



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

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000002-22-9

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000002-22-9 el Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BACON SAIC solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de medicamentos y especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto comercial ^{131}I -mIBG ULTRA-TERA/META ^{131}I ODO BENCILGUANIDINA la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto en la Disposición ANMAT N° 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 medicamento cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de una inscripción y autorización a los fines de su uso para la indicación solicitada.

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 medicamento 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 por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la Preparación Radiofarmacéutica para uso terapéutico

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han 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,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1° - Autorízase a la firma LABORATORIOS BACON S.A.I.C. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA del medicamento clasificado como Preparación Radiofarmacéutica para uso terapéutico de nombre comercial ¹³¹I-mIBG ULTRA-TERA y nombre genérico META ¹³¹IODO BENCILGUANIDINA , el que de acuerdo a lo solicitado será elaborado en la República Argentina por LABORATORIOS BACON S.A.I.C. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran 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.

ARTICULO 3° – Autorízanse los textos de los proyectos de rótulos, etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2024-50910285-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-50910178-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4° - En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda: “MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5°.- 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 del elaborador del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTICULO 6° – Regístrese. Inscríbese el producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000002-22-9

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.06.07 18:38:11 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.07 18:38:24 -03:00

1.7 Rótulos

1.7.1 Rótulos externos

¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA

Solución de ¹³¹I-mIBG

- Clasificación ATC
V10XA02

Medicamento para tratamiento radioisotópico de tumores que pueden retener iobenguano.

- Composición cuali-cuantitativa
Principio activo: Bis [[(3-iodophenyl) methyl] guanidine] sulfate.
Excipientes: ascorbato de sodio (58 mg / ml) y gentisato de sodio (23 mg / ml) en agua calidad inyectable.
Actividad específica de ~ 2500 mCi / mg (92500 MBq / mg).

Solución radiactiva, estéril, apirógena

Inyectable Endovenoso

- Contenido del envase
555 MBq / mL (15 mCi / mL) de Solución radiactiva, estéril, apirógena.

Frasco ampolla de 30 mL conteniendo 22,5 mL de iobenguano I 131 equivalentes a 12488 MBq (337,5 mCi) al momento de la calibración.

- Condiciones de conservación
Conservar en su envase original protegido con el blindaje de plomo, a temperatura ambiente (Entre 20 y 25°C).

- Número de Lote:
- Actividad al momento de la calibración:
- Volumen:
- Fecha y hora de calibración:
- Vencimiento:
- Nombre y domicilio del elaborador:

Laboratorios BACON S.A.I.C

Uruguay N° 136 (B1603DFD) -Villa Martelli – Provincia de Buenos Aires

- Dirección Técnica
Farmacéutica Patricia Zubata – M.N. 10965
- Autorizado por A.N.M.A.T. Certificado N°
- Venta exclusiva en unidades de Medicina Nuclear.

- Advertencia: Los Radiofármacos deben ser usado por profesional responsable ante la Autoridad Regulatoria Nuclear en el manipuleo de material radiactivo.



1.7.2 Rótulos Internos

^{131}I -mIBG ULTRA - TERA

Solución de ^{131}I -mIBG

Medicamento para tratamiento radioisotópico de tumores que pueden retener iobenguano.

- Contenido del envase
555 MBq / mL (15 mCi / mL) de Solución radiactiva, estéril, apirógena

- Condiciones de conservación

Conservar en su envase original protegido con el blindaje de plomo, a temperatura ambiente (Entre 20 y 25°C).

- Número de Lote
- Actividad al momento de la calibración
- Fecha y hora de calibración
- Volumen
- Vencimiento
- Nombre y domicilio del elaborador

Laboratorios BACON S.A.I.C

Uruguay N° 136 (B1603DFD) -Villa Martelli – Provincia de Buenos Aires

• Advertencia: Los Radiofármacos deben ser usado por profesional responsable ante la Autoridad Regulatoria Nuclear en el manipuleo de material radiactivo.





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: ROTULOS ULTRA TERA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.16 15:45:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.16 15:45:02 -03:00

1.8 Prospectos

¹³¹I-mIBG ULTRA – TERA

¹³¹I-mIBG

Solución Inyectable. Estéril. Apirógena.

Industria Argentina.

Venta bajo receta (uso exclusivo en unidades de Medicina Nuclear)

Clasificación ATC:

V10XA02 Productos radiofarmacéuticos terapéuticos

INDICACIONES DE USO

Medicamento indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años en adelante con feocromocitoma o paraganglioma metastásico o localmente avanzado, irresecable, positivo en la gammagrafía con iobenguano y que requieran tratamiento anticanceroso sistémico.

PRESENTACION

Solución Inyectable vía endovenosa radiactiva, estéril, apirógena con una actividad de 555 MBq / mL (15 mCi / mL)

Frasco ampolla de 30 mL conteniendo 22,5 mL de iobenguano I 131 equivalentes a 12488 MBq (337,5 mCi) al momento de la calibración.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Principio activo: Bis [[(3-iodophenyl) methyl] guanidine] sulfate.

Excipientes: ascorbato de sodio (58 mg / ml) y genticato de sodio (23 mg / ml) en agua calidad inyectable.

Actividad específica: ~ 2500 mCi / mg (92500 MBq / mg).

FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administre bloqueo de la tiroides y otros medicamentos pre y concomitantes según se recomiende.

Dosis Terapéutica

La dosis terapéutica recomendada de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA se basa en el peso corporal y, si es necesario, se reduce según los datos de dosimetría.

Administrar un total de 2 dosis terapéuticas por vía endovenosa con un mínimo de 90 días de diferencia.

Dosis basada en el peso por ciclo terapéutico

- Pacientes que pesen más de 62,5 kg: 18500 MBq (500 mCi)
- Pacientes que pesan 62,5 kg o menos: 296 MBq / kg (8 mCi / kg)

Vía endovenosa.

ADQUISICIÓN DE IMÁGENES

Evaluación de dosimetría y biodistribución

Después de la dosis dosimétrica de ¹³¹I-mIBG ULTRA - DIAG:

- Adquirir imágenes de cámara gamma de cuerpo entero anteroposterior dentro del plazo de 1 hora tras la dosis dosimétrica de ¹³¹I-mIBG ULTRA - DIAG y antes que el paciente evacúe. (Día 0; Imagen 1).
- Adquirir imágenes adicionales el día 1 o 2 después de la evacuación del paciente (Imagen 2).
- Adquirir imágenes adicionales entre los días 2 y 5 después de la evacuación del paciente (Imagen 3).

Para cada paciente individual, calcular las estimaciones de la dosis de radiación a los órganos y tejidos normales por unidad de actividad [D (órgano)] de la dosis administrada utilizando los datos extraídos de estas 3 imágenes. Calcular de acuerdo con el esquema de Dosis Medica de Radiación Interna (MIRD por sus siglas en inglés) o la metodología relacionada. Siempre que sea posible, utilizar masas de órganos específicas del paciente (p. Ej., Estimadas a partir de imágenes).

Determinar si es necesaria una reducción de la dosis en función de los límites de órganos críticos

- Calcular la dosis absorbida estimada en el órgano crítico multiplicando la dosis absorbida de radiación derivada de la dosimetría por unidad de actividad [D (órgano)] por el peso basado en la actividad terapéutica total (A_w).
- Si la dosis absorbida estimada en órganos críticos resultante es menor que la dosis absorbida umbral (T) indicada en la *Tabla 1*, no es necesario ajustar la dosis.
- Si la dosis absorbida estimada en el órgano crítico resultante excede la dosis absorbida umbral (T) indicada en la *Tabla 1*, calcule la actividad terapéutica total reducida (es decir, la actividad acumulada que se administraría en 2 ciclos terapéuticos) utilizando la siguiente ecuación:

Actividad terapéutica total reducida = $A_w \times [T \div \{A_w \times D (\text{órgano})\}]$

• Ejemplo: un paciente de 75 kg califica para una actividad terapéutica total de 1000 mCi (Aw). Para los riñones, la dosimetría arroja una dosis absorbida estimada de órgano crítico por unidad de actividad de 0,027 Gy / mCi [D (riñón)]. Por lo tanto, la dosis absorbida estimada de órgano crítico para el riñón es 27 Gy [Aw x D (órgano)], que excede el umbral de dosis absorbida para los riñones (T) de 18 Gy (Tabla 1). Usando la ecuación anterior, la actividad terapéutica total reducida que se administrará a este paciente es 666,7 mCi.

$$1000 \text{ mCi} \times [18 \text{ Gy} \div \{1000 \text{ mCi} \times 0,027 \text{ Gy} / \text{mCi}\}]$$

Tabla 1: Valores umbral de dosis absorbida para la toxicidad por radiación en órganos críticos

Órgano	~ 1% de tasa: mortalidad o insuficiencia orgánica asociada con la enfermedad	Tiempo hasta la muerte o insuficiencia orgánica	Umbral * dosis absorbida para ~ 1% de tasa de mortalidad o insuficiencia orgánica (Gy)
Medula Ósea roja	Mortalidad por Síndrome de radiación aguda hematopoyético	1 – 2 meses	12
Pulmones	Mortalidad por neumonitis	1 – 7 meses	16,5
Riñones	Insuficiencia renal	> 1 año	18
Hígado	Posible insuficiencia orgánica: Hepatomegalia, Ascitis	0,5 – 3 meses	31
Intestino Delgado	Mortalidad por síndrome de radiación aguda gastrointestinal	6 – 9 días	40

* También se ha propuesto un umbral de ~ 0,5 Gy para el corazón y la arteria carótida, derivado de la experiencia con la radioterapia de haz externo y asociado con la exposición fraccionada, para respaldar una tasa de mortalidad de ~ 1% de las muertes cardiovasculares y cerebrovasculares en > 10-15 años. ; sin embargo, la incertidumbre se asocia con el valor de ~ 0,5 Gy citado para la enfermedad vascular (publicación 118 de la CIPR, p. 300, tabla 4.5). Considere los beneficios / riesgos para los pacientes.

Bloqueo de tiroides y otros medicamentos pre y concomitantes

Bloqueo de tiroides

Administrar yodo inorgánico comenzando al menos 24 horas antes y continuando durante 10 días después de cada dosis de 131 I-mIBG ULTRA - TERA

Hidratación

Indicar a los pacientes que aumenten la ingesta de líquidos al menos a dos litros por día comenzando como mínimo 1 día antes y continuando durante 1 semana después de cada dosis de 131 I-mIBG para minimizar la irradiación a la vejiga.

Medicamentos que reducen la captación de catecolaminas o agotan las reservas

Suspender los medicamentos que reducen la captación de catecolaminas o agotan las reservas de catecolaminas durante al menos 5 vidas medias antes de la administración de la dosis de dosimetría o una dosis terapéutica de 131 I-mIBG. No administrar estos medicamentos hasta al menos 7 días después de cada dosis de 131 I-mIBG.

Antiemético

Administrar antieméticos 30 minutos antes de administrar cada dosis de 131 I-mIBG ULTRA – TERA.

Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de dosis de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para las reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2 y la dosis o la reducción de la dosis recomendada para la segunda dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para la mielosupresión se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para reacciones adversas

Reacción Adversa	Modificación de Dosis
Mielodepresión	No administrar la primera dosis terapéutica para recuentos de plaquetas inferiores a 80.000 / mcL o recuentos absolutos de neutrófilos (ANC) inferiores a 1.200 / mcL. No administrar la segunda dosis terapéutica hasta que las plaquetas y los neutrófilos regresen al valor inicial o al rango normal. Reducir la segunda dosis terapéutica para lo siguiente: <ul style="list-style-type: none">• recuento de plaquetas inferior a 25.000 / mcL, ANC inferior a 500 / mcL o anemia potencialmente mortal durante más de 7 días• neutropenia febril• recuento de plaquetas inferior a 50.000 / mcL con sangrado activo Neumonitis [consulte Advertencias y precauciones (5.7)] No administrar la segunda dosis terapéutica en caso de neumonitis.
Neumonitis	No administrar la segunda dosis terapéutica si se diagnostica neumonitis después de la primera dosis terapéutica.

Tabla 3: Dosis recomendada o reducción de la dosis para la segunda dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para la mielosupresión

Población de Pacientes	Si la primera dosis terapéutica se basó en el peso	Si la primera dosis terapéutica se redujo en función de los límites críticos de los órganos
Pacientes que pesen más de 62,5 kg	Reducir la segunda dosis a 425 mCi	Reducir la segunda dosis terapéutica al 85% de la primera dosis
Pacientes que pesen 62,5 kg o menos	Reducir la segunda dosis terapéutica a 7 mCi/kg	Reducir la segunda dosis terapéutica al 85% de la primera dosis

Preparación y administración

- Utilizar una técnica aséptica y protección contra la radiación al administrar la solución 131 I-mIBG ULTRA - TERA. Utilizar pinzas al manipular el vial para minimizar la exposición a la radiación.
- Confirmar la cantidad de radiactividad de 131 I-mIBG ULTRA - TERA en el vial de radiofármaco con un calibrador de dosis adecuado antes y después de la administración de 131 I-mIBG ULTRA - TERA.
- Inspeccionar visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución

131 I-mIBG ULTRA - TERA debe ser una solución transparente, de incolora a amarillo pálido sin partículas. Desechar si se observan partículas o decoloración.

Preparación de la dosis terapéutica

- Agitar cada vial de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para asegurar la homogeneidad.
- Insertar una unidad de ventilación en cada vial de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para evitar presurizar el contenido del vial durante la dilución.
- Insertar una unidad de ventilación en un vial de vidrio estéril de 50 ml. Transferir todo el contenido de los dos viales terapéuticos a un vial de vidrio de 50 ml. Mida la radiactividad.

Si la radiactividad en el vial de vidrio de 50 ml excede la dosis terapéutica, extraer y desechar el volumen apropiado con una jeringa protegida. Agregar solución de cloruro de sodio al 0.9% hasta un volumen total de 50 mL.

Si la radiactividad en el vial de vidrio de 50 ml es menor que la dosis terapéutica, use una jeringa protegida para extraer el volumen apropiado de un tercer vial de 131 I-mIBG ULTRA - TERA y agregar al vial de vidrio de 50 ml. Agregar solución de cloruro de sodio al 0.9% hasta un volumen total de 50 mL.

- Agitar suavemente para asegurar la homogeneidad.
- Retirar la unidad de ventilación y colocar el vial de vidrio de 50 ml en un calibrador de dosis para asegurarse de que la actividad esté dentro del $\pm 10\%$ de la dosis terapéutica.
- Desechar el medicamento no utilizado o el material de descarte de acuerdo con las leyes locales y nacionales.

Administración de dosis terapéuticas

- Verificar la permeabilidad de la línea infundiendo 250 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9% (vía endovenosa primaria) a la velocidad recomendada de 200 mL / hora.
- Insertar una unidad de ventilación en el vial de vidrio de 50 mL que contiene la dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA.
- Montar una segunda vía endovenosa con una aguja de aspiración de calibre 19 x 5 pulgadas, un tubo de presión arterial M-M de 24 pulgadas y un conector específico del equipo primario.
- Sujetar la segunda línea endovenosa y conectar a la línea endovenosa primaria utilizando el conector específico del equipo primario. Enjuagar la segunda vía endovenosa soltando la pinza y luego volver a sujetar la segunda vía endovenosa.
- Insertar la aguja de la segunda vía endovenosa en el vial de vidrio de 50 mL que contiene la dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. Asegurar que la aguja llegue al fondo del vial de vidrio sin tocar los lados del vial.

- Colocar la pinza de la vía endovenosa primaria justo encima de la segunda vía endovenosa y retirar la pinza de la vía endovenosa secundaria.
- Administrar la dosis terapéutica de ¹³¹I-MIBG ULTRA - TERA durante 30 minutos a una velocidad recomendada de 100 ml / hora para adultos; para pacientes pediátricos de 12 años o más, administrar durante 60 minutos a una velocidad recomendada de 50 ml / h. Sujetar la vía endovenosa secundaria cuando se formen las primeras burbujas de aire.
- Retirar la pinza de la línea endovenosa primaria para eliminar cualquier dosis terapéutica residual de ¹³¹I-MIBG ULTRA - TERA dentro de esta línea endovenosa con al menos 50 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%.
- Retirar la pinza de la vía endovenosa secundaria para eliminar cualquier fármaco residual de la vía endovenosa secundaria en el vial de vidrio de 50 ml.

Dosimetría de radiación

La media de las dosis de radiación estimada absorbida para ¹³¹I-MIBG ULTRA - TERA se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Estimaciones de dosis de radiación absorbida * por órgano diana después de la administración endovenosa de ~ 5 mCi de ¹³¹I-MIBG ULTRA - TERA

Órgano Objetivo	Media (mGy/MBq)	Mínimo (mGy/MBq)	Máximo (mGy/MBq)	Desvío Estándar (mGy/MBq)
Glándulas salivales	1,499	0,486	7,957	1,134
Pared IGI ¹	1,184	0,093	2,770	0,356
Tiroides	0,779	0,071	11,000	1,409
Pared de la vejiga urinaria	0,614	0,141	0,930	0,142
Pared IGS ²	0,514	0,091	1,120	0,138
Hígado	0,509	0,180	7,830	0,862
Riñones	0,360	0,085	0,772	0,163
Bazo	0,343	0,091	4,470	0,495
Pulmones	0,323	0,123	3,170	0,344
Pared del Corazón	0,272	0,073	1,550	0,215
Intestino Delgado	0,194	0,085	0,347	0,042
Células ontogénicas	0,151	0,085	0,369	0,044
Pared de la vesícula biliar	0,146	0,083	0,852	0,094
Ovarios	0,126	0,000	0,271	0,046
Páncreas	0,117	0,068	0,484	0,054
Suprarrenales	0,116	0,067	0,535	0,059
Útero	0,112	0,000	0,247	0,041
Pared del estomago	0,100	0,059	0,279	0,033
Timo	0,083	0,049	0,212	0,027
Músculo	0,082	0,049	0,188	0,024
Médula Roja	0,079	0,048	0,175	0,022
Pechos	0,070	0,040	0,189	0,024
Piel	0,063	0,036	0,153	0,018
Testículos	0,061	0,000	0,183	0,036

Órgano Objetivo	Media (mGy/MBq)	Mínimo (mGy/MBq)	Máximo (mGy/MBq)	Desvío Estándar (mGy/MBq)
Cerebro	0,057	0,022	0,213	0,028
Cuerpo Completo	0,107	0,064	0,414	0,045

* La tabla 1 tiende a generar subestimaciones de la dosis absorbida para pacientes que pesan menos de 65 kg y tiende a generar sobreestimaciones para pacientes que pesan más de 65 kg.

¹ Pared IGI - Pared del intestino grueso inferior.

² Pared IGS: Pared del intestino grueso superior.

CARACTERÍSTICAS DEL ENVASE PRIMARIO

Se presenta en frasco ampolla de vidrio borosilicato tipo I, de 30 mL de capacidad, tapado con tapón de bromobutilo y asegurado con precinto de aluminio color rojo.

PERÍODO DE VIDA ÚTIL

48 horas a partir de la hora de calibración.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original protegido con el blindaje de plomo a temperatura ambiente (Entre 20 y 25°C).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA, FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA INDICANDO VÍAS DE ELIMINACIÓN Y VIDA MEDIA

Mecanismo de acción

131 I-mIBG ULTRA - TERA es un iobenguano marcado con I 131. El iobenguano es similar en estructura al neurotransmisor norepinefrina (NE) y está sujeto a las mismas vías de captación y acumulación que la NE. El transportador NE capta el iobenguano en las terminales nerviosas adrenérgicas y se acumula en los tejidos inervados adrenérgicamente, como el corazón, los pulmones, la médula suprarrenal, las glándulas salivales, el hígado y el bazo, así como en los tumores de origen de la cresta neural. El feocromocitoma y el paraganglioma (PPGL) son tumores de origen en la cresta neural que expresan niveles elevados del transportador NE en sus superficies celulares. Después de la administración endovenosa, 131 I-mIBG ULTRA - TERA se absorbe y se acumula dentro de las células de feocromocitoma y paraganglioma, y la radiación resultante de la desintegración radiactiva de I 131 causa muerte celular y necrosis tumoral.

Farmacodinamia

El efecto de 131 I-mIBG ULTRA - TERA sobre el intervalo QTc se evaluó en 74 pacientes con feocromocitoma o paraganglioma irresecable. A la dosis terapéutica recomendada, no se detectaron grandes aumentos medios desde el inicio en el intervalo QTc (es decir, > 20 ms).

Farmacocinética

Se caracterizó la farmacocinética (PK) del iobenguano I 131 después de una dosis dosimétrica en pacientes con PPGL maligno y otras neoplasias malignas.

El área sanguínea media bajo la curva (AUC) de iobengvano I 131 a la dosis dosimétrica recomendada es de 1 $\mu\text{Ci} \cdot \text{h} / \text{ml}$ (CV 33%). La concentración máxima media ($C_{\text{máx}}$) de iobengvano I 131 es de 0,06 $\mu\text{Ci} / \text{ml}$ (CV 36%), que generalmente se produce al final de la infusión de 131 I-mIBG ULTRA - TERA.

Distribución

El volumen de distribución (media \pm SD) del iobengvano I 131 es 2893 \pm 592 ml / kg. Los niveles sanguíneos de radiactividad disminuyeron con una vida media de distribución (media \pm SD) de 0,37 \pm 0,22 horas. La forma no radiactiva del iobengvano I 131 se une del 61% al 63% a las proteínas plasmáticas humanas.

Eliminación

La depuración media es de 62 \pm 24 ml / h / kg para el iobengvano I 131 y la semivida en sangre terminal media es de 35 \pm 14 horas.

Metabolismo

Iobengvano I 131 no sufre metabolismo hepático.

Excreción

Iobengvano I 131 se elimina principalmente por vía renal con una excreción acumulada del 50 \pm 10% en 24 horas y del 80 \pm 10% dentro de las 120 horas siguientes a la administración de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. El I 131 inalterado representó un promedio de 94% y 93% de radioactividad excretada en la orina recolectada a las 0-6 y 6-24 horas después de la dosis, respectivamente. Los metabolitos menores detectados en algunos pacientes incluyeron I 131 libre, cuantificable en el 55% de 11 pacientes en el estudio IB11, así como ácido metayodohipúrico (MIHA) y metayodobencil bisguanidina (MMIBG) cuantificables en un paciente cada uno.

Poblaciones específicas

Ocho de 42 pacientes (19%) con insuficiencia renal leve o moderada ($\text{CLcr} \geq 30\text{-}89$ ml / min por Cockcroft-Gault) requirieron reducciones de dosis terapéuticas basadas en estimaciones de dosis de radiación a órganos críticos que exceden los límites de Emami (dosis renal absorbida superior a 23 Gy). No se ha estudiado la farmacocinética del iobengvano I 131 en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CLcr} < 30$ ml / min) o enfermedad renal en etapa terminal.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios in vitro

La forma no radiactiva del iobengvano no inhibe CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A. No induce CYP1A, 2B6, 2C9, 2C19 o 3A. No es un sustrato o inhibidor de la P-glicoproteína.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con iobengano I 131; sin embargo, la radiación es carcinógena y mutágena. No se realizaron estudios en animales para determinar los efectos del iobengano I 131 sobre la fertilidad.

ESTUDIOS CLINICOS

La eficacia de 131 I-mIBG ULTRA - TERA en pacientes con feocromocitoma o paraganglioma (PPGL) localmente avanzado o metastásico con gammagrafía con iobengano positivo, irreseccable, localmente avanzado o metastásico que requieren tratamiento anticanceroso sistémico se estableció en el estudio IB12B, un ensayo clínico abierto, de un solo brazo y multicéntrico (NCT00874614). Los pacientes tenían al menos 12 años de edad y no eran elegibles para la terapia curativa. Los pacientes también progresaron con la terapia previa para PPGL o no eran candidatos para la quimioterapia. Otros criterios de elegibilidad requerían que los tumores de los pacientes tuvieran una avidéz definitiva por el iobengano; al menos un sitio del tumor identificado por tomografía computarizada (CT), imagen por resonancia magnética (MRI) o exploración con iobengano I 131; Estado funcional de Karnofsky ≥ 60 ; ausencia de lesiones activas del sistema nervioso central y sin cambios en su régimen antihipertensivo en los 30 días previos a la primera dosis terapéutica.

La principal medida de resultado de eficacia fue la proporción de pacientes que experimentaron una reducción del 50% o más de todos los medicamentos antihipertensivos durante al menos seis meses (28 días por mes). También se evaluó la respuesta tumoral general medida por RECIST (Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos por sus siglas en ingles versión 1.0). Después de la evaluación final de 12 meses, los pacientes ingresaron en un seguimiento a largo plazo de hasta 4 años adicionales.

Un total de 74 pacientes recibieron la dosis dosimétrica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. Después de la dosimetría, 68 pacientes recibieron al menos una dosis terapéutica y 50 pacientes recibieron dos dosis terapéuticas administradas con al menos 90 días de diferencia. La dosis dosimétrica fue de 185 mBq a 222 MBq (5 mCi a 6 mCi) para pacientes que pesaban > 50 kg y 3,7 MBq / kg (0,1 mCi / kg) para pacientes que pesaban ≤ 50 kg. La dosis terapéutica fue de 18500 MBq (500 mCi) para pacientes que pesaban $> 62,5$ kg y de 296 MBq / kg (8 mCi / kg) para pacientes que pesaban $\leq 62,5$ kg. Entre los 68 pacientes, la mediana de edad fue de 55 años (16 a 72 años), el 57% eran hombres, el 75% eran blancos, el 21% eran negros y el 4% eran asiáticos. Para el diagnóstico de tumor primario, el 78% tenía feocromocitoma, el 21% tenía paraganglioma y el 1% tenía ambos. El cincuenta por ciento (50%) de los pacientes con estudios de imágenes evaluables tenía metástasis pulmonares o hepáticas y el 61% tenía metástasis óseas al inicio del estudio. El ochenta y ocho por ciento (88%) se sometió a cirugía previa, el 50% recibió radiación externa previa, el 31% recibió I 131 mIBG antes, el 31% recibió quimioterapia previa, el 15% recibió inhibidores de quinasa antes y el 4% recibió otras terapias sistémicas previas. La mediana (rango) de terapias previas por paciente es 2 (0,7).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7. Todas las respuestas confirmadas por RECIST fueron respuestas parciales.

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con feocromocitoma o paraganglioma en el estudio IB12B

Al menos la primera dosis terapéutica N=68	
Reducción de todos los medicamentos antihipertensivos en al menos un 50% mantenidos durante al menos 6 meses, n (%).	
Número de pacientes	17
Proporción de pacientes (95% CI ^a)	25% (16%, 37%)
Mejor respuesta tumoral global confirmada según RECIST.	
Número de pacientes	15
Tasa de respuesta global (95% CI ^b)	22% (14%, 33%)
% De respuesta con duración de la misma ≥ 6 meses	53%

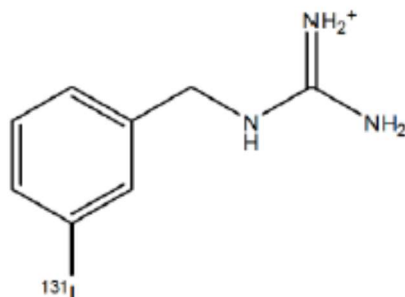
^a Calculado mediante el método Agresti-Coull.

^b Intervalo de confianza exacto.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

La inyección de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA (iobengano I 131), para uso endovenoso, es un agente terapéutico radiactivo. El fármaco iobengano I 131 es una bencilguanidina sustituida con I 131 en la posición meta del anillo de benceno.

Iobengano I 131 se describe como I 131 metayodobencilguanidina. El peso molecular es 279,1 Dalton y la fórmula estructural es la siguiente:



La inyección de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA (iobengano I 131) 555 MBq / ml (15 mCi / ml) es una solución estéril, transparente, de incolora a amarillo pálido. Cada vial de dosis única contiene iobengano (0,006 mg / ml), ascorbato de sodio (58 mg / ml) y gentsato de sodio (23 mg / ml) en agua para preparaciones inyectables. El rango de pH de la solución es de 4,5 a 5,5, con una actividad específica de ~ 2500 mCi / mg (92500 MBq / mg).

Características físicas

El I 131 se desintegra con emisiones beta y gamma con una vida media física de 8.021 días. La emisión beta principal tiene una energía media de 191,6 keV y la emisión gamma principal tiene una energía de 364,5 keV.

Radiación externa

La constante de rayos gamma específica para I 131 es 2,2 R / mCi hora a 1 cm. Un espesor de 2,55 cm de Pb atenuará la radiación emitida en un factor de aproximadamente 1.000.

La Tabla 6 resume las propiedades de desintegración radiactiva del I 131.

Tabla 6: Gráfico de descomposición física: Yodo I 131: Vida media = 8.021 días.

Días	Fracción Remanente
0 ^a	1
1	0,917
2	0,841
3	0,772
4	0,708
5	0,649
6	0,595
7	0,546
8	0,501
9	0,459
10	0,421
11	0,387
12	0,355
13	0,325
14	0,298

^a: Día de Calibración

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Medicamentos que reducen la absorción de catecolaminas o agotan las reservas

Según el mecanismo de acción del iobenguano, los fármacos que reducen la captación de catecolaminas o que agotan las reservas de catecolaminas pueden interferir con la captación de iobenguano en las células y, por lo tanto, interferir con los cálculos de dosimetría o la eficacia de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. Estos medicamentos no se permitieron en ensayos clínicos que evaluaran la seguridad y eficacia de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. Suspender los medicamentos que reducen la captación de catecolaminas o agotan las reservas de catecolaminas, como los que se enumeran a continuación, durante al menos 5 vidas medias antes de la administración de la dosimetría o una dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. No administrar estos medicamentos hasta al menos 7 días después de cada dosis de 131 I-mIBG ULTRA - TERA.

- Estimulantes del SNC o anfetaminas (por ejemplo, cocaína, metilfenidato, dextroanfetamina)
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (por ejemplo, fentermina)
- Inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina (por ejemplo, tramadol)
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (por ejemplo, linezolid)
- Fármacos reductores de monoaminas centrales (por ejemplo, reserpina)

- Fármacos bloqueadores beta adrenérgicos no seleccionados (p. Ej., Labetalol)
- Agonistas alfa o agonistas alfa / beta (por ejemplo, pseudoefedrina, fenilefrina, efedrina, fenilpropanolamina, nafazolina)
- Antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de noradrenalina (por ejemplo, amitriptilina, bupropión, duloxetina, mirtazapina, venlafaxina)
- Productos botánicos que pueden inhibir la recaptación de norepinefrina, serotonina o dopamina (por ejemplo, efedra, hierba de San Juan, yohimbina)

CONTRAINDICACIONES

La solución inyectable no debe administrarse a pacientes que presenten hipersensibilidad a los componentes de este producto.

EFFECTOS INDESEABLES

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otras partes del prospecto:

- Mielodepresión.
- Síndrome mielodisplásico secundario, leucemia y otras neoplasias malignas.
- Hipotiroidismo.
- Elevaciones de la presión arterial.
- Toxicidad renal.
- Neumonitis.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de Advertencias y precauciones reflejan la exposición a 131 I-mIBG ULTRA - TERA en 88 pacientes con feocromocitoma o paraganglioma (PPGL), localmente avanzado o metastásico, recurrente o irreseccable positivo en la exploración con iobenguano que recibieron una dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA en uno de dos estudios clínicos (IB12 o IB12B). Las advertencias y precauciones también incluyen datos de 11 pacientes inscritos en un programa de acceso ampliado para el estudio IB12B.

Los datos de seguridad, a continuación, se evaluaron en dos estudios en pacientes con PPGL recurrente o irreseccable, localmente avanzado o metastásico. El estudio IB12 fue un estudio de búsqueda de dosis de un solo brazo, multicéntrico y abierto en pacientes adultos con PPGL maligno o recurrente. El estudio consistió en una fase de eficacia de 12 meses con un

seguimiento de 1 año. Veintiún pacientes recibieron una dosis dosimétrica (~ 5 mCi), seguida de una dosis terapéutica (~ 500 mCi) de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. El estudio IB12B fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo en 68 pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más con PPGL recurrente o irresecable, localmente avanzado o metastásico.

Pacientes con evidencia de disfunción hepática (aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa \geq 2,5 veces el límite superior del valor normal o bilirrubina total $>$ 1,5 veces el límite superior del valor normal), antecedentes de enfermedad hepática (incluyendo hepatitis y abuso crónico de alcohol) o insuficiencia renal grave (depuración de creatinina $<$ 30 ml / min). También se excluyeron los pacientes que habían recibido radiación de haz externo en más del 25% de la médula ósea, que habían recibido radioterapia de cuerpo entero o que habían recibido cualquier radioterapia sistémica que produjera mielosupresión dentro de los 3 meses posteriores al ingreso al estudio. Los datos de seguridad que se describen a continuación se basan en datos de seguridad combinados de los estudios IB12 e IB12B. Un total de 88 pacientes recibieron al menos una dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA y 50 pacientes recibieron dos dosis terapéuticas (un paciente recibió tratamiento en ambos estudios).

Las reacciones adversas de los estudios IB12 e IB12B se presentan en la Tabla 5. Las reacciones adversas graves más frecuentes (Grado 3-4) fueron linfopenia (78%), neutropenia (59%), trombocitopenia (50%), fatiga (26%), anemia (24%), aumento del índice internacional normalizado (18%), náuseas (16%), mareos (13%), hipertensión (11%) y vómitos (10%). El doce por ciento de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas (trombocitopenia, anemia, linfopenia, náuseas y vómitos, múltiples reacciones adversas hematológicas).

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron en \geq 10% de los pacientes con PPGL que recibieron dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA en los estudios IB12B e IB12

Reacción Adversa	Todos los grados ^a (%)	Grados ^a 3-4 (%)
Hematológico ^b		
Linfopenia	96	78
Anemia	93	24
Trombocitopenia	91	50
Neutropenia	84	59
Gastrointestinal		
Nausea	78	16
Vómitos ^c	58	10
Boca seca	48	2
Sialoadenitis ^d	39	1
Diarrea	25	3
Dolor Abdominal ^e	23	6
Estreñimiento	19	7
Dolor orofaríngeo	14	0
Dispepsia	10	0
General		
Fatiga ^f	71	26

Pirexia	14	2
Dolor en la zona de inyección	10	0
Hiperhidrosis	10	0
Alopecia	10	0
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^g	16	2
Infección del tracto urinario	11	1
Investigaciones ^b		
Aumento del índice internacional normalizado ^h	85	18
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	53	5
Aumento de aspartato aminotransferasa	50	2
Aumento de alanina aminotransferasa	43	2
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	30	5
Deshidratación	16	4
Peso disminuido	16	1
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	17	2
Dolor de una extremidad	15	0
Sistema nervioso		
Mareos ⁱ	34	13
Dolor de cabeza	32	6
Disgeusia ^j	24	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	18	0
Disnea	18	7
Vascular		
Hipotensión	24	4
Hipertensión ^k	20	11
Taquicardia	10	3

^a NCI CTCAE versión 3.0

^b Basado en información de laboratorio

^c Incluye vómitos y arcadas

^d Incluye sialoadenitis, dolor de las glándulas salivales y agrandamiento de las glándulas salivales

^e Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

^f Incluye fatiga, astenia

^g Incluye infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, rinorrea, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis.

^h Solo evaluado en el estudio IB12B (N = 68).

ⁱ Incluye mareos y mareos posturales.

^j Incluye disgeusia, hipogeusia y ageusia.

^k Incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

Se observaron las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas en <10% de los pacientes tratados con 131 I-mIBG ULTRA - TERA:

Cardíacos: palpitaciones (9%), síncope y presíncope (8%)

Endocrino: TSH disminuida (5%), hipotiroidismo (3%)

Gastrointestinal: disfagia (7%), distensión abdominal (6%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (6%), estomatitis (3%)

General: insomnio (9%), escalofríos (8%), dolor de pecho (6%)

Infecciones: infección por candida (6%)

Exploraciones complementarias: tiempo de protrombina prolongado (9%)

Tejido musculo esquelético y conectivo: artralgia (8%), dolor de cuello (8%), dolor de mandíbula (7%), espasmos musculares (6%)

Trastornos renales y urinarios: proteinuria (9%), insuficiencia renal (7%),

Respiratorio: epistaxis (9%), congestión nasal (7%), embolia pulmonar (3%)

Piel y tejido subcutáneo: piel seca (8%), erupción cutánea (8%), petequias (7%)

Vascular: hipotensión ortostática (9%)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO, ADMINISTRACIÓN Y POSTERIOR ELIMINACIÓN

¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA es un radiofármaco. Manipular con las medidas de seguridad adecuadas para minimizar la exposición a la radiación. Utilizar guantes impermeables y protección contra radiación eficaz cuando manipule ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA. Los radiofármacos, incluido ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA, deben ser utilizados por o bajo el control de médicos que estén calificados por capacitación y experiencia específicas en el uso y manejo seguro de radiofármacos.

Verificar el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA.

Riesgo de exposición a la radiación

¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA contribuye a la exposición general a la radiación a largo plazo de un paciente. La exposición a la radiación acumulada a largo plazo se asocia con un mayor riesgo de cáncer. Estos riesgos de radiación asociados con el uso de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA son mayores en pacientes pediátricos que en adultos.

Minimizar la exposición a la radiación de los pacientes, el personal médico y los contactos domésticos durante y después del tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA de acuerdo con las buenas prácticas institucionales de seguridad radiológica y los procedimientos de manejo del paciente.

Mielodepresión

Durante el tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA se produjo mielosupresión grave y prolongada. Entre los 88 pacientes que recibieron una dosis terapéutica de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA, el 33% experimentó trombocitopenia de grado 4, el 16% experimentó neutropenia de grado 4 y el 7% experimentó anemia de grado 4. El cinco por ciento de los pacientes experimentó neutropenia febril. En el estudio IB12B después de la primera dosis terapéutica, los pacientes que experimentaron neutropenia de grado 4 alcanzaron el punto más bajo de neutrófilos en una mediana de 36 días (27-55 días) y permanecieron en el nadir durante una mediana de 12 días (8-22 días) hasta que se recuperaron a menos mayor o igual a Grado 3. Después de la segunda dosis, los pacientes que experimentaron neutropenia de Grado 4 alcanzaron el punto más bajo en una media de 43 días (38 - 47 días) y permanecieron en el punto más bajo durante una media de 18,5 días (8 - 31 días) hasta la recuperación sea menor o igual que el grado 3.

Controlar el recuento de células sanguíneas semanalmente durante un máximo de 12 semanas o hasta que los niveles vuelvan a la línea de base o al rango normal. Suspender y reducir la dosis de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA según lo recomendado según la gravedad de la citopenia.

Síndrome mielodisplásico secundario, leucemia y otras neoplasias malignas

Se informó síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemias agudas en el 6,8% de los 88 pacientes que recibieron una dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. El tiempo hasta el desarrollo de SMD o leucemia aguda varió de 12 meses a 7 años.

Dos de los 88 pacientes desarrollaron una neoplasia maligna no hematológica. Un paciente desarrolló cáncer de colon a los 18 meses y un paciente desarrolló adenocarcinoma de pulmón a los 27 meses después de la primera dosis terapéutica.

Hipotiroidismo

Se informó hipotiroidismo en el 3,4% de los 88 pacientes que recibieron una dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA. El tiempo hasta el empeoramiento del hipotiroidismo fue de 4 meses en un paciente y el tiempo hasta el desarrollo del hipotiroidismo fue de menos de un mes en un paciente y de 18 meses en otro. Iniciar el tratamiento con medicamentos bloqueadores de la tiroides al menos 1 día antes y continuando durante 10 días después de cada dosis de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para reducir el riesgo de hipotiroidismo o neoplasia tiroidea. Evaluar la evidencia clínica de hipotiroidismo y medir los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) antes de iniciar el tratamiento con 131 I-mIBG ULTRA - TERA y anualmente a partir de entonces.

Elevaciones de la presión arterial

El once por ciento de los 88 pacientes que recibieron una dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA experimentaron un empeoramiento de la hipertensión preexistente definida como un aumento de la presión arterial sistólica a ≥ 160 mmHg con un aumento de 20 mmHg o un aumento en la presión arterial diastólica a ≥ 100 mmHg con un aumento de 10 mmHg. Todos los cambios en la presión arterial ocurrieron dentro de las primeras 24 horas posteriores a la infusión. Controlar la presión arterial con frecuencia durante las primeras 24 horas después de cada dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA.

Toxicidad renal

De los 88 pacientes que recibieron una dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA, el 7% desarrolló insuficiencia renal o lesión renal aguda y el 22% demostró una disminución clínicamente significativa en la tasa de filtración glomerular (TFG) medida a los 6 o 12 meses. Controlar la función renal durante y después del tratamiento con 131 I-mIBG ULTRA - TERA. Los pacientes con insuficiencia renal basal pueden tener un mayor riesgo de toxicidad; realizar evaluaciones más frecuentes de la función renal en pacientes con insuficiencia leve o moderada. 131 I-mIBG ULTRA - TERA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml / min).

Neumonitis

La neumonitis mortal ocurrió 9 semanas después de una dosis única en un paciente en el programa de acceso ampliado para el Estudio IB12B (n = 11). No se diagnosticó neumonitis entre los 88 pacientes incluidos en el Estudio IB12 o IB12B. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis y tratarlos adecuadamente.

Toxicidad embriofetal

Por su mecanismo de acción, ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA puede causar daño fetal. No hay datos disponibles sobre el uso de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales con iobenguano I 131 para evaluar su efecto sobre la reproducción femenina y el desarrollo embriofetal; sin embargo, todos los radiofármacos, incluido ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA, tienen el potencial de causar daño fetal.

Verificar el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA.

Informar a las mujeres y los hombres con potencial reproductivo sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA y durante 7 meses después de la dosis final. Aconsejar a los hombres con parejas femeninas en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 4 meses después de la dosis final.

Riesgo de infertilidad

La exposición a la radiación asociada con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA puede causar infertilidad en hombres y mujeres. La dosis acumulativa recomendada de 37 GBq de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA da como resultado una dosis de radiación absorbida en los testículos y los ovarios dentro del rango en el que se puede esperar una infertilidad temporal o permanente después de la radioterapia de haz externo.

La inyección de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA, que contiene 555 MBq / ml (15 mCi / ml) de I-131 (como iobenguano I 131) y 0,006 mg / ml de iobenguano, es una solución estéril, transparente, de incolora a amarillo pálido para uso endovenoso suministrada en un envase incoloro. ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA se presenta en frasco ampolla de vidrio tipo I (22,5 ml):

12488 MBq (337,5 mCi) de iobenguano I 131 en el momento de la calibración.

El vial del producto está en un recipiente protegido con plomo.

La vida útil es de 48 horas a partir de la hora de calibración.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

Según su mecanismo de acción, ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA puede causar daño fetal. No hay datos disponibles sobre el uso de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales con iobengüano I ¹³¹ para evaluar su efecto sobre la reproducción femenina y el desarrollo embriofetal; sin embargo, todos los radiofármacos, incluido ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA, tienen el potencial de causar daño fetal. Avisar a las mujeres embarazadas del riesgo para el feto.

En la población general el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de iobengüano I ¹³¹ en la leche materna o sus efectos sobre el lactante o la producción de leche. No se realizaron estudios de lactancia en animales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves en los bebés amamantados, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA y durante 80 días después de la dosis final.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA.

Anticoncepción

¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Mujeres

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA y durante los 7 meses siguientes a la dosis final de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA.

Hombres

Con base en su mecanismo de acción, aconsejar a los hombres con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA y durante los 4 meses posteriores a la dosis final de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA.

Esterilidad

La dosis acumulativa recomendada de 37 GBq de ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA da como resultado una dosis de radiación absorbida en los testículos y los ovarios dentro del rango en el que se puede esperar una infertilidad temporal o permanente después de la radioterapia de haz externo.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de 131 I-mIBG ULTRA - TERA en pacientes de 12 años o más con feocromocitoma y paraganglioma (PPGL) no resecables y con iobenguano positivo, localmente avanzado o metastásico que requieren tratamiento antineoplásico sistémico. El uso de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para esta indicación está respaldado por la evidencia de un estudio adecuado y bien controlado en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más.

Los riesgos de radiación asociados con 131 I-mIBG ULTRA - TERA son mayores en pacientes pediátricos que en pacientes adultos debido a mayores dosis de radiación absorbida y mayor esperanza de vida. Asegurar que el beneficio terapéutico de 131 I-mIBG ULTRA - TERA supere estos mayores riesgos antes de la administración en pacientes pediátricos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de 131 I-mIBG ULTRA - TERA en pacientes pediátricos menores de 12 años con PPGL no resecables y con gammagrafía con iobenguano positivo, localmente avanzado o metastásico que requieren tratamiento anticanceroso sistémico.

Uso geriátrico

De los pacientes inscritos en todos los estudios clínicos de 131 I-mIBG ULTRA - TERA, el 17% tenía 65 años o más y el 1% tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de 131 I-mIBG ULTRA - TERA no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

La dosis de radiación para pacientes con insuficiencia renal puede incrementarse debido a la eliminación retardada del fármaco. Ajustar la dosis terapéutica en función de las estimaciones de exposición a la radiación de la evaluación dosimétrica. No se ha estudiado la seguridad de 131 I-mIBG ULTRA - TERA en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml / min) o enfermedad renal en etapa terminal.

INDICACIONES AL PACIENTE

Hidratación

Aconsejar a los pacientes que beban al menos 2 litros de líquido un día antes y durante una semana después de cada dosis de 131 I-mIBG ULTRA - TERA para minimizar la irradiación de la vejiga.

Riesgos de radiación

Aconsejar a los pacientes que minimicen la exposición a la radiación de los contactos domésticos de acuerdo con las buenas prácticas institucionales de seguridad radiológica y los procedimientos de manejo del paciente.

Mielosupresión

Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico por cualquier signo o síntoma de neutropenia, trombocitopenia o anemia.

Síndrome mielodisplásico secundario, leucemia y otras neoplasias malignas

Informar a los pacientes sobre la posibilidad de cánceres secundarios, incluido el síndrome mielodisplásico, la leucemia aguda y otras neoplasias malignas.

Hipotiroidismo

Aconsejar a los pacientes que tomen los agentes bloqueadores de la tiroides según lo prescrito. Informar a los pacientes sobre la necesidad de un control de por vida para el hipotiroidismo.

Elevaciones de la presión arterial

Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico para detectar signos o síntomas que pueden ocurrir después de la liberación de catecolaminas hormonales tumorales y posible riesgo de aumento de la presión arterial durante o 24 horas después de cada dosis terapéutica de 131 I-mIBG ULTRA - TERA.

Neumonitis

Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico para detectar signos o síntomas de neumonitis.

Interacciones con la drogas

Informar a los pacientes que algunos medicamentos interactúan con 131 I-mIBG ULTRA - TERA e indicar que se comuniquen con su médico antes de comenzar a tomar medicamentos de venta libre o suplementos dietarios.

Toxicidad embriofetal

Informar a las mujeres embarazadas y a los hombres y mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres que informen a su médico sobre un embarazo conocido o sospechado.

Aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con 131 I-mIBG ULTRA - TERA y durante 7 meses después de la dosis final.

Aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con 131 I-mIBG ULTRA - TERA y durante 4 meses después de la dosis final.

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con 131 I-mIBG ULTRA - TERA y durante 80 días después de la dosis final.

Esterilidad

Informar a los pacientes hombres y mujeres que ¹³¹I-mIBG ULTRA - TERA puede afectar la fertilidad.

Conservar en su envase original protegido con el blindaje de plomo, a temperatura ambiente. (Entre 20 y 25°C)

Medicamento autorizado por ANMAT. Certificado N°

LABORATORIOS BACON S.A.I.C

Elaborado en: Uruguay 136, Villa Martelli, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farmacéutica Patricia Zubata. MN: 10.965



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: PROSPECTOS ULTRA TERA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.16 15:44:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.16 15:44:51 -03:00

Buenos Aires, 3 DE JULIO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 4951

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

La Administradora Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó 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: LABORATORIOS IMA SAIC

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: KOLLAGENASE

Nombre Genérico (IFA/s): COLAGENASA/CLORANFENICOL

Concentración: COLAGENASA 0,6 U/G y CLORANFENICOL 0,01 g/g

Forma farmacéutica: POMADA DERMICA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
COLAGENASA 0,6 U
CLORANFENICOL 0,01 g

Excipiente (s)
VASELINA BLANCA 968,2197 mg
VASELINA LIQUIDA 0,0244 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:
COLAGENASA ORIGEN BIOLÓGICO. CLORANFENICOL ORIGEN SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: Tubo de Aluminio con revestimiento interior de epoxi fenólico con boca sellada y tapa blanca con perforador

Presentaciones:

.- Tubo de aluminio conteniendo 15 g, envasado en estuche de cartulina impresa, junto con una espátula plástica por estuche

.- Tubo de aluminio conteniendo 30 g, envasado en estuche de cartulina impresa, junto con una espátula plástica por estuche.

.- Tubo de aluminio conteniendo 50 g, envasado en estuche de cartulina impresa, junto con una espátula plástica por estuche.

.- 10 tubo de aluminio conteniendo de 30 gramos en estuche de cartulina impresa. Envase hospitalario

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: Cerrar el tubo inmediatamente después de su uso.

Vía/s de administración: DERMICA

Indicaciones: Kollagenase está indicado para la limpieza enzimática de heridas, independientemente de su origen y localización. Ulceraciones y necrosis (ejemplo úlcera varicosa, úlcera por decúbito, gangrena en las extremidades especialmente gangrena diabética, congelaciones,

quemaduras). Heridas de evolución tórpida (heridas quirúrgicas, por irradiación con rayos X, accidentes, antes de trasplantes cutáneos).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL ELABORADOR DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO COLAGENASA, ELABORADOR DEL PRODUCTO TERMINADO.

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CRISTALIA PRODUCTOS QUIMICOS FARMACEUTICOS LTDA.	Rodovia Itapira-Lindóia, Km. 14	Sao Paulo	República Federativa de Brasil

3.2 NOMBRE Y DIRECCION DEL ELABORADOR DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO CLORANFENICOL

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
NORTHEAST PHARMACEUTICAL GROUP CO.LTD.	No.8, Kunminghu Street, Economic Technology Development District	Shenyang	República Popular de China

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2002-000555-22-1



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090

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 5219

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.08 11:56:14 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.08 11:56:14 -03:00