparece después de administrar la mitad de la dosis el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE debe suspenderse definitivamente.

NOTA:

*: la perfusión de aminoácidos concomitante siempre se administra a la dosis completa (ver sección de “Advertencias y precauciones especial de empleo”)

** : CTCAE: criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute.

h) *Poblaciones especiales*

- ✓ *Población de edad avanzada:* en la experiencia clínica no se han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.
- ✓ *Insuficiencia renal:* se requiere una consideración cuidadosa de la actividad administrar, pues en estos pacientes es posible que aumente la exposición a la radiación. No se ha estudiado el perfil farmacocinético del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), por lo que el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está contraindicado en estos pacientes (ver “Contraindicaciones”).
- ✓ *Insuficiencia hepática:* se requiere una consideración cuidadosa de la actividad a administrar a pacientes con insuficiencia hepática, pues en estos es posible que aumente la exposición a la radiación.
- ✓ *Población pediátrica:* (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE no tiene ningún uso relevante en la población pediátrica en la indicación de TNE-GEP (excluidos el neuroblastoma, el neuroganglioblastoma y el feocromocitoma).

Forma de administración: (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está destinado a su uso por vía intravenosa. Es un radiofármaco que se provee listo para usar y para un solo uso. (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se administrará mediante perfusión intravenosa lenta durante, aproximadamente, 30 minutos simultáneamente con una solución de aminoácidos administrada mediante perfusión intravenosa en el brazo contralateral. Este medicamento no debe administrarse mediante inyección intravenosa rápida. La premedicación con antieméticos se debe inyectar 30 minutos antes de iniciar la perfusión

de la solución de aminoácidos. El método de perfusión recomendado para la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es por gravedad. Durante la administración se tomarán las medidas de precaución recomendadas (ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”).

(¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se debe perfundir directamente desde su envase original. No se debe abrir el vial ni transferir la solución a otro recipiente. Durante la administración solo se emplearán materiales desechables. El medicamento se perfundirá a través de un catéter intravenoso insertado en una vena y de uso exclusivo para la perfusión.

- a) *Conservación del vial:* se puede conservar bien en un recipiente de polipropileno o en un recipiente radioprotector transparente que facilita la inspección visual directa del vial o en el contenedor plomado en el que se suministra (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
- b) *Preparación de la sala de administración:* el suelo y el mobiliario se deben cubrir con materiales absorbentes a fin de evitar cualquier tipo de contaminación radiactiva accidental.
- c) *Medicamentos a administrar:*
 - ✓ Un vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
 - ✓ Un sachet (500 ml) de solución fisiológica.
 - ✓ Un sachet con solución de aminoácidos
 - ✓ Antieméticos
- d) *Materiales y equipo*
 - ✓ Dos portasueros
 - ✓ Una aguja larga (90-110 mm)
 - ✓ Una aguja corta
 - ✓ Dos equipos de perfusión intravenosa por gravedad con una pinza para regular o detener el flujo. Uno para el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y otro para la administración de aminoácidos.
 - ✓ Dos catéteres intravenosos periférico de plástico.
 - ✓ Una vía estéril con una pinza para regular o detener el flujo.
 - ✓ Un par de pinzas para manipular el vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
 - ✓ Un sistema de medición de radiactividad (activimetro) y el detector Geiger para monitorear la actividad del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
- e) *Procedimiento de conexión del vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE a la vía de administración:* Previamente la vía se cargará con solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) y luego se conectará al catéter venoso previamente insertado en el brazo del paciente.

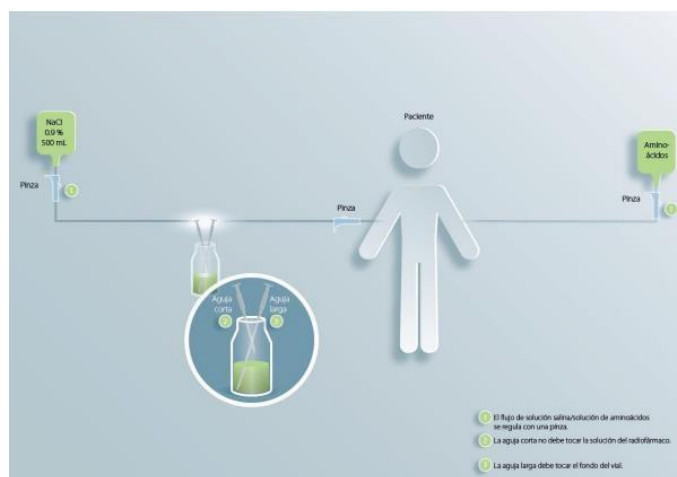
El equipo de perfusión que se conectará a la bolsa de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) y se precargará abriendo la pinza.

La aguja corta que se debe insertar en el vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE de modo que no toque la solución del radiofármaco. Esto equilibrará la presión por lo cual se reducirá el riesgo de fuga.

A continuación, la aguja corta se conectará al equipo de perfusión precargado.

La aguja larga se conectará a la vía precargada y a continuación se insertará en el vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE de modo que toque el fondo del vial. Esto permitirá la extracción completa de la solución de radiofármaco.

El flujo de solución del radiofármaco se regulará con la pinza



- f) *Procedimiento de administración (método por gravedad):* Durante la perfusión el flujo de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%) incrementa la presión del vial de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ hacia el catéter insertado en una vena del paciente. Se recomienda realizar una estrecha monitorización de las constantes vitales durante la perfusión.
- ✓ Los dos catéteres intravenosos de plástico se insertarán en dos venas periféricas del paciente, uno en cada brazo.
 - ✓ Los catéteres se conectarán a los equipos de perfusión (uno para el $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ y otro para la solución de aminoácidos).
 - ✓ La premedicación con antieméticos se debe administrar 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos.
 - ✓ La administración de la solución de aminoácidos se debe iniciar 30 minutos antes de la perfusión de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ con un ritmo de perfusión de 250 a 550 ml/h. La solución de aminoácidos se debe administrar durante un periodo de 4 horas. Si se emplea una solución comercial se recomienda que el ritmo de perfusión no sea inferior a 320 ml/h. En caso de náuseas o vómitos intensos durante la perfusión de la solución de aminoácidos se puede administrar un antiemético de otra clase farmacológica.
 - ✓ La radiactividad del vial de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ se medirá inmediatamente antes de la perfusión mediante un sistema de medición de radiactividad calibro.
 - ✓ La perfusión de la solución de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ comenzará 30 minutos después del inicio de la perfusión de la solución de aminoácidos con un ritmo de perfusión de, aproximadamente, 400 ml/h (este ritmo puede modificarse dependiendo del estado de las venas del paciente)
 - ✓ $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$ se debe administrar durante un periodo de 20 a 30 minutos. La presión intravial se mantendrá constante durante todo el proceso de perfusión.
 - ✓ Para iniciar la administración de $(^{177}\text{Lu})\text{-DOTA-TATE}$, en primer lugar se abrirá la vía conectada a la vena periférica del paciente y, a continuación, se abrirá el equipo de perfusión conectado a la bolsa de solución inyectable de cloruro de sodio (0,9%). La altura de portasuero se ajustará para compensar posibles aumentos o reducciones de presión en el interior del vial. Si es posible deben evitarse cambios en la posición del

brazo del paciente para que no ocurran procesos de compresión de la vena.

- ✓ El flujo de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE del vial al paciente se supervisará durante toda la perfusión y una vez comenzado este proceso se medirá la emisión de radiación por encima del tórax utilizando, para ello, un contador Geiger; de esta forma se verificará la presencia de radiación en el torrente circulatorio. Los controles posteriores se realizarán, aproximadamente, cada 5 minutos y, en este caso, tanto a nivel del tórax como del vial. Durante la perfusión la emisión de radiactividad a nivel del tórax debe aumentar gradualmente mientras que la del vial de (¹⁷⁷Lu)DOTA-TATE debe disminuir.
- ✓ Para garantizar una administración completa se debe mantener una presión uniforme en el vial de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE. El nivel de solución en el vial debe ser constante durante todo el proceso de perfusión.
- ✓ La perfusión se debe detener cuando la emisión de radiactividad haya permanecido estable durante algunos minutos (por lo menos en dos mediciones consecutivas) siendo este el único parámetro empleado para determinar que el procedimiento ha finalizado. El volumen de solución de cloruro de sodio (0,9%) necesario para completar la perfusión puede variar.
- ✓ La actividad total administrada es igual a la actividad que contenía el vial antes de la perfusión menos la actividad remanente en el vial después de la perfusión. Estas mediciones se realizan utilizando un activímetro calibrado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula. Sospecha y/o confirmación de embarazo o imposibilidad de excluir el embarazo (ver "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- a) *Pacientes que presentan factores de riesgo:* los pacientes que presentan alguna de las condiciones siguientes son más proclives a desarrollar reacciones adversas (ver "Instrucciones para la modificación de la dosis").
- b) Anomalías morfológicas del riñón o las vías urinarias.
- c) Incontinencia urinaria
- d) Insuficiencia renal crónica leve o moderada con aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min.
- e) Quimioterapia previa
- f) Toxicidad hematológica de grado 2 o superior (CTCAE) antes del tratamiento, excepto la linfopenia.
- g) Metástasis óseas
- h) Terapias oncológicas radiometabólicas previas con compuestas de yodo-131 (¹³¹I) o cualquier otra terapia en la que se utilicen fuentes radiactivas no encapsuladas.
- i) Antecedentes de otros tumores malignos, excepto si se considera que el paciente ha estado en remisión durante, por lo menos, 5 años.

Justificación del riesgo/beneficio individual: para todos los pacientes la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio.

- a) *Protección e insuficiencia renales:* puesto que el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se elimina, casi exclusivamente, por vía renal, es imprescindible administrar una solución de aminoácidos

concomitante que contenga los aminoácidos L-arginina y Lisina. durante un periodo de 4 horas la reducción media en la exposición a la radiación del riñón es de, aproximadamente, 47%. En caso de ajuste de la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE no está recomendado reducir la cantidad de solución de aminoácidos. Se debe recomendar a los pacientes vaciar la vejiga con la mayor frecuencia posible durante la administración de aminoácidos y en las horas subsiguientes a la administración.

- b) *Insuficiencia hepática*: ya que muchos de los pacientes derivados para tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE tienen metástasis hepáticas, es posible, que a menudo, se observen alteraciones en la función hepática inicial de estos pacientes. Así, se recomienda realizar controles de ALAT, ASAT, bilirrubina y albúmina séricas durante el tratamiento (ver “Posología y forma de administración”).
- c) *Náuseas y vómitos*: para evitar las náuseas y vómitos-relacionados con el tratamiento, se administrará una inyección intravenosa rápida de un medicamento antiemético 30 minutos antes de iniciar la perfusión de la solución de aminoácidos (ver “Posología y forma de administración”).
- d) *Uso concomitante de análogos de la somatostatina*: el uso concomitante de análogos de la somatostatina no radiactivos puede ser necesario para controlar los síntomas de la enfermedad. Se debe evitar la administración de análogos de la somatostatina, de acción prolongada, en los 30 días anteriores a la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
- e) *Función medular ósea y/o alteraciones del hemograma*: debido a la posibilidad de reacciones adversas, se realizarán controles del hemograma al inicio, durante el tratamiento y hasta la resolución de cualquier toxicidad (ver “Posología y forma de administración”).
- f) *Síndrome mielodisplásico y leucemia aguda*: se ha observado síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia aguda (LA) de inicio tardío tras el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE (ver “Reacciones adversas”).
- g) *Crisis hormonales*: tras el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se pueden producir crisis debidas a una liberación excesiva de hormonas o sustancias bioactivas, por lo que en algunos casos se considerará la posibilidad de hospitalizar al paciente durante una noche (p.ej., pacientes con mal control farmacológico de los síntomas) para su observación.

Normas de radioprotección: (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE siempre se perfundirá a través de un catéter intravenoso de uso exclusivo. Antes y durante la perfusión se comprobará que la posición del catéter sea la adecuada. El paciente tratado con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE debe permanecer alejado de otras personas durante la administración y hasta que se alcancen los límites de emisión de radiación estipulados por la normativa vigente, habitualmente durante las 4-5 horas siguientes a la administración del medicamento. El médico nuclear determinará el momento en el que el paciente podrá abandonar el área controlada del hospital, es decir, cuándo la exposición a radiaciones de terceros no supera los umbrales reglamentarios. Se debe recomendar al paciente a orinar tantas veces como sea posible después de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE. Se instruirá al paciente para que beba una gran cantidad de agua (un vaso cada hora) el

día de la perfusión y el día siguiente, para facilitar su eliminación. También se recomendará al paciente a defecar todos los días y a utilizar laxantes, si es necesario. La orina y las heces se desecharán conforme con lo previsto por la normativa del ARN.

}Siempre que la piel del paciente no esté contaminada, como en caso de fuga del sistema de perfusión o de incontinencia urinaria, no se prevé contaminación por radiactividad en la piel ni en la masa del vómito. Sin embargo, se recomienda que cuando se efectúen exámenes convencionales con dispositivos médicos u otros instrumentos que estén en contacto con la piel (por ejemplo electrocardiograma (ECG)), se deben observar las medidas de protección básicas, dispuestas por la ARN, tales como usar guantes, instalar el material/electrodos antes de iniciar la perfusión del radiofármaco, cambiar el material/electrodos después de la medición y, por último, monitorizar la radiactividad del equipo después de usarlo. Antes de que el paciente sea dado de alta, el médico nuclear le explicará las reglas y conductas de radioprotección que deberá seguir al interactuar con familiares y otras personas, además de las precauciones generales que debe seguir en sus actividades diarias después del tratamiento (que se explican en el párrafo siguiente y en el prospecto). El contacto estrecho con otras personas se debe restringir durante los 7 días siguientes a la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, y el contacto con niños y mujeres embarazadas estará limitado a menos de 15 minutos diarios, guardando una distancia de al menos un metro. Los pacientes deben dormir en una habitación separada durante 7 días, periodo que se ampliará a 15 días en caso de que el paciente conviva con una pareja embarazada o con niños.

- a) *Medidas recomendadas en caso de extravasación:* es necesario utilizar guantes y batas desechables. La perfusión del medicamento se debe detener de inmediato y se retirará la vía de administración (catéter, etc.). Se informará al médico nuclear y al radiofarmacéutico. Todos los materiales de administración se conservarán con el objetivo de medir la radiactividad residual y la actividad administrada realmente y, posteriormente, se determinará la dosis absorbida. El área de la extravasación se delimitará con un rotulador indeleble y, si es posible, se tomará una fotografía. También se recomienda registrar la hora de la extravasación y el volumen extravasado estimado. Para proseguir la perfusión de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es imprescindible utilizar un catéter nuevo que, a ser posible, se insertará en un acceso venoso en el brazo contralateral. No puede administrarse ningún otro medicamento en el mismo lado en el que se ha producido la extravasación. Para acelerar la distribución del medicamento y prevenir su estancamiento en el tejido, se recomienda incrementar el flujo sanguíneo elevando el brazo afectado. Dependiendo del caso, se considerará la posibilidad de aspirar el líquido extravasado, inyectar una solución de lavado de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) o aplicar compresas calientes o una almohadilla térmica en la zona de la perfusión para acelerar la vasodilatación. Los síntomas se deben tratar, especialmente la inflamación y/o dolor. Dependiendo de la situación, el médico nuclear informará al paciente de los riesgos asociados al daño causado por la extravasación, y le asesorará respecto a su posible tratamiento y

necesidades de seguimiento. El área de la extravasación se controlará hasta que el paciente reciba el alta hospitalaria. Dependiendo de la gravedad, el episodio se declarará como reacción adversa.

- b) *Pacientes con incontinencia urinaria:* durante los 2 días siguientes a la administración de este medicamento, se tomarán precauciones especiales en los pacientes con incontinencia urinaria, para evitar la dispersión de la contaminación radiactiva.
- c) *Pacientes con metástasis cerebrales:* no se dispone de datos de eficacia en pacientes con metástasis cerebrales conocidas, por lo que en estos pacientes se debe evaluar el cociente beneficio-riesgo individual.

Interacción con otros medicamentos: la somatostatina y sus análogos se unen de manera competitiva a los receptores de la somatostatina. Por consiguiente, se evitará la administración de análogos de la somatostatina de acción prolongada en los 30 días anteriores a la administración de este medicamento. Si es necesario, puede tratarse al paciente con análogos de la somatostatina de acción corta durante las 4 semanas anteriores y hasta 24 horas antes de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE. Existen indicios de que los corticoides pueden inducir un descenso de los receptores SST2. En caso de que los tratamientos administrados previamente para las náuseas y vómitos sean insuficientes, se puede usar una dosis única de corticoides, siempre y cuando no se administre antes del inicio de la perfusión de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE o en la hora siguiente a su finalización.

Fertilidad, embarazo y lactancia: 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 periodo es muy irregular, etc.), deben ofrecerse a la paciente técnicas alternativas que no impliquen el uso de radiación ionizante (si existiesen).

No se han realizado estudios de función reproductiva en animales con (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE. Los procedimientos con radionúclidos llevados a cabo en mujeres embarazadas también implican una dosis de radiación para el feto.). Se desconoce si el (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE se excreta en la leche materna. La lactancia materna se evitará durante el tratamiento con este medicamento. Se debe interrumpir la lactancia si fuera necesario el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE durante el periodo de lactancia. No se han llevado a cabo estudios en animales para determinar los efectos del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE sobre la fertilidad de ambos sexos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, antes de conducir o utilizar máquinas se debe tener en cuenta el estado general del paciente y los posibles efectos adversos del tratamiento.

Reacciones adversas generales: el resumen del perfil de seguridad general del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está basado en los datos conjuntos de pacientes de ensayos clínicos (ensayo de fase III NETTER-1 y pacientes holandeses del ensayo de fase I/II Erasmus), y programas de uso compasivo.

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes que recibían tratamiento con (¹⁷⁷Lu)DOTATATE fueron las náuseas y vómitos, que se observaron al inicio de la perfusión en el 58,9 % y el 45,5 % de los pacientes, respectivamente. Dada la toxicidad

para la médula ósea del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, los efectos adversos más previsibles fueron las toxicidades hematológicas: trombocitopenia (25 %), linfopenia (22,3 %), anemia (13,4 %) y pancitopenia (10,2 %). Otros efectos adversos notificados muy frecuentemente fueron fatiga (27,7 %) y disminución del apetito (13,4 %).

Reacciones adversas específicas:

- a) Toxicidad medular ósea (mielo/hematotoxicidad): se manifiesta con reducciones reversibles / transitorias en el hemograma que afecta a todos los linajes (citopenias en todas las combinaciones, es decir, pancitopenia, bicitopenias, monocitopenias aisladas – anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia.
- b) Nefrotoxicidad: el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se excreta por vía renal. La tendencia de deterioro progresivo de la función de filtración glomerular a largo plazo demostrada en estudios clínicos confirma que la nefropatía relacionada con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es una enfermedad renal crónica que se desarrolla progresivamente durante meses o años después de la exposición. En pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, se recomienda realizar una evaluación del cociente beneficio-riesgo individual antes del tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, para consultar más detalles, ver “Posología y forma de administración” y “Advertencia y precauciones especiales de empleo”. El empleo de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver “Contraindicaciones”).
- c) Crisis hormonales: En muy pocos casos se han observado crisis hormonales relacionadas con la liberación de sustancias bioactivas
- d) 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 ante las autoridades del ANMAT.

Sobredosis: es improbable con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, puesto que este medicamento se suministra como un producto para “una sola dosis” y “listo para usar” que contiene una cantidad de radiactividad predefinida.

Propiedades farmacodinámicas:

- a) Grupo farmacoterapéutico: Otros radiofármacos terapéuticos.
- b) Código ATC: V10XX04
- c) Mecanismo de acción: el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE tiene una alta afinidad por los receptores de la somatostatina del subtipo 2 (sst2).
Se fija a las células malignas que sobreexpresan los receptores sst2. Lutecio¹⁷⁷ (¹⁷⁷Lu) es un radionúclido que emite radiación beta negativa (β⁻) con una penetración tisular máxima de 2,2 mm (penetración media de 0,67 mm), que es suficiente para destruir las células tumorales diana con un efecto limitado en las células normales vecinas.
- d) Efectos farmacodinámicos: A la concentración empleada (unos 10 µg/ml en total, para las formas libre y radiomarcada), el péptido oxodotretida no ejerce ningún efecto farmacodinámico clínicamente relevante.
 - a) Eficacia clínica y seguridad: según el estudio de “Phase 3 Trial of ¹⁷⁷LuDotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors” de Jonathan Strosberg, M.D., Ghassan El-Haddad, M.D., Edward Wolin, M.D., Andrew Hendifar, M.D., James Yao, M.D., Beth Chasen, M.D., Erik Mittra, M.D., Ph.D., Pamela L. Kunz, M.D., Matthew H. Kulke, M.D., Heather Jacene, M.D., David

Bushnell, M.D., Thomas M. O'Dorisio, M.D. publicado en el N. Engl. J. Med. 2017; 376:125-135 donde trabajaron con pacientes portadores de tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio que han tenido progresión de la enfermedad durante el tratamiento con análogos de somatostatina de primera línea y tienen opciones terapéuticas limitadas en lo que hace a los tratamientos.

Trabajaron aleatoriamente sobre 229 pacientes que tenían tumores neuroendocrinos metastásicos del intestino medio bien diferenciados en condiciones para recibir (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE a razón de 116 pacientes con una dosis de 7,4 GBq (200 mCi) cada 8 semanas mediante cuatro infusiones intravenosas, más una administración conjunta de una solución de aminoácidos y una dosis de octreotide.. El grupo control estaba compuesta por solo 113 pacientes a los que se le administro, por vía intramuscular a una dosis de 60 mg cada 4 semanas de octreotide.. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión. Los puntos finales secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva, la supervivencia general, la seguridad y el perfil de efectos secundarios.

En la fecha de corte de los datos para el análisis primario, la tasa estimada de supervivencia libre de progresión en el mes 20 fue del 65,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 50,0 a 76,8) en el grupo del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y del 10,8% (95% IC, 3,5 a 23,0) en el grupo de control. La tasa de respuesta fue del 18% en el grupo de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE frente al 3% en el grupo de control (p<0,001). En el análisis intermedio planificado de la supervivencia general, se produjeron 14 muertes en el grupo de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y 26 en el grupo de control (p=0,004). Se produjo neutropenia, trombocitopenia y linfopenia de grado 3 o 4 en el 1%, 2% y 9%, respectivamente, de los pacientes del grupo de (¹⁷⁷Lu)DOTA-TATE en comparación con ningún paciente del grupo de control, sin evidencia de efectos tóxicos renales durante el marco de tiempo observado. El tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE dio como resultado una supervivencia libre de progresión notablemente más prolongada y una tasa de respuesta significativamente más alta que la obtenida con octreotido. En un análisis intermedio se observó evidencia preliminar de un beneficio de supervivencia general.

Propiedades farmacocinéticas: el medicamento se administra por vía intravenosa y su biodisponibilidad es completa e inmediata. Cuatro horas después de su administración, el patrón de distribución del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE muestra una rápida captación en los riñones, las lesiones tumorales, el hígado y el bazo, y en algunos pacientes en la hipófisis y el tiroides. La administración de forma conjunta de una solución de aminoácidos disminuye la captación renal, mejorando la eliminación de la radiactividad (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Estudios de biodistribución han mostrado que el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es eliminado rápidamente de la sangre. En un análisis en plasma humano que se efectuó para determinar el alcance la unión a proteínas plasmáticas del compuesto no radiactivo (¹⁷⁵Lu)-DOTA-TATE se demostró que alrededor del 50 % del compuesto está unido a proteínas plasmáticas. No se ha observado transquelación de lutecio-175 (¹⁷⁵Lu) proveniente del (¹⁷⁵Lu)-DOTATATE en proteínas séricas. El análisis de muestras de orina de 20 pacientes incluidos en el subestudio de dosimetría, farmacocinética y ECG del estudio de fase III NETTER1 evidenció que el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se metaboliza poco y se excreta principalmente por vía renal, como compuesto intacto. Los análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) efectuados en muestras de orina recogidas hasta 48 horas después de la perfusión mostraron una pureza radioquímica del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-

TATE de casi el 100 % en la mayoría de las muestras analizadas (siendo el valor de pureza radioquímica más bajo superior al 92 %), lo que es indicativo de que el compuesto se elimina en orina, principalmente como compuesto intacto. Esta evidencia confirma lo que ya se había observado en el estudio de fase I/II Erasmus, en el que un análisis de HPLC de una muestra de orina recogida 1 hora después de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE de un paciente que había recibido 1,85 MBq de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE indicó que la porción principal (91 %) se excretaba sin cambios. De acuerdo a los datos recabados en los estudios de fase I/II Erasmus y de fase III NETTER-1, el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es excretado principalmente, por vía renal: en las 24 y 48 horas siguientes a la administración, aproximadamente, el 60 % y el 65 % del medicamento, respectivamente, se excretan en orina.

Periodo de vida útil: 72 horas desde la fecha y hora de calibración.

Precauciones especiales de conservación: Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerse de la radiación ionizante (blindaje de plomo). El almacenamiento de radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos (ver norma del ARN).

Presentación: un vial de vidrio tipo I incoloro y transparente, cerrado con un tapón de caucho de bromobutilo asegurado mediante un precinto plástico/metálico. Cada vial contiene un volumen variable de 20,5 a 25,0 ml de solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE que corresponde a una actividad de 7.400 MBq (200 mCi) en la fecha y hora de perfusión. El vial está dentro de un contenedor plomado como blindaje protector.

Advertencia general: 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 (consultar la normativa vigente de la ARN). Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan los requisitos tanto de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas apropiadas. Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver "Instrucciones para la preparación de un radiofármaco". Debido al periodo de semidesintegración de lutecio-177 (¹⁷⁷Lu) se recomienda especialmente evitar la contaminación interna. Para minimizar la exposición a la radiación siga siempre el principio de tiempo, distancia y blindaje (reduciendo la manipulación del vial y utilizando el material suministrado por el fabricante). Es probable que esta preparación resulte en una dosis de radiación relativamente alta para la mayoría de los pacientes. La administración de 7.400 MBq (200 mCi) puede suponer un riesgo medioambiental importante. Esto puede ser motivo de preocupación para los familiares más próximos de las personas que se someten al tratamiento o para el público en general, dependiendo del nivel de actividad administrada, por consiguiente, se deben seguir las normas de radioprotección. Deben adoptarse las precauciones apropiadas conforme a la normativa del ARN en relación a la actividad eliminada por los pacientes con el fin de evitar cualquier contaminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa del ARN.

Dosimetría: en los estudios de evaluación dosimétrica de la radiación efectuadas durante los estudios clínicos se obtuvieron las siguientes conclusiones respecto al tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE:

- a) El órgano crítico es la médula ósea. Sin embargo, con la dosis acumulativa recomendada de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE de 29.600 MBq (800 mCi) administrados en 4 dosis de 7.400 MBq (200 mCi) cada una de ellas, realizadas en el estudio de fase I/II Erasmus y el estudio de fase III NETTER-1 no se observaron correlaciones entre la toxicidad hematológica y la radiactividad total administrada o la dosis absorbida en la médula ósea.
- b) El riñón no es un órgano crítico si concomitantemente se administra una perfusión de una solución de aminoácidos apropiada. En general, los resultados de los análisis dosimétricos efectuados en el subestudio de dosimetría del estudio de fase III NETTER-1 y en el estudio de fase I/II Erasmus son concordantes e indican que la pauta posológica de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE en 4 administraciones de 7.400 MBq (200 mCi) es segura.

Órgano	Dosis absorbida por el órgano (mGy/MBq) (n = 20)	
	Media	EE
Glándulas adrenales	0,04	0,02
Cerebro	0,03	0,02
Mamas	0,03	0,01
Pared de la vesícula biliar	0,04	0,02
Pared del intestino delgado descendente	0,03	0,02
Intestino delgado	0,03	0,02
Pared del estómago	0,03	0,02
Pared del intestino delgado ascendente	0,03	0,02
Pared del corazón	0,03	0,02
Riñones	0,65	0,29
Hígado	0,49	0,62
Pulmones	0,03	0,01
Músculo	0,03	0,02
Ovarios**	0,03	0,01
Páncreas	0,04	0,02
Médula roja	0,03	0,03
Células osteogénicas	0,15	0,27
Piel	0,03	0,01
Bazo	0,85	0,80
Testículos*	0,03	0,02
Timo	0,03	0,02
Tiroides	0,03	0,02
Pared de la vejiga urinaria	0,45	0,18
Útero**	0,03	0,01
Todo el organismo	0,05	0,03

*n=11 (solo pacientes varones)

**n=9 (solo pacientes mujeres)

Medicamento autorizado por ANMAT mediante certificado N°.....

Elaborador: Tecnonuclear s.a

Arias 4149-Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CP 1430)
República Argentina

Director Técnico: Farmacéutica Vilma Roxana Ceraso (M.N 10.050)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.23 19:48:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.23 19:48:27 -03:00

Información para el paciente

Este medicamento, (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad usted puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. Para ello consulte la parte final de la sección 4 donde se incluye información sobre cómo comunicar estos efectos secundarios.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico nuclear que supervisará el procedimiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico nuclear, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto, para ello ver sección 4.

Contenido de la información para el paciente

1. Qué es el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de que le administren la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE?
3. Cómo utilizará el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE el profesional médico que le realizará el tratamiento?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE
6. Contenido del envase e información adicional

Desarrollo de la información para el paciente

1. **Qué es el (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE y para qué se utiliza?:** el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es un radiofármaco que se emplea para el tratamiento de ciertos tumores (tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos), que no se pueden eliminar completamente del organismo mediante la cirugía, se han diseminado por el organismo (metastásicos) o han dejado de responder al tratamiento actual. Es necesario que el tumor tenga receptores de la somatostatina en la superficie de sus células para que el medicamento sea eficaz dado que el (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE se une a estos receptores y emite radiactividad directamente en las células tumorales, causando su muerte.

El uso del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE implica la exposición a cierta cantidad de radiactividad. Su médico y el médico nuclear han considerado que el beneficio clínico que usted obtendrá del procedimiento con el radiofármaco supera el riesgo de la radiación.

2. **Qué necesita saber antes de empezar a usar (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE:** no use (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE si:
 - es alérgico a lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida o a alguno de los componentes de este medicamento (ver sección 6).
 - está embarazada.
 - sufre una alteración grave de los riñones (ver Advertencias y precauciones) Consulte a su médico antes de empezar a usar (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE ya que puede producir:
 - a) un cáncer de sangre secundario (síndrome mielodisplásico o leucemia aguda), que en raros casos pueden aparecer varios años después de haber finalizado el tratamiento con el (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE.
 - Tenga especial cuidado con el uso del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE si:
 - a) tiene algún problema de desarrollo del riñón o las vías urinarias.
 - b) sufre incontinencia urinaria.
 - c) tiene insuficiencia renal crónica leve o moderada

- d) previamente ha recibido tratamiento anticanceroso (quimioterapia).
 - e) tiene alguna alteración leve del hemograma .
 - f) tiene metástasis óseas.
 - g) previamente ha recibido tratamiento con radionúclidos
 - h) ha tenido un cáncer de otro tipo en los 5 últimos años A menos que su médico haya considerado que el beneficio clínico del tratamiento supera los posibles riesgos, no se le administrará este medicamento
 - i) previamente ha recibido radioterapia externa en más del 25 % de la médula ósea.
 - j) sufre una alteración grave del corazón
 - k) sufre una alteración grave del hemograma.
 - l) sufre una alteración grave del hígado.
 - m) parece que su tumor no tiene un número suficiente de receptores de la somatostatina
- Niños y adolescentes: la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes, menores de 18 años, aún no se han establecido. Hable con su médico nuclear si tiene menos de 18 años de edad.
 - Uso de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE con otros medicamentos: informe a su médico nuclear si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los análogos de la somatostatina, glucocorticoides (llamados también corticoides), debido a que pueden interferir con su tratamiento. Si está tomando análogos de la somatostatina es posible que se le solicite que suspenda el tratamiento durante un corto periodo de tiempo.
 - Embarazo, lactancia y fertilidad: si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico nuclear antes de utilizar este medicamento. El (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE está contraindicado en mujeres embarazadas. La lactancia materna debe evitarse durante el tratamiento con este medicamento. Si es necesario el tratamiento con el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE durante la lactancia, la madre no seguirá dando el pecho al niño. Debe informar al médico nuclear antes de la administración del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE si hay alguna posibilidad de que pueda estar embarazada, si presenta un retraso en el periodo o si está en periodo de lactancia. En caso de duda, es importante que consulte al médico nuclear que supervisará el procedimiento. Durante el tratamiento con el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, y por lo menos los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento, se tomarán medidas apropiadas para evitar el embarazo. Esto es aplicable a los pacientes de ambos sexos. Respecto de la fertilidad el uso de las radiaciones ionizantes del medicamento podrían disminuirla. Si desea tener hijos después del tratamiento, se recomienda que realice una consulta genética. Antes del tratamiento, se le podría ofrecer la posibilidad de crioconservar el esperma o los óvulos.
 - Conducción y uso de máquinas: Se considera improbable que el (¹⁷⁷Lu)DOTA-TATE afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, al evaluar esta capacidad antes de conducir o utilizar máquinas, se debe tener en cuenta su estado general y los posibles efectos adversos del tratamiento.
 - El (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE contiene sodio. Este medicamento contiene 0,14 mmol (3,2 mg) de sodio por ml. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que siguen una dieta baja en sodio.

3. Cómo le administrarán la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE?: hay normas estrictas sobre el uso, manipulación y eliminación de radiofármacos.

- El (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se utilizará únicamente en áreas controladas especiales.
- Este medicamento sólo será manejado y administrado por personal entrenado y cualificado para usarlo de forma segura. Esas personas pondrán especial cuidado en el uso seguro de este medicamento y le informarán de sus acciones.
- La dosis recomendada es de 7.400 MBq (Megabecquerel, unidad utilizada para expresar radiactividad) en una perfusión única, que se administra 4 veces, una vez cada 8 semanas.
- Administración del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE y realización del procedimiento: el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se administra directamente en una vena. Debido a la radiación que emite este medicamento, durante el procedimiento de administración deberá permanecer aislado de otros pacientes que no reciben el mismo tratamiento. El médico le informará cuando pueda abandonar el área controlada o el hospital. Además de la administración de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE, se le administrará una perfusión de aminoácidos para proteger sus riñones. Esto le podría producir náuseas y vómitos. Antes de iniciar el tratamiento también recibirá una inyección para reducir estos síntomas. Duración del procedimiento Su médico nuclear le informará de la duración habitual del procedimiento. La perfusión del medicamento dura de 20 a 30 minutos, pero la duración del procedimiento de administración completo será de aproximadamente 5 horas.
- Supervisión del tratamiento: el tratamiento con el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE puede afectar a las células sanguíneas, el hígado y los riñones (ver sección 4). Por consiguiente, el médico le pedirá que se someta a análisis de sangre regularmente para comprobar su aptitud para este tratamiento y para detectar cualquier efecto adverso lo antes posible. Basándose en los resultados, el médico puede decidir posponer o suspender su tratamiento con este medicamento, si fuera necesario.
- Después de la administración del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE se le solicitará que beba una cantidad suficiente de agua (1 vaso cada hora) que le permita orinar cada hora el día de la perfusión y el día siguiente, y que intente defecar cada día, con el fin de eliminar el medicamento de su organismo. Como que se trata de un medicamento radiactivo, debe seguir las instrucciones que se describen a continuación para minimizar la exposición a la radiación de otras personas. Tomando en consideración los conocimientos y experiencia actuales en este campo y las propiedades físicas y farmacéuticas del medicamento, se estima que los riesgos para la salud de sus familiares y del público en general son bajos. Sin embargo, deberá cumplir las siguientes normas para que la seguridad de otras personas sea la máxima. Estas normas son el resultado de muchos años de experiencia en el empleo de radiactividad en medicina, e incluyen recomendaciones publicadas por organizaciones internacionales. Norma general Debe evitar el contacto estrecho con las personas que conviven con usted e intentar mantener una distancia de al menos un metro durante 7 días después de haber recibido la dosis de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE. Es muy importante el uso correcto de los inodoros; estos deben utilizarse en posición sentada, incluso los hombres. Es absolutamente necesario usar papel higiénico cada vez. También es importante lavarse las manos para evitar

contaminar el interior del baño. Se recomienda encarecidamente defecar cada día y, si es necesario, utilizar un laxante. Además, beba con frecuencia e intente orinar cada hora, tanto el día que reciba el tratamiento y el día siguiente. Siga el consejo de su médico respecto a la cantidad de líquidos que debe beber.

- Contacto con niños y mujeres embarazadas: se recomienda limitar el contacto con niños y mujeres embarazadas durante los 7 días siguientes a la administración.
- Pareja y personas del círculo familiar: durante los 7 días siguientes a la administración del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es aconsejable que duerman en camas separadas a una distancia de al menos 1 metro. Si su pareja está embarazada, prolongue este periodo a 15 días.
- Lactancia: la lactancia se debe suspender. Si es necesario el tratamiento con (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE durante la lactancia, se destetará al niño.
- Embarazo: la radiación ionizante es peligrosa para el feto, por lo que está contraindicado en el embarazo. Los hombres y mujeres en edad fértil deben abstenerse de procrear, utilizando métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y los 6 meses siguientes.
- Personas que necesitan asistencia suplementaria: las personas que deben permanecer en cama o con movilidad reducida recibirán, preferiblemente, asistencia de un cuidador. Se recomienda que durante los 7 días siguientes a la administración, el cuidador utilice guantes desechables cuando asista al paciente en el baño. En caso de utilizar equipamiento médico especial como catéteres, cuñas para bolsas de colostomía, boquillas de agua o cualquier material que pueda estar contaminado por fluidos orgánicos, estos se vaciarán de inmediato en el inodoro y luego se limpiarán. Si alguien le ayuda a limpiar vómitos, sangre, orina o heces, deberá utilizar guantes de plástico, que luego se desecharán en una bolsa de basura de plástico específica (conforme a la recomendación que se muestra en la sección Recomendaciones para el desecho).
- Platos y accesorios del baño: durante los 7 primeros días, tome las siguientes precauciones especiales:
 - a) Tire todas las toallitas y/o papel higiénico al inodoro inmediatamente después de usarlos.
 - b) Lávese bien las manos siempre que use el inodoro.
 - c) Dúchese todos los días.
 - d) Tire al inodoro los pañuelos de papel o cualquier otro material que contenga alguna sustancia de su cuerpo, tales como sangre, orina o heces.
 - e) Las cosas que no se pueden tirar al inodoro, como compresas y apósitos, se pondrán en bolsas de basura de plástico específicas (conforme a la recomendación que se muestra en la sección Recomendaciones para el desecho).
 - f) Lave la ropa interior, pijamas, sábanas y prendas de vestir que contengan sudor, sangre u orina por separado del resto de la colada de otras personas de su hogar, utilizando un ciclo de lavado estándar.
 - Recomendaciones para el desecho:
 - a) Guarde las bolsas de basura de plástico específicas separadas del resto de la basura.
 - b) Mantenga las bolsas fuera del alcance de los niños y animales.
 - c) Un miembro del personal del hospital le comentará cómo y cuándo puede deshacerse de estas bolsas de basura.

- d) Es posible que se le solicite que lleve la bolsa al centro de tratamiento o que, transcurridos 70 días, pueda desecharla con el resto de la basura doméstica.
- Hospitalización y atención de urgencia: si por alguna razón requiere asistencia médica de urgencia o una hospitalización no planeada en los 3 meses siguientes al tratamiento, debe informar a los médicos de la naturaleza, la fecha y la dosis de su tratamiento radiactivo. Para facilitar esta información, lleve siempre consigo el informe de alta.
 - Viajes: durante al menos 3 meses después del tratamiento, cuando viaje, lleve siempre consigo el informe de alta. El médico nuclear le informará si es necesario que tome alguna precaución especial después de recibir este medicamento. Consulte con su médico nuclear si tiene alguna duda.
 - Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico nuclear que supervisa el procedimiento.

4. Posibles efectos adversos: al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE están relacionados principalmente con la radiactividad.

El efecto adverso que se ha observado con mayor frecuencia en pacientes tratados con el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE es su efecto en la médula ósea. Esto puede conducir a un descenso de los diferentes tipos de células sanguíneas, principalmente, los glóbulos rojos (células responsables del transporte del oxígeno desde los pulmones hasta los diferentes órganos), las plaquetas (unas células especiales que ayudan a la sangre a coagularse) y otras células sanguíneas, como los glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones). Esto ocurre a muchos pacientes y con frecuencia es temporal. Sin embargo, en raras ocasiones el descenso de células sanguíneas puede ser de larga duración y/o permanente. Como consecuencia, un descenso de los diferentes tipos de células sanguíneas puede ponerle en riesgo de sangrado, fatiga, dificultad para respirar e infección.

Si le ocurre, su médico puede decidir posponer o suspender el tratamiento. Otros efectos adversos son:

- náuseas y vómitos (normalmente durante las primeras 24 horas) y disminución del apetito.
- posibles efectos adversos diferidos (> primeras 24 horas) de la radiación incluyen:
 - a) fatiga.
 - b) debido a la muerte y ruptura de las células malignas causada por el tratamiento, existe la posibilidad de que experimente una liberación excesiva de hormonas por parte de las células que aumentan o desencadenan los síntomas relacionados con el tumor neuroendocrino, como diarrea, enrojecimiento y sofocos, trastorno del latido cardíaco, dificultad respiratoria, etc. Si presentara dichos síntomas: informe a su médico inmediatamente, que le puede pedir que permanezca en el hospital bajo observación y administrarle tratamiento, si fuese necesario.
 - c) resumen de los efectos adversos por orden de frecuencia:
 - I. muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Náuseas, vómitos, fatiga, descenso del recuento

de plaquetas (trombocitopenia), descenso del recuento de glóbulos blancos (linfopenia), descenso del recuento de glóbulos rojos (anemia), disminución del apetito, descenso de los recuentos de todas las células sanguíneas (pancitopenia).

- II. frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Disminución del recuento de glóbulos blancos (leucopenia o neutropenia), dolor muscular, caída del cabello parcial y temporal (alopecia), distensión abdominal (sentirse hinchado), diarrea, mareo, reacción o hinchazón en el sitio de la inyección, , alteración del sentido del gusto, dolor en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, elevación o descenso de la presión arterial, edema periférico, resultados alterados de los análisis de sangre de la función renal (aumento de creatinina), dolor abdominal (general y en la parte superior), estreñimiento, resultados alterados de los análisis de sangre de la función del hígado, enrojecimiento y sofocos, aumento de la concentración de azúcar en sangre, desmayo, insuficiencia renal (incluidas las lesiones agudas), deshidratación, ardor de estómago (dispepsia), sangre en orina, resultados alterados de los análisis de orina (presencia de proteínas del suero), disminución de la función del tiroides, dificultad respiratoria, inflamación de estómago (gastritis), cantidad anormalmente elevada del pigmento de la bilis (bilirrubina) en sangre (hiperbilirrubinemia), resultados anormales en los análisis de sangre (hipomagnesemia e hiponatremia), síndrome pseudogripal, escalofríos, cáncer de la médula ósea (síndrome mielodisplásico), transfusión de sangre.
- III. poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) Dolor, dolor en la parte inferior del abdomen, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, acumulación anormal de líquido en el abdomen, obstrucción intestinal (especialmente en el íleo), dolor orofaríngeo, inflamación de la boca y los labios, sequedad bucal, disfunción olfatoria, función del páncreas anormal, inflamación aguda del páncreas, inflamación del colon, sangre en heces, heces negras, ansiedad, pulso rápido e irregular, palpitaciones, malestar torácico, conjuntivitis, trastornos oculares, sequedad de piel, sudoración excesiva y profusa, picor generalizado, púrpura trombocitopénica, hinchazón local y facial, hormigueo o parestesias (picazón, ardor, hormigueo o sensación de entumecimiento), alteración de la función cerebral debido a la enfermedad hepática, resultados anormales en los análisis de sangre (hipernatremia, hipofosfatemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hipoalbuminemia, disminución de potasio, aumento de urea, aumento de hemoglobina glucosilada, disminución del hematocrito, presencia de catecolaminas, aumento de proteína C reactiva, aumento de creatinfosfoquinasa, aumento de lactato deshidrogenasa), disminución de la concentración de azúcar en sangre, flatulencia, resultados anormales de los análisis de orina (presencia de leucocitos),

aumento de la concentración de hormona paratiroidea en sangre, proliferación anormal de leucocitos aguda o crónica, disolución o destrucción de células (síndrome de lisis tumoral), fiebre, erupción, palidez cutánea, frialdad periférica, trastornos del sueño (sensación de sueño), alucinaciones, incontinencia urinaria, ensanchamiento de los vasos sanguíneos, vértigo, malestar, alteraciones relacionadas con la desintegración del tumor, pérdida de peso, cáncer de la médula ósea (leucemia mieloide aguda), fallo de la médula ósea, inflamación de la vejiga urinaria

(cistitis), muerte, ataque de corazón, neumonía, colección anormal de líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural), aumento de la expectoración, alteración de las funciones renal o prerrenal, espasmos musculares, crisis carcinóide, sensación anormal, discapacidad física, desorientación, electrocardiograma anormal (prolongación QT), shock cardiogénico, hipotensión ortostática, flebitis, sensación de estrangulamiento, vómito de sangre, flujo anormal de bilis del hígado al duodeno (colestasis), daño o congestión hepáticos, acidez de la sangre y otros tejidos corporales anormalmente alta (acidosis metabólica), fractura de clavícula, se han notificado casos excepcionales de procedimientos quirúrgicos (polipectomía, implante de un stent, inserción de una sonda gastrointestinal, diálisis, drenaje de la cavidad abdominal y drenaje de un absceso).

d) Si experimenta efectos secundarios, consulte al médico nuclear. Incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

e) Comunicación de efectos adversos Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE: usted no tendrá que almacenar este medicamento. Este medicamento se almacena bajo la responsabilidad del especialista en instalaciones apropiadas. El almacenamiento de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

La siguiente información está destinada únicamente al especialista:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de la fecha de vencimiento y/o calibración.
- Conservar por debajo de 25 °C.
- Mantener en el envase original para protegerse de la radiación.

6. Contenido del envase e información adicional:

- Composición del (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
 - a) El principio activo es el (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE.
 - b) Un ml de solución para perfusión contiene 370 MBq de (¹⁷⁷Lu)-DOTA-TATE en la fecha y hora de calibración.
 - c) El componente restante es agua para inyectables.
- Aspecto del producto y contenido del envase de (¹⁷⁷Lu)-DOTATATE:
 - a) es una solución para perfusión radiactiva, incolora, estéril y libre de endotoxinas bacterianas que se suministra en un

vial de vidrio incoloro cerrado con un tapón de goma y sellado con una cápsula de aluminio.

- b) Un vial contiene un volumen de solución variable, de 20,5 a 25,0 ml, que corresponde a una actividad de 7400 MBq (200 mCi) en la fecha y hora de perfusión.
- c) El vial está encerrado dentro de un envase de plástico sellado y blindado con plomo.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.12.23 19:49:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.12.23 19:49:42 -03:00

Buenos Aires, 27 DE ENERO DE 2022.-

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
DISPOSICIÓN N° 587
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N°

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
CERTIFICADO N° 59588
(ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades
Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios
característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**Razón Social:** TECNONUCLEAR SA**DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL****Nombre comercial:** Lu-DOTATATE

Nombre Genérico (IFA/s): (177LU)-N-[(4,7,10-TRICARBOXIMETIL-
1,4,7,10TETRAAZACICLODODECANO-1-IL) ACETIL]-D-FENILALANIL-LCISTEINIL-
L-TIROSIL-D-TRIPTOFANIL-L-TREONIL-L CISTEINIL-L-TREONINE-CICLIC (2-7)
DISULFURO

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE RADIATIVA

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o
porcentual**

Sedes y DelegacionesTel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina**Sede Central**

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. MendozaRemedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza**Deleg. Córdoba**Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba**Deleg. Paso de los Libres**Ruta Nacional 117, km.10,
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,
Misiones**Deleg. Posadas**Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones**Deleg. Santa Fé**Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido por vial
(177Lu)-DOTATATE	7400 MBq (200 mCi)
Excipientes	Contenido
Agua para inyección	c.s.p. 20 mL

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Radiofarmaceutico

Envase: vial de vidrio borosilicato, cerrado herméticamente mediante un tapón de goma butilo asegurado con un precinto plástico/metálico**Contenido por envase primario:** 20 ml de solución estéril, radiactiva y libre de endotoxinas bacterianas de 177Lu-DOTATATE**Presentación:** Un vial de solución inyectable, estéril, radiactiva y libre de endotoxinas bacterianas, dentro de una protección de plomo de espesor adecuado.**Período de vida útil:** 24 horas a partir de la fecha y hora de calibración**Forma de conservación:** en blindaje a temperatura ambiente**Condición de expendio:** VENTA BAJO RECETA- VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR**Vía de administración:** INTRAVENOSA**Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:** Para el tratamiento en adultos de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNEGEP)**Sedes y Delegaciones**Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina**Sede Central**

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. MendozaRemedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza**Deleg. Córdoba**Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba**Deleg. Paso de los Libres**Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Misiones**Deleg. Posadas**Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones**Deleg. Santa Fé**Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

positivos al receptor de somatostatina y bien diferenciados (G1 y G2), progresivos e irresecables o metastásicos.

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

- TECNONUCLEAR S.A., Arias 4141/47/49, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1430). Disposición Autorizante DI-20184329-APN-ANMAT#MS

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

- TECNONUCLEAR S.A., Arias 4141/47/49, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1430)

Expediente N° 1-0047-2002-000256-21-4

El presente certificado tendrá una validez de 5 (años) a partir de la fecha de la disposición autorizante.



APREA Patricia Ines
CUIL 27124546619

Sedes y Dele

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central

Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina

Alsina 665/671, CABA

Sede INAME

Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL

Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos

Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza

Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba

Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres

Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Misiones

Deleg. Posadas

Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé

Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFIC CERTIFIC 587/22

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.26 11:34:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.26 11:34:42 -03:00