



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 11110

BUENOS AIRES, 16 DIC. 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-952-12-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que por las características que presenta el medicamento a ser inscripto, corresponde a una preparación radiofarmacéutica destinada al diagnóstico por imágenes, encuadrando la solicitud dentro de lo previsto en la Resolución (ex M.S. y A.S.) N° 102/98 y la Disposición ANMAT N° 2009/07.

Que a fojas 541 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación realizado por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y a fojas 566/569 obra el

JAM
PER
LV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 11110

informe de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, mediante los cuales se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización de la preparación radiofarmacéutica para la indicación solicitada.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la preparación radiofarmacéutica en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos e instrucciones de uso correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la preparación radiofarmacéutica solicitada.

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

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

JDM
Red
LV



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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase a la firma TECNONUCLEAR S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la preparación radiofarmaceutica de nombre comercial 18F-FLT y nombre genérico 3'-deoxi-[¹⁸F]- fluorotimidina, la que de acuerdo a lo solicitado será elaborada en la República Argentina por TECNONUCLEAR S.A. con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulos, de instrucciones de uso y la guía para los profesionales que obran en los documentos denominados Proyectos de rótulos, e Instrucciones de uso y Guía para los profesionales obrantes a fojas 462 a 463 para rótulos, fojas 464 a 467 para instrucciones de uso y fojas 468 a 475 para Guía para los profesionales, desglosándose los de fojas 462 a 463 para rótulos y 464 a 467 para instrucciones de uso.

ARTICULO 3º: En los rótulos e instrucciones de uso autorizados deberá figurar la leyenda: "MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

JMM
PCR
LV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 11110

CERTIFICADO N° "VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: La vigencia del certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTICULO 5º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entrada notifíquese al interesado haciendo entrega de la copia autenticada de la presente disposición y proyectos de rótulos e instrucciones de uso aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-952-12-1

DISPOSICIÓN N° 11110

JW Nel

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.



**MONOGRAFIA CORRESPONDIENTE AL PRODUCTO DE DIAGNOSTICO
DE USO "in vivo" Y DE ADMINISTRACION INTRAVENOSA (i.v)
"18F-FLT"**

3.- Proyecto de rótulos externos

- **Nombre del producto:** ^{18}F -FLT - Solución de 3'-deoxi- ^{18}F -fluorotimidina
- **Clasificación ATC:** V09IX07
- **Uso a que esta destinado:** La ^{18}F -FLT está destinada a la adquisición de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones para evaluar los procesos de proliferación tumoral permitiendo estadificar el tumor así como sus metástasis.
- **Composición cuali-cuantitativa:**
Principio activo: fluoro- ^{18}F -L-timidina.
Actividad: 9.99-10.73 GBq (270-290 mCi) tiempo de calibración
Vehículo: agua calidad inyectable
Cantidad: lo necesario para 10 ml
- **Forma farmacéutica y vía de administración:** solución radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de administración vía intravenosa (i.v).
- **Contenido del envase:** a MBq (... a ... mCi) de solución de administración vía intravenosa (i.v) radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas.
- **Dosis:** debe considerarse el peso del paciente, según se indica en el manual de instrucciones, así como la hora de calibración.
- **Condiciones de conservación y almacenamiento:** el vial se encuentra dentro de un blindaje de plomo del espesor adecuado; todo el sistema se encuentra a temperatura ambiente.
- **Fecha de vencimiento:**
- **Número de lote:**
- **Actividad a la expedición:**
- **Fecha y hora de expedición:**
- **Fecha y hora de precalibración:**
- **Número de lote:**
- **Vencimiento:**
- **Nombre y domicilio del elaborador:** Tecnonuclear s.a./Ruta 9, Km 52,5-Escobar (B1625XAF)-Provincia de Buenos Aires-República Argentina.
- **Dirección Técnica:** Fca. Vilma Roxana Ceraso (m.p. 10.050).
- **Autorizado por ANMAT según certificado N°:**
- **Leyenda:** venta exclusiva en unidades de medicina nuclear.
- **Advertencia:** Los radiofármacos deben ser usados por el profesional responsable ante la Autoridad Regulatoria Nuclear en el manipuleo de material radiactivo.
- **Logotipo de material radiactivo:**

CP

[Signature]

TECNONUCLEAR S.A.
Farm. Vilma R. Ceraso
MAT 10.050
DIRECTOR TÉCNICO



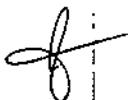


**MONOGRAFIA CORRESPONDIENTE AL PRODUCTO DE DIAGNOSTICO
DE USO "in vivo" Y DE ADMINISTRACION INTRAVENOSA (i.v)
"18F-FLT"**

4.- Proyecto de rótulos internos

- **Nombre del producto:** ^{18}F -FL - Solución de 3'-deoxi- ^{18}F -fluorotimidina
- **Uso a que esta destinado:** La ^{18}F -FLT está destinada a la adquisición de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones para evaluar los procesos de proliferación tumoral permitiendo estadificar el tumor así como sus metástasis.
- **Contenido del envase:** a MBq (... a ... mCi) de solución de administración vía intravenosa (i.v) radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas..
- **Fecha de vencimiento:**
- **Número de lote:**
- **Actividad a la expedición:**
- **Fecha y hora de expedición:**
- **Fecha y hora de precalibración:**
- **Número de lote:**
- **Vencimiento:**
- **Nombre y domicilio del elaborador:** Tecnonuclear s.a./Ruta 9, Km 52,5-Escobar (B1625XAF)-Provincia de Buenos Aires-República Argentina.
- **Logotipo de material radiactivo:**

02


TECNONUCLEAR S.A.
Farm. Viltma R. Ceraso
MAT 10.050
DIRECTOR TECNICO



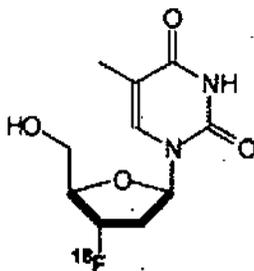
11110
TECNONUCLEAR



MANUAL DE INSTRUCCIONES DE USO

1.- Nombre comercial del producto: ^{18}F -FLT - Solución de 3'-deoxi- ^{18}F -fluorotimidina

2.- Fórmula estructural de la molécula marcada:



3.- **Indicaciones de uso:** obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar los procesos de proliferación tumoral permitiendo estadificar el tumor así como sus metástasis. Se puede utilizar en los siguientes procesos tumorales:

- Astrocitomas de distinto grado.
- Glioblastoma de distinto grado
- Meduloblastoma de distinto grado
- Oligogastrocitoma de distinto grado
- Gangliomas de distinto grado
- Gliomas de distinto grado
- Gliosarcomas de distinto grado
- Cáncer de pulmón
- Carcinoma colorectal
- Melanomas malignos de distinto grado
- Linfomas No-Hodgkin

4.- **Forma de presentación:** solución inyectable vía intravenosa (i.v) radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

5.- **Fórmula cuali-cuantitativa:**

^{18}F -FLT o 3'-deoxi- ^{18}F -fluorotimidina..... 9.99-1073 GBq (270-290 mCi)
vehículo agua calidad inyectable c/n 10 ml

6.- **Forma farmacéutica:** solución inyectable vía intravenosa (i.v) radiactiva estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

7.- **Dosis y vía de administración:** la solución inyectable vía intravenosa (i.v), radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de ^{18}F -FLT. La dosis a administrar a un paciente de 70 kg de peso corporal es de 111-370 MBq (3 a 10 mCi). La concentración de actividad, entendiéndose esto por ^{18}F -FLT por mililitro, es de 1.0-1.1 MBq/ml (27-29.7 mCi/ml)

8.- **Envase primario:** vial de vidrio borosilicato de 10 ml cerrado herméticamente mediante un tapón de goma butilo asegurado con un precinto plástico/metálico.

9.- **Periodo de vida útil de la solución a administrar:** la solución inyectable, de administración vía intravenosa (i.v), radiactiva; estéril y libre de endotoxinas bacterianas de ^{18}F -FLT posee una vida útil de 12 horas después de la hora de calibración.

10.- **Condiciones de conservación de la solución a administrar:** la solución inyectable, vía intravenosa (i.v), radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de ^{18}F -FLT se conserva a temperatura ambiente dentro del vial de marcación el cual se encuentra

TECNONUCLEAR S.A.
Farm. Vilma R. Ceraso
MAT 10.050
COR. TECNICO



protegido por un blindaje de plomo de espesor adecuado antes y después de su administración.

11.- Contraindicaciones: la solución inyectable vía intravenosa (i.v) radiactiva estéril y libre de endotoxinas bacterianas de ^{18}F -FLT no debe ser administrada a pacientes que presenten hipersensibilidad a los productos que componen en agente diagnóstico o bien que se encuentren en tratamiento con azidotimidina (AZT) o cualquier otro agente análogo inhibidor de la síntesis de DNA.

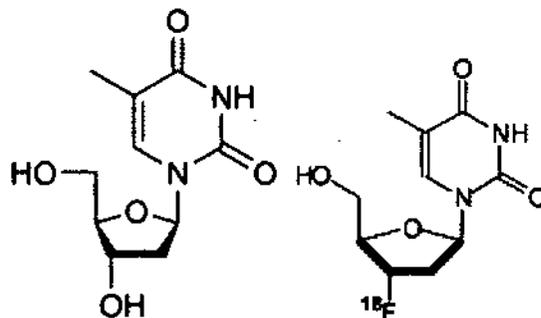
12.- Advertencias y precauciones de uso: la solución inyectable vía intravenosa (i.v) radiactiva estéril y libre de endotoxinas bacterianas de ^{18}F -FLT solo puede ser utilizada:

- por personal altamente calificado y que posean las autorizaciones de la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) cuidando el cumplimiento de las normas de radioprotección.
- si la recepción, dosificación y uso de este producto se realiza en los servicios de medicina nuclear autorizados para tal fin por la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN).
- si los pacientes no son mujeres que estén embarazadas o bien se encuentren realizando tratamientos tendientes a lograrlo; si es así se debe suspender todo tipo de administración con esta u otras sustancias emisoras de radiación.
- en niños y jóvenes ajustando la dosis y solo realizarlos cuando los beneficios superen los riesgos.
- considerando que la ^{18}F -FLT puede ser excretada en la leche materna durante la lactación y, en consecuencia, se debe utilizarse un sustituto de esta durante 48 horas posteriores a su administración.

13.- Interacciones con otros medicamentos: Las administración de azidotimidina o cualquier otro agente inhibidor de la síntesis del ADN interfiere con la normal captación de la ^{18}F -FLT.

14.- Efectos indeseables: no se han descripto según los estudios realizados por los profesionales de la Universidad de Washington (Turcotte E, Wiens L.W, et al; 2007)

15.- Propiedades farmacológicas: la farmacología de la FLT, así como se su homólogo radiactivo, la ^{18}F -FLT (Langen P;1969, 1972), se basa en su acción como inhibidor de la síntesis de ADN al producir nucleótidos que inhiben endógenamente el accionar de la ADN polimerasa por carecer, como la timidina, un sustituyente hidroxilo en posición 3' (ver figura); el resultado es la no formación de nuevas cadenas de ADN.



16.- Propiedades farmacocinéticas: tal como se indico en el punto 15 la ^{18}F -FLT es un análogo de la timidina y como esta es fosforilado por la timidina quinasa (TK1) pero al no poder ingresar a la síntesis de ADN, en consecuencia, queda retenida en el citoplasma celular. Como la concentración de TK1 es directamente proporcional al estado de síntesis



de ADN, por lo tanto se encuentra sobreexpresada en tumores, la captación de ^{18}F -FLT refleja la concentración de TK1 y, en consecuencia, de la proliferación tumoral. Se ha demostrado que la ^{18}F -FLT queda retenida en el citoplasma celular y por lo tanto la adquisición de imágenes mediante tecnología PET se debe, principalmente, al metabolito de la ^{18}F -FLT fosforilado por el accionar de la TK1. El mecanismo farmacocinético se puede representar mediante un modelo matemático que posee dos funciones exponenciales; la primera, $t_{1/2}$ de aproximadamente 3 minutos, representa la máxima concentración tumoral mientras que la segunda representa el grado de excreción renal. Según este modelo la ^{18}F -FLT es eliminada del compartimiento plasmático en los primeros 5 minutos post administración siendo captada por los tumores, el hígado y el bazo en donde alcanza su máxima concentración a los 10 minutos post administración.

17.- Dosimetría

En las tablas siguientes se indican los valores obtenidos por Vesselle H et al en la Universidad de Washington (J. Nucl. Med. 44:1480-1490; 2003) en los estudios realizados para estimar la dosis de radiación absorbida que resulta después de la administración de una dosis de ^{18}F -FLT de 185 MBq (5 mCi)/70 kg en pacientes masculinos (tabla 1) y de 147 MBq (4 mCi) en pacientes femeninos (tabla 2). En ambos casos el escenario (1) es aquel en el cual vaciaron su vejiga únicamente a las 6 hs post administración de la dosis de ^{18}F -FLT y el escenario (2) es aquel en el cual vaciaron su vejiga a las 2 y 6 hs post administración de la dosis de ^{18}F -FLT.

| Organo | mGy/MBq (1) | mGy/MBq (2) |
|----------------|-------------|-------------|
| Cerebro | 3,25E-03 | 3,39E-03 |
| Ves. Biliar | 1,65E-02 | 1,69E-02 |
| Intes. Delgado | 1,51E-02 | 1,29E-02 |
| Intest. Grueso | 1,47E-02 | 1,42E-02 |
| Estómago | 1,37E-02 | 1,41E-02 |
| Miocardio | 1,62E-02 | 1,67E-02 |
| Riñones | 3,52E-02 | 3,56E-02 |
| Hígado | 4,51E-02 | 4,54E-02 |
| Pulmones | 9,61E-03 | 1,01E-02 |
| Músculo | 1,58E-02 | 1,68E-02 |
| Pancreas | 2,24E-02 | 2,30E-02 |
| Médula Osea | 2,39E-02 | 2,40E-02 |
| Bazo | 1,66E-02 | 1,71E-02 |
| Testículos | 1,45E-02 | 1,32E-02 |
| Tiroides | 9,71E-03 | 1,04E-02 |
| Vejiga | 1,79E-01 | 7,91E-02 |

Tabla 1

02


TECNONUCLEAR S.A.
Farm. Vilma R. Ceraso
MAT 10.050
DIRECTOR TECNICO



TECNONUCLEAR

11110



| Organo | mGy/MBq (1) | mGy/MBq (2) |
|----------------|-------------|-------------|
| Cerebro | 5,07E-03 | 5,21E-03 |
| Mamas | 7,23E-02 | 7,47E-03 |
| Ves. Biliar | 1,96E-02 | 1,99E-02 |
| Intes. Delgado | 1,62E-02 | 1,40E-02 |
| Intest. Grueso | 1,86E-02 | 1,80E-02 |
| Estómago | 1,49E-02 | 1,53E-02 |
| Miocardio | 2,23E-02 | 2,28E-02 |
| Riñones | 4,20E-02 | 4,23E-02 |
| Hígado | 6,42E-02 | 6,45E-02 |
| Pulmones | 1,26E-02 | 1,31E-02 |
| Músculo | 2,37E-02 | 2,51E-02 |
| Pancreas | 1,96E-02 | 2,01E-02 |
| Médula Osea | 3,30E-02 | 3,31E-02 |
| Bazo | 2,89E-02 | 2,94E-02 |
| Ovarios | 2,07E-02 | 1,88E-02 |
| Tiroides | 1,27E-02 | 1,33E-02 |
| Vejiga | 1,74E-01 | 7,76E-02 |

Tabla 2

18. Nombre y domicilio del elaborador: Tecnuclear s.a-Ruta 9, Km 52,5-Escobar (B1625XAF)-Pcia de Buenos Aires-República Argentina.

19.- Dirección Técnica: Fca. Vilma Roxana Cerazo- Matric.Profe. N° 10.050

02



TECNONUCLEAR S.A.
Farm. Vilma R. Cerazo
MAT 10.050
DIRECTOR TECNICO

Arias 4149 - C1430CRO
Buenos Aires - Argentina
Tel./Fax: (54 11) 4545-6005
E-mail: info@tecnonuclear.com
www.tecnonuclear.com



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

Nº **57845**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se encuentra inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), el producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TECNONUCLEAR S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MÉDICINAL

Nombre comercial: 18F-FLT

Nombre Genérico (IFA/s): 3'-deoxi-[¹⁸F]- fluorotimidina

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

*R.R.
R. EV*

J.M.

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) | Concentración / unidad de medida |
|--|---|
| FLUORO-(18F)-L-TIMIDINA | (9.99 a 10.73) GBq ((270 a 290)mCi) |
| Excipiente (s) | Cantidad / unidad de medida |
| AGUA CALIDAD INYECTABLE C.S.P | 10 ML |

Origen y fuente del/ de los ingredientes/s Farmacéutico/s

Activos/s: Preparación radiofarmacéutica

Envase Primario: vial de vidrio de borosilicato cerrado herméticamente mediante un tapón de goma butilo asegurado con precinto plástico/metálico.

Contenido por envase primario: vial con 10 ml

Presentaciones: vial de 10 ml conteniendo solución inyectable radiactiva estéril y libre de endotoxinas bacterianas, dentro de una protección de plomo de espesor adecuado.

Período de vida útil: 12 horas después de la fecha y hora de calibración o bien de 8 horas de su primera utilización, sin superar su vencimiento.

Forma de conservación: temperatura ambiente dentro de un contenedor de plomo de espesor adecuado.

Condición de expendido: VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR

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

Código ATC: V09IX07

Vía/s de administración: Intravenosa

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:

Obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar los procesos de proliferación tumoral en los siguientes casos:

Astrocitomas, glioblastomas, meduloblastomas, oligogastrocitomas, gangliomas, gliomas, gliosarcomas, cáncer de pulmón, carcinoma colorectal, melanomas malignos, linfomas No-Hodgkin.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|---------------------|--|-------------------------------|------------------------------------|-------------|
| TECNONUCLEAR S.A. | 2081/11 | RUTA 9, KM 52.5 | Escobar, Provincia de Buenos Aires | Argentina |

El presente Certificado tendrá vigencia por el término de CINCO (5) AÑOS a partir de su fecha de emisión.

Expediente Nº: 1-47-1110-952-12-1

DISPOSICIÓN Nº **11110**

Sp. Nur
[Signature]


DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

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