



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-11228-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Diciembre de 2023

Referencia: 1-47-2002-000686-22-9

VISTO el expediente 1-47-2002-000686-22-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TECNONUCLEAR S.A. solicita la autorización de nueva fórmula cuali-cuantitativa, rótulo y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada NEURO-TEC/ ESTER DIHIDROCLORHIDRICO DE N, N'-(1,2 ETILENDIEIL) BIS- L- CISTEÍNA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL Y APIRÓGENO, aprobada por Certificado N° 58.299.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma TECNONUCLEAR S.A. la nueva fórmula cuali-cuantitativa para la

Especialidad Medicinal denominada NEURO-TEC/ ESTER DIHIDROCLORHIDRICO DE N, N'-(1,2 ETILENDIEIL) BIS- L- CISTEÍNA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL Y APIRÓGENO, aprobada por Certificado N° 58.299: “VIAL A: Éster dihidroclorhídrico de N, N (1,2 etilendietil)- bis-L-cisteína: 0,90 mg; Cloruro estannoso anhidro: 0,063 mg; Ácido etilendiaminotetraacético disódico dihidratado: 0,36 mg; Manitol: 24,0 mg; VIAL B: Solución buffer fosfato 0,0317 M pH 7,2-8,0: 1 ml”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma TECNONUCLEAR S.A. los nuevos rótulo y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada NEURO-TEC/ ESTER DIHIDROCLORHIDRICO DE N, N'-(1,2 ETILENDIEIL) BIS- L- CISTEÍNA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO ESTÉRIL Y APIRÓGENO, aprobada por Certificado N° 58.299 que constan como IF-2023-146301419-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-146301199-APN-DECBR#ANMAT

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.299 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, rótulo y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000686-22-9

mdg

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.12.18 17:38:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2023.12.18 17:38:48 -03:00

1.8. PROSPECTOS

M.1.2 PROYECTO DE PROSPECTO

NEURO-TEC

Juego de reactivos para la preparación de tecnecio-99m (^{99m}Tc) bicisate
Medicamento clasificado como producto para diagnóstico de uso "in vivo"

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR

CÓDIGO ATC: V09AA02

Presentación: un estuche de cartulina que contiene dos viales:

Vial A de vidrio borosilicato de 10ml de volumen que contiene un polvo liofilizado, estéril, libre de endotoxinas bacterianas y no radiactivo mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno y cerrado con un tapón de bromobutilo asegurado mediante un precinto plástico/metálico.

Vial B de vidrio borosilicato de 10ml de volumen que contiene una solución de buffer fosfato estéril, libre de endotoxinas y no radiactiva, cerrado con tapón de bromobutilo asegurado mediante un precinto plástico/metálico.

Fórmula cuali cuantitativa del Vial A:

Reactivo	Masa
Ester dihidroclorhidrico de <i>N,N'</i> -(1,2 etilendietil)-bis-L-cisteína	0,90 mg
Cloruro estannoso anhidro	0,063 mg
Manitol	24,0 mg
Acido etilendiaminotetraacético disódico bihidratado	0,36 mg

Fórmula cuali cuantitativa del Vial B:

Solución buffer fosfato 0,0317 M, pH 7,2-8,0: 1ml.

Forma farmacéutica: Vial A: polvo liofilizado, estéril, libre de endotoxinas bacterianas y no radiactivo mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno. Vial B: solución de buffer fosfato estéril, libre de endotoxinas y no radiactiva.

Dosis y vía de administración: la dosis de NEURO-TEC (^{99m}Tc), administrada vía intravenosa (i.v.), para la realización de estudios diagnósticos es de 370-1110 MBq (10-30 mCi). La dosis debe ser medida en un activímetro y ajustarse a lo recomendado. Para la obtención de imágenes, posteriormente a la administración del NEURO-TEC (^{99m}Tc), se debe hidratar al paciente y, de acuerdo con el protocolo clínico adoptado, los tiempos óptimos para adquirir las imágenes se encuentran entre los 45 y 60 minutos post administración.

Características del envase primario: tanto el Vial A como el Vial B son frascos de vidrio borosilicato de 10 ml de volumen. Ambos están cerrados mediante un tapón de bromobutilo y asegurados mediante un precinto plástico/ metálico.

Período de vida útil: 180 días posteriores a la fecha de fabricación del lote.

Conservación del juego de reactivos: 2 °C y 8 °C.

Conservación de la forma reconstituida: la solución de NEURO-TEC (^{99m}Tc), tiene una vida útil de 6 horas posteriores a la formación del complejo radiactivo

y debe ser mantenida a temperatura ambiente dentro de una protección de plomo de, no menos, de 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.

Propiedades farmacológicas:

Generales: el NEURO-TEC (^{99m}Tc) es un complejo inyectable, vía intravenosa (i.v.), de características lipofílicas que posee la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica intacta mediante un proceso de difusión pasiva.

Características farmacológicas: la máxima concentración de actividad en el compartimiento plasmático ocurre, aproximadamente, a los 0.5 minutos post administración y representa, aproximadamente, el 13.9% de la dosis inyectada quedando, aproximadamente, un 5% a los 60 minutos. El bicisate (^{99m}Tc) es metabolizado vía enzimática y excretado vía renal encontrándose, aproximadamente, un 50% de la dosis inyectada en orina a los 120 minutos post administración llegando, aproximadamente, al 74% a las 24 horas. La eliminación vía fecal es, aproximadamente, del 12.5% de la dosis inyectada a las 24 horas.

Características farmacodinámicas: la localización del agente diagnóstico en el compartimiento cerebral depende del grado de perfusión de éste. Una vez que atravesó la barrera hematoencefálica queda retenido dentro de este compartimiento merced a una conversión química que, generada por el pH de éste e impide del mismo, impide que vuelva a atravesar la barrera hematoencefálica.

Indicaciones de uso: agente de diagnóstico apto para ser marcado con solución de pertechnetato de sodio (^{99m}Tc) radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas. Se administra vía intravenosa (i.v.) y permite la evaluación del grado de perfusión cerebral luego de que el radiofármaco logra atravesar la barrera hematoencefálica.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: no se han descrito.

Contraindicaciones: el NEURO-TEC (^{99m}Tc) no debe ser administrado a pacientes que presenten hipersensibilidad a los productos que componen el agente diagnóstico.

Precauciones:

Generales: los componentes de este juego de reactivos, polvo liofilizado en el Vial A y solución en el Vial B, deben ser utilizados únicamente para la obtención del agente de diagnóstico NEURO-TEC (^{99m}Tc) y NO pueden ser administrados directamente al paciente.

Radiofarmacéuticas: los radiofármacos deben ser recibidos, almacenados, manipulados, controlados y utilizados por profesionales autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (ARN) cuidando el cumplimiento de las normas de radioprotección y de las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP).

Embarazo y lactancia: no debe ser administrado a mujeres embarazadas o que se encuentren en período de lactancia. En mujeres que se sospeche estar

embarazadas o se encuentren en tratamientos tendientes a lograrlo se debe suspender todo tipo de tratamiento con esta u otras sustancias emisoras de radiación.

Características radioquímicas del radionucleído de marcación:

Identificación del radionucleído: el tecnecio-99m (^{99m}Tc) que decae, por transición isomérica, con un periodo de semidesintegración de 6.02 hs emitiendo fotones gamma (γ) de 140.5 keV (89.7%).

Radiación externa: la constante de la radiación gamma emitida por el tecnecio-99m (^{99m}Tc) es de 0.78 R/mCi/h a una distancia de 1.0 cm necesitándose un espesor de plomo de 0.017 cm para lograr un coeficiente de atenuación del 0.5; para facilitar el control de la exposición se indican, en la tabla siguiente, los espesores de plomo y los coeficientes de atenuación resultantes en cada caso (Kocher D.G. *Radiative Decay Data Tables. DOE/TIG-11026, 108. 1981.*

Plomo (cm)	Coefficiente de atenuación
0,017	0,5
0,08	10^{-1}
0,16	10^{-2}
0,25	10^{-3}
0,33	10^{-4}

La corrección de la actividad remanente por decaimiento físico a intervalos de tiempo posteriores a su obtención o al tiempo de calibración se indican en la tabla siguiente coeficientes de atenuación resultantes en cada caso (Kocher D.G. *Radiative Decay Data Tables. DOE/TIG-11026, 108. 1981.*

Horas	Fracción remanente
0	1
1	0,891
2	0,794
3	0,708
4	0,631
5	0,562
6	0,501

Dosimetría: Las dosis de radiación estimadas en órganos y tejidos de un paciente medio de 70 Kg de peso después de la inyección endovenosa de tecnecio-99m (bicisate) de 370 MBq (10 mCi) se muestra en la siguiente tabla:

Dosis de radiación Absorbida estimada				
Órgano	2 hs de evacuación		4,8 hs de evacuación	
	mGy/370 MBq	rads/10 mCi	mGy/370 MBq	rads/10 mCi
Superficie de huesos	1,26	0,13	1,41	0,14
Cerebro	2,04	0,20	2,04	0,20
Pared de Vesícula	9,25	0,91	9,25	0,92

Pared del Intestino Grueso (porción baja)	4,81	0,47	5,56	0,55
Intestino Delgado	3,48	0,35	3,70	0,38
Pared del Intestino Grueso (porción alta)	5,92	0,61	6,29	0,63
Riñones	2,70	0,27	2,74	0,27
Hígado	1,96	0,20	2,00	0,20
Pulmones	0,74	0,08	0,74	0,08
Ovarios	2,00	0,22	2,96	0,30
Medula Ósea	0,89	0,09	1,00	0,10
Testículos	0,81	0,08	1,33	0,13
Tiroides	1,30	0,13	1,30	0,13
Pared de Vejiga	11,10	1,10	27,01	2,70
Cuerpo entero	0,89	0,09	1,07	0,11

Las dosis de radiación estimadas en órganos y tejidos de un paciente medio de 70 Kg de peso después de la inyección endovenosa de tecnecio-99m (bicisate) de 1110 MBq (30 mCi) se muestra en la siguiente tabla:

Dosis de radiación Absorbida estimada				
Órgano	2 hs de evacuación		4,8 hs de evacuación	
	mGy/1100 MBq	rads/30 mCi	mGy/1100 MBq	rads/30 mCi
Superficie de huesos	3,77	0,39	4,22	0,42
Cerebro	6,11	0,61	6,11	0,61
Pared de Vesícula	27,75	2,73	27,75	2,76
Pared del Intestino Grueso (porción baja)	14,43	1,41	18,85	1,65
Intestino Delgado	10,43	1,05	11,10	1,14
Pared del Intestino Grueso (porción alta)	17,78	1,83	18,87	1,89
Riñones	8,10	0,81	8,21	0,81
Hígado	5,88	0,60	5,99	0,60
Pulmones	2,22	0,23	2,22	0,23
Ovarios	5,99	0,66	8,88	0,90
Medula Ósea	2,88	0,26	3,00	0,29
Testículos	2,44	0,24	4,00	0,39
Tiroides	3,89	0,39	3,89	0,39
Pared de Vejiga	33,33	3,33	81,03	8,10
Cuerpo entero	2,68	0,27	3,22	0,33

Los cálculos de la dosimetría de la radiación fueron realizados por el *Radiation Internal Dose Information Center, Oak Ridge Institute for Science and Education, PO Box, Oak Ridge, TN 37831-0117 (865) 576-3448.*

Preparación para su uso: todos los procesos deben llevarse a cabo en un área limpia, bajo flujo laminar, utilizando elementos estériles y descartables, así como lo recomendado por las normas de radioprotección.

Realizar todas las operaciones utilizando guantes plásticos estériles y descartables:

- 1) Tomar un Vial A de NEURO-TEC y colocarlo en el área de marcación.
- 2) Tomar un Vial B de NEURO-TEC y colocarlo dentro de un blindaje de plomo de al menos 6 mm de espesor en todas sus dimensiones.
- 3) Retirar el precinto plástico del Vial B.
- 4) Con un algodón embebido en alcohol limpiar el área del tapón de goma que queda expuesta al retirar el precinto plástico.
- 5) Siguiendo las normas de radioprotección obtener, de un generador de molibdeno-99/tecnecio-99m ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) una elución de pertechnetato desodio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas.
- 6) Determinar en un activímetro la actividad del eluido y, sabiendo el volumen eluido, calcular la concentración de actividad expresándola en MBq/ml o mCi/ml.
- 7) Conociendo la concentración de actividad del eluido y utilizando una jeringa estéril colocada dentro de una protección de plomo, retirar el volumen necesario de solución de pertechnetato de sodio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$).
- 8) Determinar en un activímetro la actividad extraída del eluido debiendo ésta estar comprendida entre 1850-3700 MBq (50-100 mCi). El volumen debe estar entre 1 a 3 ml.
- 9) Llevar, en base a las normas de radioprotección, la jeringa hasta el vial B y adicionar la solución obtenida en el punto 8, dentro del mismo.
- 10) Tomar, con una jeringa estéril y libre de endotoxinas bacterianas, 1 ml de solución fisiológica estéril y libre de endotoxinas bacterianas.
- 11) Adicionarla dentro del Vial A reconstituyendo el polvo liofilizado.
- 12) Con una jeringa estéril y libre de endotoxinas bacterianas tomar la totalidad del volumen de solución no radiactiva del Vial A y adicionarla dentro del Vial B.
- 13) Tapar el contenedor de plomo del Vial B y dejarlo reaccionar durante 45 minutos protegido de la luz.

Control de calidad de la solución de NEURO-TEC ($^{99\text{m}}\text{Tc}$): Efectuar la determinación sobre una alícuota del radiofármaco preparado.

Sistema

- Aplicar a 1.5 cm de la base de una tira de TLC silicagel de 2.5 cm de ancho y 7.5 cm de longitud, un volumen de radiofármaco tal que permita la lectura de entre 20000 y 40000 cuentas por minuto como mínimo.
- Dejar secar la gota.
- Desarrollar el cromatograma mediante una cromatografía ascendente.
- Utilizar una solución de NaCl 20% como fase móvil hasta que el frente de solvente haya recorrido $\frac{3}{4}$ partes de la longitud total de la tira.
- Retirar la tira y marcar el frente de solvente.
- Secar al aire.
- Cortar la tira a un Rf de 0.25 y 0.75 y medir la actividad de ^{99m}Tc en cada pieza mediante un detector de radiación adecuado (descontando el fondo).
- La actividad en la siembra contiene el Neuro-Tec marcado y tecnecio reducido hidrolizado, la actividad en la sección media contiene el $^{99m}\text{Tc-D}$ esterificado y en la porción superior el tecnecio libre.

Sistema B

- Aplicar a 1.5 cm de la base de una tira de ITLC sílicagel de 2.5 cm de ancho y 7.5 cm de longitud, un volumen de radiofármaco tal que permita la lectura de entre 20000 y 40000 cuentas por minuto como mínimo.
- Dejar secar la gota.
- Desarrollar el cromatograma mediante una cromatografía ascendente.
- Utilizar una solución de Metanol 85% como fase móvil hasta que el frente de solvente haya recorrido $\frac{3}{4}$ partes de la longitud total de la tira.
- Retirar la tira y marcar el frente de solvente.
- Secar al aire.
- Cortar la tira a un Rf de 0.5 y medir la actividad de ^{99m}Tc en cada pieza mediante un detector de radiación adecuado (descontando el fondo).
- La actividad en la siembra contiene el tecnecio reducido hidrolizado y el $^{99m}\text{Tc-D}$ esterificado y en la porción superior, el tecnecio libre y el producto marcado.

Especificación: Mayor o igual al 90 %

Medicamento Autorizado por ANMAT

Certificado N°: 58299

Elaborador: Tecnuclear S.A.

Arias 4141/47/49/76/80 - Ciudad de Buenos Aires (1430)

República Argentina

Tel.: 54-11-4545-6005 / 4730-1070

Fax: 54-11-4545-1478

Director Técnico: Farmacéutica Vilma Roxana Ceraso - Matrícula 10.050

Fecha de la última revisión: julio 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto NEURO TEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.07 13:25:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.07 13:25:02 -03:00

1.7 RÓTULOS

M.1.1 PROYECTO DE RÓTULOS

Rótulo interno

1. Nombre del producto: NEURO-TEC
2. Uso al que está destinado: evaluación del estado de perfusión cerebral.
3. Elaborado por: TECNONUCLEAR S.A.
4. Conservación: entre 2 °C y 8 °C
5. Número de lote:
6. Logotipo de material radiactivo

Rótulo externo

1. Nombre: NEURO-TEC.
2. Uso al que está destinado: evaluación del estado de perfusión cerebral.
3. Fórmula cuali y cuantitativa por vial:

Cada vial A contiene

Ester dihidroclorhídrico de N,N'-(1-2-etilendieil) bis L-cisteína	0,90 mg
Cloruro estannoso anhidro	0,063 mg
Ácido etilendiamino tetracético disódico dihidratado	0,36 mg
Manitol	24 mg

Cada vial B contiene

Buffer fosfato 0,0317 M a un pH 7,2-8,0	1 ml
---	------

4. Forma farmacéutica y vía de administración: polvo liofilizado no radiactivo, estéril y apirógeno (vial A) y solución inyectable, vía intravenosa (i.v.), no radiactiva, estéril y apirógena (vial B), lo cual se utiliza para la preparación, según manual de instrucciones, de una solución inyectable vía intravenosa (i.v.).
5. Uso diagnóstico "in vivo".
6. Venta exclusiva a servicios de medicina nuclear.
7. Presentación: 1 vial A + 1 vial B
8. Dosis usual: estudios cerebrales en adultos entre 379-1110 MBq (10-30 mCi) según USP, DI 17th Edition, 1997.
9. Conservación: conservar en 2 °C y 8 °C.
10. Conservación de la forma reconstituida: la solución radiactiva de NEURO-TEC (^{99m}Tc) se conserva en un contenedor de plomo.
11. Advertencia: los radiofármacos deben ser utilizados por profesionales que se encuentren autorizados por la Autoridad Regulatoria Nuclear (Ley 24804 25/04/97).
12. Fecha de vencimiento:
13. Número de lote:
14. Producto para radiodiagnóstico autorizado por el Ministerio de Salud.
15. Certificado N°: 58.299

16. Elaborado por: TECNONUCLEAR S.A.
Arias 4176 Capital Federal
Tel: 54-1-545-6005
17. Director Técnico: Farm. Vilma Roxana Ceraso
Matrícula 1050.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo NEURO TEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.07 13:25:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.07 13:25:16 -03:00