

DOLOSAM

D.C.I. Samario Sm 153 Lexidronam (¹⁵³Sm-Lexidronam)

FORMA FARMACEUTICA: Solución inyectable E.V.

DESCRIPCIÓN

DOLOSAM es un agente terapéutico constituido por el radioisótopo Samario (¹⁵³Sm) y el quelante etilendiaminotetrametileno difosfonico (EDTMP), en una solución inyectable, isotónica, clara ligeramente ámbar y aprógena. El radioisótopo samario 153 emite partículas beta con energía promedio de 233 KeV y una energía máxima de 810 KeV además de un fotón gamma de 103 KeV, su vida media física es de 46,3 horas (1,93 días), obteniéndose a partir de la irradiación neutrónica del óxido de samario 152 (¹⁵²Sm₂O₃) enriquecido isotópicamente.

COMPOSICIÓN

¹⁵³Sm Etilendiaminotetrametileno difosfonico
(¹⁵³Sm EDTMP)..... MBq (mCi)
Tampón fosfato pH 7,0 – 8,5 mL
Nota: La solución tiene una concentración en MBq/mL (o mCi/mL) de acuerdo a la prescripción médica.

INDICACIONES

El Dolosam esta indicado para el alivio del dolor en pacientes con lesiones metastásicas osteoblásticas, confirmadas por imágenes de gammagrafía ósea.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

No se conoce el mecanismo de acción del ¹⁵³Sm EDTMP en el alivio del dolor metastásico óseo.

La unión a las proteínas plasmáticas en humanos no ha sido estudiada, pero estudios en perros, ratas y bovinos han demostrado que menos del 0.5% del ¹⁵³Sm EDTMP se une a las proteínas plasmáticas.

Captación Ósea: El ¹⁵³Sm EDTMP tiene afinidad por el tejido óseo, concentrándose en las áreas de formación ósea en asociación con la hidroxipatita y en mayor concentración en lesiones osteoblásticas, que en el hueso normal en una proporción aproximada de 5:1.

A mayor número de lesiones metastásicas en el esqueleto es mayor la captación del ¹⁵³Sm EDTMP. No se ha estudiado la relación entre la captación ósea y el tamaño de las lesiones metastásicas, habiéndose reportado un estudio donde la captación de la radiactividad total en el esqueleto fue del 65,5% ± 15,5 % de la dosis inyectada en 453 pacientes con lesiones metastásicas originadas por una variedad de carcinomas primarios.

En un estudio para determinar el porcentaje de captación ósea de la dosis inyectada (% D.I.) en 22 pacientes con diferente número de metástasis, determinó que en un paciente con 5 lesiones metastásicas el % D.I. fue de 56 %, mientras que en un paciente con 52 lesiones el % D.I. fue de 76,7 %. Si el número de lesiones metastásicas son iguales, no se observa variación en el % D.I. captado por el hueso, luego de la administración de ¹⁵³Sm EDTMP en un rango de 0,1 a 3 mCi/kg.

Metabolismo: No se han detectado productos metabólicos del ¹⁵³Sm EDTMP en humanos. El complejo formado por el samario y el EDTMP se excreta intacto.

Eliminación: Para los cálculos del % D.I. la radiactividad detectada en el cuerpo entero, orina y sangre se ajusta por decaimiento radiactivo.

La depuración renal de la actividad a través de la orina se expresa como la actividad excretada acumulada y la retención en el cuerpo entero corresponde al recíproco de esta actividad.

En un estudio con 19 personas se reportó que durante los primeros 30 minutos la radiactividad en sangre disminuyó a 15% (± 8%) de la dosis inyectada, con una vida media de 5,5 min. (±1,1min). Después de los 30 min., la depuración sanguínea es mas lenta, con un t ½ de 65,4 min (± 9,6 min), y durante las

primeras 6 horas, se excreta el 34,5% (± 15,5%) de la dosis administrada, permaneciendo en sangre menos del 1% de la dosis inyectada a las 5 horas de la inyección.

A mayor número de lesiones metastásicas es menor la radiactividad excretada.

Farmacodinamia: Las partículas beta del ¹⁵³Sm-EDTMP viajan en promedio 3,1 mm en tejido blando y 17 mm en hueso. En evaluaciones clínicas de 78 pacientes con lesiones metastásicas óseas en sitios específicos, la presencia o ausencia de captación de ¹⁵³Sm-EDTMP es similar a la del ^{99m}Tc-difosfonato. No se ha estudiado si la cantidad de captación del ¹⁵³Sm-Lexidronam varia con el tamaño de la lesión o a la presencia de componentes osteolíticos. No es conocido el beneficio clínico del uso de ¹⁵³Sm-Lexidronam en pacientes con lesiones osteolíticas. No se ha estudiado la relación entre los diferentes tipos de células tumorales y su respuesta clínica.

CONTRAINDICACIONES

Dolosam se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida al EDTMP o a compuestos fosfonatos similares.

ADVERTENCIAS

El ¹⁵³Sm-EDTMP causa supresión de la médula ósea. En estudios clínicos, el recuento de glóbulos blancos y plaquetas disminuyeron a un nivel de aproximadamente 40% a 50% del nivel promedio obtenida de 123 (95%) pacientes dentro de la tercer a quinta semana después del uso de ¹⁵³Sm-EDTMP y con tendencia a regresar a los niveles del pretratamiento a las 8 semanas.

Antes de administrar el ¹⁵³Sm-EDTMP al paciente, se debe considerar el estado del estado clínico, hematológico y la historia de respuesta de la médula ósea a los tratamientos con agentes mielotóxicos. La coagulación intravascular diseminada (CID) puede ser asociada a metástasis prostática y otros tipos de cánceres, se debe tener precaución al tratar pacientes con cánceres cuyos recuentos plaquetarios estén disminuidos o en quienes otras pruebas clínicas o de laboratorio sugieren la ocurrencia de CID. Debido a que se desconoce los efectos potenciales sobre la médula ósea del ¹⁵³Sm-EDTMP sumados a quimioterapia o radioterapia estas no se deben dar concurrentemente, a menos que los beneficios clínicos superen los riesgos. No se recomienda el uso del ¹⁵³Sm-EDTMP en pacientes con evidencias de compromiso de las reservas de médula ósea ocasionadas por terapias previas o por el desarrollo de enfermedades, a menos que los beneficios potenciales del tratamiento superen los riesgos. Se deben realizar recuentos sanguíneos semanalmente por lo menos hasta las ocho semanas o hasta la recuperación de la función adecuada de la médula ósea. Como otros medicamentos radiofarmacéuticos y a pesar de no haberse realizado estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas o en animales, el ¹⁵³Sm-EDTMP puede causar daño fetal, debiendo informarse al paciente de este potencial riesgo fetal.

Las mujeres en edad de procrear deben mostrar una prueba negativa de embarazo y evitar embarazarse inmediatamente después de recibir el medicamento. Pacientes hombres y mujeres deben usar un método eficaz de anticoncepción después de la administración después de ¹⁵³Sm-EDTMP.

PRECAUCIONES

Se recomienda la hidratación del paciente para promover la excreción urinaria del ¹⁵³Sm-EDTMP. En pacientes con historia de deficiencia cardiaca congestiva o de insuficiencia renal la administración del DOLOSAM debe realizarse con apropiado monitoreo considerándose tratamientos adicionales de soporte. Se debe usar con cautela en pacientes con reservas de médula ósea comprometidas.

Los agentes radiofarmacéuticos deben ser usados sólo por médicos calificados, entrenados y con experiencia en el uso y manejo seguro de radioisótopos y licenciados por la agencia gubernamental correspondiente. El DOLOSAM como otras drogas radiactivas debe manejarse con cuidado tomándose medidas de seguridad apropiadas para minimizar la exposición a la radiación del personal clínico y del entorno del paciente.

El paciente debe ingerir o administrársele endovenosamente un mínimo de 500 mL (2 tazas) de fluido antes de la inyección debiendo miccionar tantas veces como sea posible para minimizar el riesgo de irradiación a la vejiga después de la administración del radiofármaco.

INFORMACIÓN GENERAL

La diferencia en el origen de las lesiones metastásicas no afecta la farmacocinética del ¹⁵³Sm-EDTMP, el porcentaje de radiactividad excretada acumulada en orina o el porcentaje de la retenida en el esqueleto.

La farmacocinética del ¹⁵³Sm-EDTMP no cambia con la edad, como se comprobó por comparación de los valores de personas en el rango de edad de 22 a 64 y de 65 a 86 años.

Las imágenes gammagráficas obtenidas con ¹⁵²Sm-EDTMP en 5 pacientes con enfermedad metastásica ósea no revelaron acumulación de actividad en el hígado o el intestino; esto sugiere que no hay excreción hepatobiliar.

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se ha estudiado la toxicidad potencial aditiva del ¹⁵³Sm-EDTMP sobre la médula ósea por el uso concurrente con quimioterapia o radiación externa. Por lo que no debe administrarse a menos que el beneficio supere los riesgos o hasta que exista una adecuada recuperación de la médula.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

Se debe advertir a los pacientes que después de la administración del radiofármaco la radiactividad del ¹⁵²Sm-EDTMP estará presente en la orina excretada, especialmente durante las 12 horas siguientes.

Algunos pacientes han reportado un aumento transitorio del dolor óseo después de la inyección Normalmente es leve, autolimitado y ocurre dentro de las 72 horas después de la inyección. Estas reacciones generalmente responden a los analgésicos.

Los pacientes que responden al tratamiento empiezan a notar el alivio del dolor una semana después de la administración del radiofármaco, percibiendo el máximo alivio, entre la tercera o cuarta semana. Se recomienda disminuir la administración de analgésicos a los pacientes que experimentan reducción del dolor. Debido a que puede ocurrir supresión de la médula ósea a las 2 semanas después de la administración de ¹⁵³Sm-EDTMP se debe monitorear los recuentos sanguíneos semanalmente durante 8 semanas por lo menos o hasta la recuperación adecuada de la función de la médula ósea.

Carcinogénesis: No es probable la ocurrencia de carcinogénesis en humanos ocasionado por el EDTMP. Se reportaron osteosarcomas en un estudio de 2 años de toxicidad/carcinogenicidad de EDTMP administrado por intubación gástrica a ratas Sprague-Dawley, en ratas machos a una dosis de 50 mg/kg/día y en ratas hembras a una dosis de 150 mg/kg/día (la dosis se aumentó a 333 mg/g/día el día 329 del tratamiento). No se reportaron osteosarcomas en un estudio dietético crónico publicado de EDTMP de 130 semanas, en ratas FISH344, a dosis dietéticas de hasta 100 mg/kg/día. Sin embargo, al término del estudio en ratas hembras FISH344, se asoció esa dosis a un incremento en la proporción estadísticamente significativa de adenomas de las células del islote pancreático y carcinomas.

No se conoce si DOLOSAM se excreta en la leche materna. Se recomienda sustituir la leche materna por una fórmula alimentaria para prevenir potenciales efectos adversos en el lactante.

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes menores de 16 años.

EFFECTOS ADVERSOS

En estudios controlados, el 7% de los pacientes que recibieron 1 mCi/kg de ¹⁵³Sm-Lexidronam (comparado al 6% de pacientes que recibieron el placebo) informaron de un aumento pasajero del dolor de huesos después de la inyección. El dolor reportado es generalmente leve, autolimitado y respondía a los analgésicos. En un estudio adicional sin control clínico, con 200 pacientes que recibieron ¹⁵³Sm-EDTMP los efectos adversos que se reportaron

en un rango mayo o igual que el 1% fueron similares, excepto por 9 pacientes (4,5%) que tuvieron agranulocitosis.

Otros efectos adversos seleccionados que se reportaron en < 1% de los pacientes que recibieron 1 mCi/kg de Quadramet en cualquier ensayo clínico incluyen: alopecia, angina, deficiencia cardiaca congestiva, bradicardia sinusal y vasodilatación.

SOBREDOSIS

No se han reportado sobredosis con ¹⁵³Sm-EDTMP. Las complicaciones que probablemente se podrían presentar son supresión de la médula ósea por la radiactividad del ¹⁵³Sm, o hipocalcemia y arritmias cardiacas por el EDTMP.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Dolosam es 1 mCi/kg, administrado endovenosamente durante un periodo de más de un minuto a través de un catéter seguido de la administración de una solución salina. No se han realizado estudios de ajuste de dosificación para pacientes con pesos extremos. Sin embargo se recomienda tener precaución en el ajuste de dosis para pacientes muy delgados o muy obesos.

La dosis de DOLOSAM debe calibrarse en un calibrador de radiactividad apropiado, antes de su administración.

El paciente debe permanecer hospitalizado hasta que el nivel de radiactividad disminuya a valores radiológicos seguros.

Antes de administrar la inyección, debe ser llevada a temperatura ambiente e inspeccionarse visualmente en búsqueda de partículas extrañas y coloramiento, siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan. La solución no debe usarse después de 8 horas de llevarse a temperatura ambiente o si está opalescente o si contiene partículas extrañas.

DOLOSAM no debe diluirse ni mezclarse con otras soluciones antes de su administración.

La dosis de radiación absorbida estimada por la administración endovenosa de una inyección de ¹⁵³Sm-EDTMP en un paciente adulto de 70 kg se muestra en la siguiente tabla.

DOSIS DE RADIACIÓN ABSORBIDA

ADULTO de 70 kilogramos		
Órgano designado	Rad/mCi	MGy/MBq
Superficies del hueso	25,0	6,76
Médula roja	5,70	1,54
Pared de la vejiga urinaria	3,60	0,97
Riñones	0,065	0,018
Cuerpo entero	0,040	0,011
Baje grande intestino	0,037	0,010
Ovarios	0,032	0,0086
Músculo	0,028	0,0076
Pequeño intestino	0,023	0,0062
Superior Grande Intestino	0,020	0,0054
Testículos	0,020	0,0054
Hígado	0,019	0,0051
Bazo	0,018	0,0049
Estómago	0,015	0,0041

Las estimaciones dosimétricas se basaron en estudios de biodistribución clínicas usando métodos desarrollados para los cálculos de dosis de radiación de la Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Commitee of the Society of Nuclear Medicine.

La exposición a la radiación se establece en un intervalo de vaciamiento urinario de 4,8 horas. La dosis de radiación que se estima para hueso y médula asume que la radiactividad se deposita en las superficies del hueso, como se mostró en autorradiogramas de biopsia de muestras de hueso en 7 pacientes que recibieron ¹⁵³Sm-EDTMP. La rápida depuración del complejo permite que a pesar que las emisiones de fotones de baja energía y betas (β-máximos de 810 KeV), del ¹⁵³Sm son abundantes, la resultante de la dosis de radiación es baja a las partes del cuerpo donde el completo no se localiza.

Cuando hay lesiones osteoblásticas, la localización del radiofármaco aumenta significativamente en las lesiones, comparado con los huesos sanos y otros órganos.

PRESENTACIÓN

Unidosis contenido en vial de vidrio embalado en blindaje de plomo.

ALMACENAMIENTO

Almacenar refrigerado. Antes de su administración llevar la solución a temperatura ambiente.

El producto expira a las 96 horas después de la hora de calibración especificada en la etiqueta.



INSTITUTO PERUANO DE ENERGÍA NUCLEAR
PLANTA DE PRODUCCIÓN DE RADIOISÓTOPOS
Av. José Saco s/n Km. 13 Carretera a Huarangal - Carabaylo.
Lima - Perú.
Telef./Fax – 548-4801
Email: radioisotopos@ipen.gob.pe

MCE/JRT OCT01