



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

DISPOSICIÓN N° 7921

BUENOS AIRES, 29 SEP 2019

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-8-13-3 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 393 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 428 a 430 obra el

JMS
RCR



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

DISPOSICIÓN N° 7921

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.



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

DISPOSICIÓN N° 7921

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 radiofarmacéutica de nombre comercial 18F-COLINA y nombre genérico FLUOROMETIL-(18F)-DIMETIL- 2- HIDROXIETILAMONIO, 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 y de instrucciones de uso que obran en los documentos denominados Proyectos de rótulos, e instrucciones de uso obrantes a fojas 375 a 377, 381 a 383 y 387 a 389 para rótulos y fojas 378 a 380, 384 a 386 y 390 a 392 para instrucciones de uso, desglosándose los de fojas 375 a 377 para rótulos y 378 a 380 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

PCR
[Firma]



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

DISPOSICIÓN N° 7921

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

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

ARTICULO 5°: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de
Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entrada notifíquese
al interesado haciéndole 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° 1-47-1110-8-13-3

DISPOSICIÓN N°

7921

RM NR

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

Nº 57788

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 MEDICINAL

Nombre comercial: 18F-COLINA

Nombre Genérico (IFA/s): FLUOROMETIL-(18F)-DIMETIL- 2-
HIDROXIETILAMONIO

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)	Concentración / unidad de medida
FLUOROMETIL-(18F)-DIMETIL- 2- HIDROXIETILAMONIO	ENTRE (0.2 Y 16.5) GBq (5.4 Mci-446 Mci) al tiempo de precalibración

MCR

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

Excipiente (s)	Cantidad / unidad de medida
AGUA CALIDAD INYECTABLE C.S.P	15 ML

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

Activos/s: Preparación radiofarmacéutica

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

Contenido por envase primario: vial con 20 ml

Presentaciones: vial de 20 ml conteniendo solución inyectable radiactiva estéril y apirógena, 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

Código ATC: V09IX07

Vía/s de administración: Intravenosa

Rp.
MR

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Para la adquisición de imágenes diagnósticas mediante tomografía por emisión de positrones en órganos y tejidos que incorporen colina en sus procesos fisiológicos. Sus indicaciones de uso se encuentran particularmente documentadas para cáncer de próstata y carcinoma hepatocelular.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TECNUCLEAR 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 N°: 1-47-1110-8-13-3

DISPOSICIÓN N°

LP
MCR



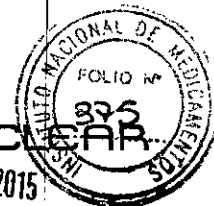
Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



7921

TECNONUCLEAR

29 SEP 2015



Proyecto de rótulos externos

- **Nombre del producto :** ^{18}F -colina – Solución de fluorometil-(^{18}F)-dimetil-2-hydroxietyl amonio o fluoro-(^{18}F)-colina
- **Clasificación ATC:** V09IX07
- **Uso a que esta destinado:** La ^{18}F -colina está destinada a la adquisición de imágenes diagnósticas mediante tomografía por emisión de positrones en órganos y tejidos que incorporen colina en sus procesos fisiológicos.

Las indicaciones de uso de la ^{18}F -colina mediante tecnología PET están particularmente documentadas para:

a) Cáncer de próstata: está indicado para la detección de lesiones metastásicas óseas del cáncer de próstata.

b) Carcinoma hepatocelular: permite la localización de lesiones originadas por el carcinoma hepatoelular bien diferenciado; además permite la caracterización de nódulos hepáticos así como sus estadificaciones.

- **Composición cuali-cuantitativa:** solución inyectable vía intravenosa (i.v), radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas conteniendo:

Principio activo: fluorometil-(^{18}F)- dimetil-2-hydroxietyl amonio.

Actividad: total por frasco está comprendida entre 0.2 -16.5 GBq (5.4 - 446 mCi) al tiempo de precalibración.

Vehículo: agua calidad inyectable

Cantidad: lo necesario para obtener una concentración de actividad de 1 GBq/ml, de 0,2 a 15 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:** MBq (.....mCi)
- **Fecha y hora de expedición:**/...../.....
- **Fecha y hora de precalibración:**/...../.....
- **Vencimiento:**/...../..... a las hs
- **Nombre y domicilio del elaborador:** Tecnuclear 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°:**

TECNONUCLEAR S.A.
Farm. Vilma R. Ceraso
CMT 10.050

DIRECTOR TÉCNICO

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

7921

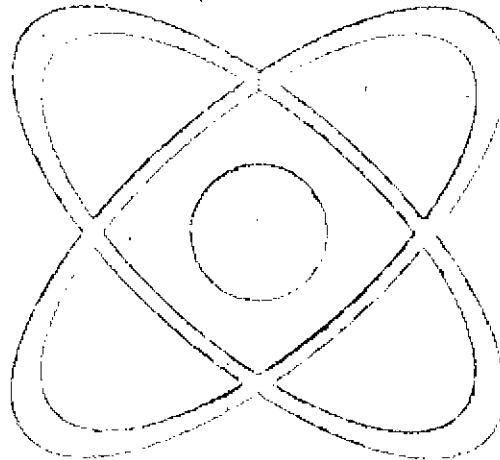



TECNONUCLEAR



- **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:**

3




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

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



Proyecto de manual de instrucciones de uso:

- **Nombre del producto:** ^{18}F -colina- Solución de fluorometil-(^{18}F)-dimetil-2-hydroxietyl amonio o fluoro-(^{18}F)-colina
- **Indicaciones de uso:** La ^{18}F -colina está destinada a la adquisición de imágenes diagnósticas mediante tomografía por emisión de positrones en órganos y tejidos que incorporen colina en sus procesos fisiológicos.

Las indicaciones de uso de la ^{18}F -colina mediante tecnología PET están particularmente documentadas para:

- a) Cáncer de prostatá: está indicado para la detección de lesiones metastásicas óseas del cáncer de prostata.
 - b) Carcinoma hepatocelular: permite la localización de lesiones originadas por el carcinoma hepacelular bien diferenciado, además permite la caracterización de nódulos hepáticos así como sus estadificaciones.
- **Presentación:** solución inyectable vía intravenosa (i.v) radiactiva estéril y libre de endotoxinas bacterianas contenida en un vial de vidrio borosilicato cerrado con un tapón de goma butilo asegurado mediante un precinto plástico/metálico. El vial, convenientemente etiquetado, se encuentra dentro de una protección de plomo de un espesor acorde a la dosis del radiofármaco y posee una etiqueta en la cual se indican las características radioquímicas del compuesto y datos de calibración. El contenedor de plomo se encuentra, protegido con telgopor, dentro de una caja de cartón impermeable de 34 x 34 cm.
 - **Fórmula cuali-cuantitativa:** solución inyectable vía intravenosa (i.v), radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas conteniendo:
 - Principio activo:** fluorometil-(^{18}F)- dimetil-2-hydroxietylamonio.
 - Actividad:** total por frasco está comprendida entre 0.2 y 16.5 GBq (5.4 - 446 mCi) al tiempo de precalibración.
 - Vehículo:** agua calidad inyectable.
 - **Cantidad:** lo necesario para obtener una concentración de actividad de 1 GBq/ml, de 0,2 a 15 ml.
 - **Forma farmacéutica:** solución inyectable vía intravenosa (i.v) radiactiva estéril y libre de endotoxinas bacterianas.
 - **Dosis y vía de administración:** la dosis, de ^{18}F -COLINA, a administrar en un paciente adulto de 70 kg de peso es de 200 a 500 MBq (5.4 a 13.5 mCi) dependiendo del peso del paciente y del tipo de cámara utilizada debiéndose adquirir el estudio entre los 10 a 20 minutos post administración. No existen datos clínicos concernientes a la seguridad y eficacia diagnóstica de este producto al ser administrado a pacientes menores de 18 años. Su utilización en pediatría oncológica no está recomendada. La concentración de actividad, entiéndase esto por ^{18}F -COLINA por mililitro, es de 1.0-1.1 GBq/ml (27-29.7 mCi/ml) al tiempo de calibración.

OW



792
TECNONUCLEAR



- **Características de envase primario:** vial de vidrio borosilicato de 20 ml cerrado herméticamente mediante un tapón de goma butilo asegurado con un precinto plástico/metálico.
- **Periodo de vida útil y condiciones de conservación:** la solución inyectable, radiactiva estéril y libre de endotoxinas bacterianas de ¹⁸F-colina de administración vía intravenosa (i.v) posee una vida útil de 12 horas después de la hora de calibración o bien de 8 horas después de su primera utilización; se conserva a temperatura ambiente dentro del contenedor de plomo de espesor adecuado.
- **Propiedades farmacocinéticas:** la ¹⁸F-COLINA es un análogo de la colina, precursor de la biosíntesis de fosfolípidos, en la cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo de fluor-18 (¹⁸F). Después de haber atravesado la membrana plasmática, gracias a un transportador, la colina es fosforilada por la colina quinasa o (CK); en el paso siguiente la fosforilcolina es convertida en fosfato de citidilcolina o (CDP)-colina que luego es incorporado como fosfatidilcolina, componente de la membrana plasmática.
La actividad de colina quinasa o (CK) se encuentra incrementada en las células tumorales y esto explica la acumulación de la ¹⁸F-COLINA en ellas lo cual permite la visualización del tumor. Se ha demostrado que el metabolismo es idéntico a sus análogos pero, sin embargo, durante el corto periodo de semidesintegración del ¹⁸F las imágenes en PET son adquiridas, principalmente, por el metabolismo del análogo radiomarcado o sea la ¹⁸F-COLINA fosforilada.
La farmacocinética se representa mediante un modelo que posee dos funciones exponenciales rápidas; las dos fases rápidas representa, la primera con un t_{1/2} de 3 minutos representa la máxima concentración radiactiva en el tumor (>93%); con esta cinética la ¹⁸F-COLINA es eliminada del compartimiento vascular en los primeros 5 minutos post administración. La concentración de ¹⁸F-COLINA en el hígado aumenta rápidamente durante los primeros 10 minutos post administración y, de aquí en más, su aumento es lento. La concentración de actividad en pulmones y otros órganos es relativamente baja observándose una mayor concentración de actividad en riñones, hígado y bazo.
- **Dosimetría de la radiación:** según el suolemento N° 4 de la publicación de la Comisión Internacional de protección Radiológica (CIRP) las dosis absorbidas, expresadas como µGy/MBq, son las siguientes

Organo o tejido	Mujeres	Hombres
Vejiga	1.0E-01	3.3E-02
Corazón	1.7E-02	1.3E-02
Riñones	1.7E-01	1.5E-01
Hígado	6.9E-02	5.1E-02
Pulmones	1.2E-02	1.0E-02
Músculos	1.2E-02	1.0E-02
Ovarios	1.8E-02	

TECNONUCLEAR S.A.
Form. Vilma R. Ceraso
MAT 1000

Arias 4149 - C1430RRO
Buenos Aires - Argentina
Tel./Fáx: (54 11) 4545-6005
E-mail: info@tecnonuclear.com
www.tecnonuclear.com



792
TECNONUCLEAR



Médula ósea	2.0E-02	1,5E-02
Testículos		1,0E-02
Gastrointestinal	2.5E-02	2.1E-02
Tiroides	1.5E-02	1,3E-02
Utero	2,0E-02	
Superficie ósea	2,2E-02	1.7E-01
Dosis eficaz (mSv/MBq)	1.81E-02	1.1E-02

- **Interacciones con otros medicamentos:** para la indicación de un estudio PET con ^{18}F -COLINA debe tenerse especial cuidado en aquellos pacientes que están realizando tratamientos anti-androgénicos.
- **Efectos indeseables:** no se han descripto. En función de la muy baja cantidad de principio activo que se inyecta los principales riesgos residen en la exposición a las radiaciones.
- **Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y utilizar maquinarias:** no han sido estudiados.
- **Sobredosis:** en caso de la administración de una sobredosis de ^{18}F -colina se debe generar una diuresis forzada que permitirá frecuentes micciones.
- **Contraindicaciones:** la solución inyectable radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas de ^{18}F -colina de administración vía intravenosa (i.v) no debe ser administrada a pacientes que presenten hiper-sensibilidad a los productos que componen en agente diagnóstico.
- **Advertencias y precauciones de uso:** la solución inyectable vía intravenosa (i.v) radiactiva estéril y libre de endotoxinas bacterianas de ^{18}F -colina solo puede ser utilizada por personal altamente calificado y que posean las autorizaciones de la Autoridad Regulatoria Nuclear cuidando el cumplimiento de las normas de radioprotección. La recepción, dosificación y uso de este producto solo se podrá realizar en los servicios de medicina nuclear autorizados para tal fin por la Autoridad Regulatoria Nuclear. En mujeres que esten embarazadas o bien se encuentren realizando tratamientos tendientes a lograrlo se debe tratar de suspender todo tipo de administración con esta u otras sustancias emisoras de radiación; en caso de ser necesario su administración la dosis absorbida por el utero, luego de una administración de 180 MBq (5 mCi), es de 2.0 $\mu\text{Gy/MBq}$. La dosis a administrar se debe ajustar a los valores indicados en el punto "Concentración y dosis" y solo realizarlos cuando los beneficios superen los riesgos.

El ^{18}F -colina es excretado en la leche materna durante la lactación, en consecuencia debe utilizarse un sustituto de esta durante 48 horas posteriores a su administración.

- **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 (Matri. Prof. 10.050).
- **Autorizado por ANMAT según certificado N°:**

cr



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

TECNONUCLEAR S.A.
Ceraso