



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2554-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 16 de Marzo de 2018

Referencia: 1-47-3110-4352-17-6

VISTO el Expediente N° 1-47-3110-4352-17-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TECNONUCLEAR S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de esta Administración Nacional, de un nuevo producto médico.

Que las actividades de elaboración y comercialización de productos médicos se encuentran contempladas por la Ley 16463, el Decreto 9763/64, y MERCOSUR/GMC/RES. N° 40/00, incorporada al ordenamiento jurídico nacional por Disposición ANMAT N° 2318/02 (TO 2004), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección Nacional de Productos Médicos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que corresponde autorizar la inscripción en el RPPTM del producto médico objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 101 del 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del producto médico marca SIRTEX nombre descriptivo MICROESFERAS DE YTRIO-90 y nombre técnico Fuentes de Braquiterapia, de acuerdo con lo solicitado por TECNONUCLEAR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran al pie de la presente.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de instrucciones de uso que obran en documento N° IF-2018-05821722-APN-DNPM#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda "Autorizado por la ANMAT PM-2058-1", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la normativa vigente.

ARTÍCULO 4°.- Extiéndase el Certificado de Autorización e Inscripción en el RPPTM con los datos característicos mencionados en esta disposición.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado de Autorización será de cinco (5) años, a partir de la fecha de la presente disposición.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica al nuevo producto. Por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con rótulos e instrucciones de uso autorizados y el Certificado mencionado en el artículo 4°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS

Nombre descriptivo: MICROESFERAS DE YTRIO-90.

Código de identificación y nombre técnico UMDNS: 17-518 - Fuentes de Braquiterapia.

Marca(s) de (los) producto(s) médico(s): SIRTEX.

Clase de Riesgo: III.

Indicación/es autorizada/s: Indicadas para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado primario o secundario avanzado no operable.

Modelo/s: SIR-Y001 SIR-Spheres microspheres (microesféras de Ytrio-90).

SIR-V001 V-Vial (vial de policarbonato).

SIR-D001 Conjunto de administración.

Período de vida útil: Vial conteniendo SIR-Spheres microspheres (microesferas de Ytrio-90) en suspensión: 24 hs después de la calibración.

Equipo de administración: 3 años desde la fecha de fabricación.

Condición de uso: Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias.

Forma de presentación: Vial que contiene SIR-Spheres microesferas (microesferas de Ytrio-90) en suspensión, el cual se encuentra contenido dentro de un blindaje de plomo, que a su vez se encuentra dentro de un bulto Tipo A aprobado por la IATA para el transporte, con rotulo indicando número de lote, volumen, fecha de calibración.

Equipo de Administración de SIR-Spheres microesferas, que consta de un conjunto de administración y un vial V de policarbonato, cada uno embalado en bolsa de polietileno, con rotulo que indica "estéril", número de lote, fecha de manufactura y fecha de vencimiento.

Tanto el bulto tipo A con las microesferas de Ytrio-90 y el equipo de administración, se entregan juntos dentro de una caja.

Método de esterilización: El vial que contiene SIR-Spheres microesferas (microesferas de Ytrio-90) en suspensión, se esteriliza por calor húmedo a 132°C durante 7 minutos.

El equipo de administración por no poder someterse a temperaturas elevadas, se esteriliza por radiación gamma.

Nombre del Fabricante: SIRTEX Wilmington LLC.

Lugar/es de elaboración: 16 Upton Drive N° 2-4, Wilmington, MA 01887, Estados Unidos.

Expediente N° 1-47-3110-4352-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.16 09:33:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.16 09:33:59 -03'00'



SIRTeX

SIR-Spheres® Microesferas
(Microesferas de Ytrio-90)



1. DESCRIPCIÓN

SIR-Spheres microesferas se compone de microesferas biocompatibles que contienen itrio-90 con un diámetro de entre 20 y 60 micras. El itrio-90 es un isótopo de alta energía emisor beta sin emisión gama primaria. La energía máxima de las partículas beta es 2,27 2,27MeV con una media de 0,93MeV. El rango máximo de emisiones en el tejido es de 11mm con una media de 2,5mm. La vida media es de 64,1 horas. En el uso terapéutico, que requiere una desintegración del isótopo al infinito, el 94% de la radiación se administra en 11 días. El SIR-Spheres microesferas es un implante permanente. Cada dispositivo, de un sólo uso, es esterilizado por vapor de agua.

El SIR-Spheres microesferas se entrega dentro de un frasco con agua para la inyección. Cada frasco contiene 3GBq de itrio-90 (en el momento de calibración) hasta un total de 5ml de agua para la inyección. El frasco se expide en un recipiente de plomo de 6,4mm de grosor. El embalaje se compone de un frasco de vidrio SIR-Spheres microesferas cerrado por un anillo de engatillado que se encuentra dentro de un recipiente de plomo, y de un paquete insertado dentro de un contenedor de tipo A.

El frasco y su contenido deberían ser almacenados dentro de su contenedor de transporte a temperatura ambiente. (15-25° C, 59-77° F).

La fecha de calibración (para el contenido radioactivo) y la información sobre la fecha límite de utilización figuran en la etiqueta del frasco. El SIR-Spheres microesferas puede usarse hasta 24 horas después de la calibración.

El SIR-Spheres microesferas se implanta en los tumores hepáticos y se distribuye por medio de la arteria hepática común o la arteria hepática izquierda o derecha usando un catéter o un conector implantado. El SIR-Spheres microesferas se distribuye de manera no uniforme en el hígado debido a la fisiología del flujo arterial hepático, a la ratio tumor-hígado normal de vascularización de los tejidos, y al tamaño del tumor. El borde del tumor obtiene mayor densidad por unidad de distribución del SIR-Spheres microesferas que el hígado normal. Una vez implantado en el hígado, el SIR-Spheres microesferas no es metabolizado o excretado y se queda en el hígado permanentemente.

2. USO PREVISTO

El SIR-Spheres microesferas están concebido para su implantación en tumores hepáticos vía la arteria hepática.

3. INDICACIONES DE USO

El SIR-Spheres microesferas están indicadas para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado primario o secundario avanzado no operable.

4. ACCESORIOS

Entre los accesorios que pueden usarse para el procedimiento de implante se encuentran:

- El set de administración SIR-Spheres y el vial de centelleo Sirtex
- La caja de administración y el soporte del vial de centelleo
- La jeringa blindada

5. INSTRUCCIONES PARA EL USO

5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES Y PRUEBAS DE PRETRATAMIENTO

Los pacientes con tumores no resecables pueden ser considerados para el tratamiento con SIR-Spheres microesferas. La selección de pacientes para el tratamiento con SIR-Spheres microesferas requiere una opinión médica que asegure que el control del tumor dentro del hígado será beneficioso para el paciente.

Pruebas del paciente antes de iniciar el tratamiento con SIR-Spheres microesferas

Se recomienda realizar las siguientes pruebas antes del tratamiento:

- Debería realizarse una angiografía hepática para establecer la anatomía arterial del hígado.
- Una gammagrafía interpenetrante hepática de medicina nuclear (gammagrafía intrahepática 99mTc-MAA) para determinar el porcentaje de shunt pulmonar. Se efectúa a través de un catéter en la arteria hepática o un conector implantado.
- Deberían realizarse pruebas serológicas de función hepática para determinar el nivel de deterioro de la función hepática. Otros estudios por imágenes, como la radiografía pulmonar, la tomografía computarizada de pecho y abdomen, los ultrasonidos abdominales y la gammagrafía ósea son recomendados para determinar el alcance de la enfermedad.

5.2 DOSIMETRÍA DE LA RADIACIÓN

La dosimetría de la radiación del SIR-Spheres microesferas puede ser una labor compleja y difícil debido a la distribución no uniforme de las microesferas en el hígado normal y en los tumores. En general, 1 GBq (27 mCi) de itrio-90/kg de tejido proporciona el equivalente a una dosis de radiación de 50 Gy.⁴ Sin embargo, debido a la distribución no uniforme de la dosis en el tumor y el tejido del hígado normal, el tejido tumoral recibirá una cantidad proporcionalmente más grande de radiación.

⁴ Russell, Carden, Herron: 'Dosimetry Calculations of Yttrium-90 used in the treatment of liver cancer.' Endocurietherapy/Hypertherm Oncol. 1988;4:171-186

Ejemplo, un paciente tiene un hígado de 1500g con un tumor de 4cm en el lóbulo derecho. La gammagrafía con tecnecio-99 muestra una ratio de densidad de 5:1 por unidad de volumen entre el tumor y el hígado. El paciente recibe 2 GBq de SIR-Spheres microesferas. La dosis de radiación al tumor es de 294 Gy y al tejido hepático de 58,5 Gy.

La dosis de radiación para otros órganos sería mínima o sin importancia, excepto para los órganos contiguos al hígado, como el estómago, el intestino grueso o la vesícula biliar, y el pulmón. La dosis de radiación puede aumentar significativamente cuando existe shunt de sangre arterial al pulmón, o si el SIR-Spheres microesferas es accidentalmente distribuido a otros órganos como el estómago o el páncreas.

5.3 TÉCNICA PARA REALIZAR LA GAMMAGRAFÍA INTRAHEPÁTICA 99mTc-MAA

Los MAA (macroagregados de albúmina) marcados con Tecnecio-99 150MBq (4mCi) se inyectan a través del catéter en la arteria hepática o del conector implantado para valorar la fracción que pasa a través del hígado llegando hasta los pulmones y la distribución relativa de los MAA (y por lo tanto, del SIR-Spheres microesferas) entre el tumor y el hígado normal. El paciente debe estar en posición supina. Se toman imágenes anteriores y posteriores del abdomen y el tórax, e imágenes laterales derechas del abdomen. Las zonas de interés se sitúan alrededor de todo el campo pulmonar y toda la zona hepática.

El porcentaje de shunt pulmonar = $\frac{\text{Recuento total de los pulmones}}{\text{Recuento total de los pulmones más recuento del hígado}} \times 100$

Esta misma técnica puede usarse para calcular la distribución relativa de MAA (y por lo tanto, del SIR-Spheres microesferas) entre el tumor y el hígado normal. Esto sólo es posible cuando en la gammagrafía con MAA pueden determinarse claramente definidas las zonas de interés, el tumor y el hígado normal.

Si el porcentaje de shunt pulmonar es >10%, entonces es necesario reducir la dosis de SIR-Spheres microesferas (ver Tabla 1 inferior)

Tabla 1 - Recomendaciones de reducción de dosis Porcentaje de shunt pulmonar

< 10%	Distribuir toda la dosis de SIR-Spheres†
10% a 15%	Reducir la dosis de SIR-Spheres† en 20%
15% a 20%	Reducir la dosis de SIR-Spheres† en 40%
> 20 %	No administrar SIR-Spheres†

† SIR-Spheres microesferas

5.3 CÁLCULO DE LA DOSIS INDIVIDUAL

Existen tres métodos aceptados para calcular la dosis de radiación para el paciente: el modelo empírico, el modelo de superficie corporal y el modelo de partición.

Empírico

El modelo empírico acepta los márgenes de seguridad de las dosis conocidas a partir de datos clínicos previamente publicados y puede determinarse de acuerdo a la Tabla 2.

Tabla 2 – Dosis recomendada para pacientes

% de tejido tumoral en el hígado	Dosis recomendada de Itrio-90*
> 50 %	3.0 GBq
25 % - 50 %	2.5 GBq
< 25 %	2.0 GBq

*Cuando hay un 10 % o más de shunt pulmonar, la dosis debería reducirse según la Tabla 1.

Superficie Corporal

El método de superficie corporal varía la actividad del itrio-90 de acuerdo al tamaño del paciente y al tamaño del tumor dentro del hígado y es el método usado más comúnmente.

El método de superficie corporal usa la Superficie Corporal del paciente (SC) (calculada a partir del peso y altura del paciente) y el porcentaje de hígado (por volumen) reemplazado por el tumor (calculado a partir de la TC). La mayoría de pacientes recibirán entre 1,3 y 2,5GBq de itrio-90 en caso de que deba tratarse todo el hígado.

Actividad del SIR-Spheres microesferas en GBq

$$= (SC - 0,2) + (\% \text{Tejido tumoral} \frac{100}{100})$$

La Superficie Corporal (SC) se calcula a partir de un cuadro de peso/altura

$$\% \text{ de tejido tumoral} = \frac{\text{Volumen del tumor} \times 100}{\text{Volumen del tumor} + \text{hígado}}$$

Modelo de Partición

Este método implica la selección de dosis de radiación seguras para el hígado normal y el pulmón y la implantación de la actividad máxima sin exceder esos límites. La dosis de radiación al parénquima hepático normal no debería superar los 80Gy en pacientes con hígado normal y los 70Gy en pacientes con cirrosis.

La dosis suministrada a los pulmones no debería exceder los 25Gy y preferiblemente debería ser inferior a 20Gy. La dosis recibida por el tumor no tiene ningún límite.

La técnica requiere que se hagan dos mediciones:

1. Medición del volumen del tumor e hígado normal determinada por tomografía computarizada

2. Medición de las proporciones de actividad de los MAA marcados con tecnecio-99 que se alojan en el tumor, hígado normal y pulmones, determinadas por la gammagrafía.

Como los pulmones se llenan ampliamente de aire, la tomografía computarizada no puede ser usada para medir el volumen del parénquima pulmonar, y por lo tanto se hace una estimación de 1000cc. Para el cálculo de la masa tisular, todas las densidades tisulares son estimadas a 1gm/cc.

La ecuación 1 se usa para calcular la dosis de radiación recibida por un órgano después de haber suministrado SIR-Spheres microesferas a ese órgano.

Ecuación 1

$$\text{Dosis de la radiación de los tejidos (Gy)} = 49670 \times \text{Actividad total del } 90\text{Y del órgano o tejido} / \text{Masa del órgano o tejido}$$

Por lo tanto, para calcular la actividad que debe implantarse es necesario:

1. calcular los volúmenes del hígado normal y tumor a partir de una TC
2. convertir los volúmenes en masa sobre la base de 1g/cc
3. determinar el volumen de los pulmones y pasarlo a masa (o estimarlo en 1000g) a partir de una TC
4. determinar la actividad en pulmones, tumor e hígado a partir de una gammagrafía interpenetrante de medicina nuclear

5. determinar la ratio de actividad T/N (calculada como la actividad por unidad de masa de órgano o tejido) usando la Ecuación 2

6. determinar el porcentaje propulsado dentro de los pulmones usando la Ecuación 3.

Para determinar la ratio T/N debe usarse la siguiente ecuación.

Ecuación 2:

$$T/N = r = (A_{\text{Tumor}}/M_{\text{Tumor}})/(A_{\text{Hígado}}/M_{\text{Hígado}})$$

Donde:

T/N (r) es la ratio tejido tumoral /tejido normal de la actividad en el tumor e hígado normal por unidad de masa de cada uno de estos compartimientos.

A_{Tumor} es la actividad en el tumor

M_{Tumor} es la masa del tumor

$A_{\text{Hígado}}$ es la actividad en el hígado normal

$M_{\text{Hígado}}$ es la masa del hígado normal

Ecuación 3:

$$\text{Actividad Pulmonar } (A_{\text{Hígado}}) = A_{\text{total}} \times P/100$$

Donde

A_{Total} es la actividad total implantada por la gammagrafía interpenetrante de medicina nuclear y P es el porcentaje de shunt pulmonar.

$$\text{Porcentaje de shunt pulmonar} = 100 \times \frac{A_{\text{Pulmón}}}{(A_{\text{Pulmón}} + A_{\text{Hígado}} + A_{\text{Tumor}})}$$

Para calcular la actividad total que debe implantarse, use las siguientes ecuaciones. La actividad requerida debería calcularse usando la dosis pulmonar como factor limitante, y usando una vez más la dosis del hígado normal

como factor limitante. Debería usarse la menor de las dos actividades calculadas. Para determinar la actividad implantada a fin de alojar la dosis pulmonar límite:

Ecuación 4:

$$A_{\text{Total}} = \frac{D_{\text{Pulmón}} \times M_{\text{Pulmón}} \times 100/P}{49670}$$

donde:

$D_{\text{Pulmón}}$ es la dosis administrada a los pulmones

$M_{\text{Pulmón}}$ es la masa de los pulmones

$A_{\text{Pulmón}}$ es la actividad en los pulmones

A_{Total} es la actividad total

P = porcentaje de shunt pulmonar

Para determinar la actividad implantada a fin de alojar la dosis límite en el hígado normal:

Ecuación 5:

$$A_{\text{Total}} = \frac{[D_{\text{Hígado}} \times (T/N \times M_{\text{Tumor}}) + M_{\text{Hígado}}]}{49670 \times (1 - P/100)}$$

El modelo de partición sólo puede usarse cuando la masa tumoral ocupa un área específica del hígado. Esto es más probable en pacientes con Carcinoma Hepatocelelular Primario (CHC), que frecuentemente presentan una única gran masa tumoral. Los pacientes con enfermedad metastática generalmente presentan múltiples zonas de metástasis que impiden definir el tumor y los compartimientos del parénquima normal.

5.5 PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LA DOSIS

• Desempaque el SIR-Spheres microesferas, dejando el frasco de transporte en el recipiente de plomo.

• Colóquelo sobre la mesa de trabajo en un recipiente acrílico o de plomo blindado, si tiene uno disponible.

• Retire el centro de aluminio del anillo de engatillado del vial de centelleo estéril con fórceps y limpie el septo con un paño empapado en alcohol.

• Coloque el vial de centelleo en un recipiente de plomo vacío (10 cm x 6 cm) para obtener un entorno estable y protegido.

• Inserte una aguja corta de calibre 25 en el septo del vial de centelleo hasta que perfora el septo creando una salida de aire.

• Saque el frasco de transporte del SIR-Spheres microesferas del recipiente de plomo y agítelo vigorosamente para dispersar el SIR-Spheres microesferas.

• Usando un calibrador de dosis, determine la actividad en el frasco de transporte y devuélvalo al recipiente de plomo.

• Determine el volumen que debe ser retirado para administrar al paciente la dosis de radiación necesaria.

• Retire parcialmente el sellado de aluminio del frasco de transporte del SIR-Spheres microesferas, límpielo con un trapo empapado en alcohol.

• Inserte una aguja de calibre 25 a través del septo del frasco de transporte para crear un orificio de ventilación, asegurándose de que la aguja, dentro del frasco, está completamente vacía.

• Use una jeringa blindada de 5ml con una aguja espinal de calibre 20-22 de al



menos 70mm de longitud para perforar el septo del frasco de transporte del SIR-Spheres microesferas y agite rápidamente a fin de mezclar completamente el SIR-Spheres microesferas.

- Retire rápidamente la dosis precalculada de radiación para el paciente, y transférala al vial de centelleo ya perforado que se encuentra en el otro recipiente de plomo. Retire la cantidad necesaria con rapidez antes de que los contenidos del frasco de transporte empiecen a asentarse.

- Verifique la dosis del paciente en el vial de centelleo volviendo a medir la actividad dentro del frasco de transporte con el calibrador de dosis, y corríjala si es necesario.

- Ponga el vial de centelleo con la dosis para el paciente verificada dentro del recipiente acrílico blindado.

La dosis del paciente está ahora preparada para ser trasladada a la sala de implantación del SIR-Spheres microesferas.

5.6 PROCEDIMIENTO DE IMPLANTEACIÓN

[Los doctores deben remitirse al Manual del Usuario de Sirtex Medical Limited relativo a la administración de SIR-Spheres microesferas antes de proceder a la implantación de este dispositivo].

El SIR-Spheres microesferas puede implantarse vía la arteria hepática usando un catéter implantado con conector o transfemoralmente.

Implantación de un conector para la arteria hepática

Este método se usa generalmente si el conector está siendo usado para otro tratamiento, por ejemplo la quimioterapia de perfusión regional hepática. Un cirujano que esté totalmente familiarizado con esta técnica debe encargarse de la inserción del conector de la arteria hepática. Es esencial que el cirujano preste atención a los pequeños detalles quirúrgicos ya que estos pueden tener una importante influencia en el éxito o complicaciones del procedimiento.

Deben tenerse en cuenta algunos factores adicionales en el caso de que el SIR-Spheres microesferas deba ser implantado por medio del conector. Entre ellos:

- El catéter de la arteria hepática debería colocarse dentro del flujo arterial del hígado de modo que todo el hígado sea perfundido por el catéter.

- Frecuentemente existen pequeñas arterias que van de la arteria hepática común (y a veces incluso de las arterias hepática derecha o izquierda) al estómago y duodeno que deben ser ligadas en el momento de inserir el conector/bomba. Si no se ligan estos vasos, el SIR-Spheres microesferas puede alojarse en el estómago y duodeno en el momento del implante y esto puede ocasionar complicaciones severas.

- El catéter se coloca generalmente en la arteria hepática insertándolo a través de la arteria gastroduodenal, pero puede ser necesario situarlo en otra arteria.

- El catéter debería tener un diámetro interno de al menos 0,8mm. Si se usan catéteres de diámetro más pequeño, pueden bloquearse durante la administración del SIR-Spheres microesferas.

- Debería retirarse siempre la vesícula biliar para evitar que el SIR-Spheres microesferas en conjunción con la quimioterapia administrada vía la arteria hepática cause necrosis por radiación de la vesícula biliar.

- El paciente debe recuperarse de cualquier operación quirúrgica antes de ser tratado con SIR-Spheres microesferas.

- Es importante administrar el SIR-Spheres microesferas *lentamente* en la arteria hepática para evitar que las microesferas sufran reflujo hacia la arteria hepática y se alojen en el páncreas, estómago u otros órganos. El catéter debe ser enjuagado a intervalos regulares durante el procedimiento de administración para asegurar que las microesferas no bloquean el catéter.

- Si se ha insertado una bomba, el SIR-Spheres microesferas se administra a través del conector lateral de la bomba. En algunos tipos de bomba, sólo se puede acceder al conector lateral con una aguja de calibre 24 o inferior. Aunque el SIR-Spheres microesferas puede ser administrado a través de una aguja tan pequeña, existe un mayor riesgo de que las esferas obstruyan la aguja. Por lo tanto, el operador debería administrar una suspensión muy diluida de SIR-Spheres microesferas para evitar la obstrucción de la aguja.

- Si la bomba no tiene un conector lateral separado, no puede ser utilizada para administrar el SIR-Spheres microesferas.

Implantación transfemoral

El catéter de la arteria hepática se inserta vía la arteria femoral bajo control radiográfico. Si este es el método de implantación preferido, un radiólogo intervencional cualificado debe llevar a cabo este procedimiento.

Este método permite tener un control completo del punto exacto en el que se coloca el catéter y permite la comprobación rutinaria de la posición del catéter durante todo el procedimiento de implantación. Un catéter transfemoral también puede insertarse más dentro del hígado y ayuda a evitar la posibilidad de reflujo del SIR-Spheres microesferas a las pequeñas arterias que dan riego al intestino. Esto no es posible con catéteres implantados, acoplados a conectores/bombas.

El procedimiento de administración del SIR-Spheres microesferas es similar al uso de un conector/bomba una vez el catéter ha sido correctamente situado y el extremo del catéter ha sido conectado al set de administración del SIR-Spheres microesferas. El radiólogo debe comprobar repetidamente la posición del catéter durante el procedimiento para asegurarse de que permanece colocado correctamente y que no se produce reflujo del SIR-Spheres microesferas a otros

órganos. Esto se consigue inyectando medio de contraste en el conector izquierdo del set de administración durante la administración del SIR-Spheres microesferas.

El SIR-Spheres microesferas debe ser administrado lentamente a una velocidad de no más de 5ml por minuto, pues la administración rápida puede causar reflujo hacia la arteria hepática y otros órganos. Tras la conclusión del procedimiento, debe retirarse el catéter.

Implantación radiológica del catéter

El radiólogo debe estar familiarizado con las frecuentes anomalías arteriales de irrigación al hígado y del hígado al intestino. Deben tomarse todas las medidas necesarias para administrar el SIR-Spheres microesferas en la principal arteria hepática de modo que la radiación sea administrada a ambos lóbulos del hígado. Si los tumores están limitados a un lóbulo, el catéter puede ser insertado selectivamente en la arteria lobar que da riego a ese lóbulo, para ahorrárselo al lóbulo sano.

Es esencial que el SIR-Spheres microesferas no sea administrado a otros órganos, en particular al páncreas, estómago y duodeno. El catéter debe ser colocado distalmente a la arteria gastroduodenal (AGD) y a toda otra arteria que dé riego al intestino con tal de evitar que el SIR-Spheres microesferas vaya al duodeno y al estómago. Si existe alguna posibilidad de que el SIR-Spheres microesferas descienda dentro de la AGD, no debe procederse a la implantación. Puede ser preferible bloquear la AGD con un espiral intraluminal o un agente diferente para evitar que el SIR-Spheres microesferas llegue hasta el duodeno. El bloqueo de la arteria gastroduodenal no causará ningún daño.

Nota: Casi todas las complicaciones del SIR-Spheres microesferas derivan de la administración accidental del SIR-Spheres microesferas en pequeños vasos sanguíneos que van hasta el páncreas, estómago o duodeno.

El aparato puede armarse sobre una bandeja de acero y colocarse al lado del paciente. Las instrucciones para el uso del set de administración vienen incluidas con el dispositivo. Antes de su utilización deben leerse las instrucciones en su totalidad.

6. SEGURIDAD CONTRA LA RADIACIÓN

Las reglamentaciones y normas locales relativas al uso de la radiación para la implantación y post-implantación deben ser respetadas.

Exposición personal (dosimetría termoluminiscente - TLD)

Tabla 3 – Dosis de exposición típica por paciente para la preparación del implante (tecnólogo) para un dispositivo de 3GBq (30 minutos)

	Tronco mSv (mrem)	Lente del ojo mSv (mrem)	Manos mSv (mrem)
--	-------------------------	-----------------------------------	------------------------

IF-2018-05821722-APN-DNPM#ANMAT

Dosis superficial (0,07mm)	0,027 (2,7)	0,026 (2,6)	0,35 (35)
Dosis en profundidad (10 mm)	0,003 (0,3)	0,004 (0,4)	

Tabla 4 – Dosis de exposición típica por paciente para el procedimiento de implante (médico) para un implante de 2GBq (20 minutos)

	Tronco mSv (mrem)	Lente del ojo mSv (mrem)	Manos mSv (mrem)
Dosis superficial (0,07mm)	0,038 (3,8)	0,12 (12)	0,32 (32)
Dosis en profundidad (10 mm)	0,0004 (0,4)	0,054 (5,4)	

Exposición post-implante: Exposición que emana de los pacientes implantados con una media de 2,1GBq aproximadamente entre 5 y 6 horas después de la implantación a varias distancias del abdomen del paciente: (1mSv = 100 mrem)

0,25m	18,8 µSv/hr
0,5m	9,2 µSv/hr
1m	1,5 µSv/hr
2m	0,4 µSv/hr
4m	<0,1 µSv/hr

7. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos comunes después de recibir el SIR-Spheres microesferas son resultado de un ligero síndrome postembolización e incluyen fiebre, anomalía de menor a moderada en las pruebas de función hepática (ligero aumento en SGOT de fosfatasa alcalina, bilirrubina), dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea.

Posibles efectos adversos serios debidos a la alta radiación

- **Pancreatitis aguda** ---- causa dolor abdominal severo inmediato. Verifique mediante imagen de cámara gamma y haga una prueba de amilasa sérica.
- **Neumonitis por radiación** ---- causa una tos no productiva excesiva. Verifique mediante rayos X la existencia de neumonitis.
- **Gastritis aguda** ---- causa dolor abdominal. Verifique mediante los métodos estándar el diagnóstico de gastritis/ulceración.
- **Hepatitis por radiación** ---- causa un deterioro progresivo e inexplicable de la función hepática. Verifique por exclusión de otras causas y mediante una biopsia del hígado.
- **Colecistitis aguda** - causa dolor significativo y puede ser necesaria una colecistectomía para su solución.

8. ADVERTENCIAS

- La administración accidental de SIR-Spheres microesferas en el tracto gastrointestinal o el páncreas causará dolor abdominal agudo, pancreatitis aguda o ulceración péptica. Esto puede darse con más frecuencia si el SIR-Spheres microesferas es administrado vía un conector implantado en la arteria

hepática, pues existe un menor control de la posición del catéter.

- Niveles altos de radiación implantada y/o shunt pulmonar excesivo pueden provocar una neumonitis por radiación.
- La radiación excesiva del parénquima hepático normal puede provocar una hepatitis por radiación.
- La administración accidental del SIR-Spheres microesferas en la vesícula biliar puede resultar en dolor abdominal y colecistitis, pudiendo ser necesaria una colecistectomía para su solución.

9. CONTRAINDICACIONES

SIR-Spheres microesferas está contraindicado en pacientes con:

- Terapia previa de radiación directa externa del hígado;
- Ascitis o insuficiencia hepática clínica;
- Resultados sensiblemente anormales en los tests de función hepática sintética y excretora (TFH);
- Más de 20% de shunt pulmonar del flujo sanguíneo de la arteria hepática determinado por una gammagrafía con tecnecio MAA;
- Angiograma de pre-evaluación que muestre una anatomía vascular anormal que podría resultar en un reflujo significativo de la sangre arterial hepática al estómago, páncreas o intestinos;
- Tratamiento con cabecitabina en los dos meses previos, o que serán tratados con capecitabina en cualquier momento después del tratamiento con SIR-Spheres microesferas.

10. PRECAUCIONES

- La seguridad y efectividad de este dispositivo en mujeres embarazadas, madres lactantes o niños no ha sido establecida.
- Un SPECT de la parte superior del abdomen puede ser realizado inmediatamente después de la implantación del SIR-Spheres microesferas. El SPECT detectará la radiación de frenado del itrio-90 para confirmar la posición de las microesferas en el hígado.
- Este producto es radioactivo. Deben respetarse las regulaciones locales cuando se maneje este dispositivo.
- Algunos pacientes pueden desarrollar gastritis después del tratamiento. Los medicamentos de bloqueo del ácido gástrico pueden ser usados el día antes de la implantación del SIR-Spheres microesferas y después si es necesario para reducir las complicaciones gástricas.
- Muchos pacientes pueden experimentar dolor abdominal inmediatamente después de la administración de SIR-Spheres microesferas y puede ser necesario administrar un medicamento que alivie el dolor.
- El SIR-Spheres microesferas ha demostrado un ligero potencial de sensibilización al ser testado dermatológicamente en un modelo animal.

SIR-Spheres® Microesferas

(Microesferas de Ytrio-90)

Estéril- Uso por única vez

Fabricante: Sirtex Wilmington LLC

16 Upton Drive No 2-4, Wilmington,

MA Estados Unidos 01887.

Tel: 888-4SIRTEX (888-474-7839)

Importador y Distribuidor:

Tecnuclear S.A.

Arias 4149 CABA Tel: 4545-6005

Director Técnico: Farmacéutica Vilma

R. Ceraso M.N.: 10.050

Autorizado por la A.N.M.A.T. PM-2058-1

Almacenamiento y conservación: El frasco y su contenido deberán ser almacenado dentro de su contenedor de transporte a temperatura ambiente. Manipulación siguiendo las normas de radioprotección vigentes.

Seguir las instrucciones de uso detalladas en el manual de uso.

Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias.

Venta exclusiva a servicios de medicina nuclear.



TECNUCLEAR S.A.
Farm. Vilma R. Ceraso
MAT. 10.050
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05821722-APN-DNPM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Febrero de 2018

Referencia: 1-47-3110-4352-17-6

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.05 13:55:56 -03'00'

Mariano Pablo Manenti
Jefe I
Dirección Nacional de Productos Médicos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.05 13:55:57 -03'00'



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
A. N. M. A. F.*

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN E INSCRIPCIÓN

Expediente N°: 1-47-3110-4352-17-6

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo con lo solicitado por TECNONUCLEAR S.A., se autoriza la inscripción en el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre descriptivo: MICROESFERAS DE YTRIO-90.

Código de identificación y nombre técnico UMDNS: 17-518 - Fuentes de Braquiterapia.

Marca(s) de (los) producto(s) médico(s): SIRTEX.

Clase de Riesgo: III.

Indicación/es autorizada/s: Indicadas para el tratamiento de pacientes con cáncer de hígado primario o secundario avanzado no operable.

Modelo/s: SIR-Y001 SIR-Spheres microspheres (microesférás de Ytrio-90).

SIR-V001 V-Vial (vial de policarbonato).

SIR-D001 Conjunto de administración.

Período de vida útil: Vial conteniendo SIR-Spheres microsferas (microesferas de Ytrio-90) en suspensión: 24 hs después de la calibración.

Equipo de administración: 3 años desde la fecha de fabricación.

Condición de uso: Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias.

Forma de presentación: Vial que contiene SIR-Spheres microsferas

(microesferas de Ytrio-90) en suspensión, el cual se encuentra contenido dentro

1

de un blindaje de plomo, que a su vez se encuentra dentro de un bulto Tipo A aprobado por la IATA para el transporte, con rotulo indicando número de lote, volumen, fecha de calibración.

Equipo de Administración de SIR-Spheres microesferas, que consta de un conjunto de administración y un vial V de policarbonato, cada uno embalado en bolsa de polietileno, con rotulo que indica "estéril", número de lote, fecha de manufactura y fecha de vencimiento.

Tanto el bulto tipo A con las microesferas de Ytrio-90 y el equipo de administración, se entregan juntos dentro de una caja.

Método de esterilización: El vial que contiene SIR-Spheres microesferas (microesferas de Ytrio-90) en suspensión, se esteriliza por calor húmedo a 132°C durante 7 minutos.

El equipo de administración por no poder someterse a temperaturas elevadas, se esteriliza por radiación gamma.

Nombre del Fabricante: SIRTEX Wilmington LLC.

Lugar/es de elaboración: 16 Upton Drive N° 2-4, Wilmington, MA 01887, Estados Unidos.

Se extiende el presente Certificado de Autorización e Inscripción del PM 2058-1, con una vigencia cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N° 1-47-3110-4352-17-6

Disposición N°

2554

16 MAR. 2018



Dr. ROBERTO LLAVE
Subregistro Nacional
A N M A T