

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isoprotrace 10 mikrogramů kit pro radiofarmakum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje gozetotid-trifluoracetát v množství odpovídajícím 10 mikrogramů gozetotidu.

Radionuklid není součástí kitu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum

Bílý nebo téměř bílý prášek

Pro radioaktivní značení roztokem chloridu gallitého-(⁶⁸Ga).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Po radioaktivním značení roztokem chloridu gallitého-(⁶⁸Ga) je gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid indikován k detekci lézí pozitivních na prostatický specifický membránový antigen (PSMA) pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) u mužů s karcinomem prostaty v následujících klinických stavech:

- primární staging u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty před primární kurativní terapií,
- podezření na recidivu karcinomu prostaty na základě zvýšené hladiny prostatického specifického antigenu (PSA) v séru po primární kurativní terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek smí být podán pouze vyškolenými zdravotnickými pracovníky s technickou odborností v používání radiodiagnostických látek a s jejich zacházením, a to pouze v určeném zařízení nukleární medicíny.

Dávkování

Doporučená dávka gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu je 1,8–2,2 MBq/kg tělesné hmotnosti, s minimální dávkou 111 MBq až do maximální dávky 259 MBq.

Starší pacienti

U starších pacientů není vyžadován žádný zvláštní režim dávkování.

Pediatrická populace

Použití gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu u pediatrické populace pro identifikaci PSMA pozitivních lézí u karcinomu prostaty není relevantní.

Bezpečnost a účinnost gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu studována.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla bezpečnost a účinnost gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu studována. Je třeba pečlivě zvážit podávanou aktivitu, protože u těchto pacientů je možná zvýšená radiační zátěž (viz bod 4.4).

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je podáván intravenózně jako jednorázová injekce. Před podáním pacientovi má být rekonstituován a značen radionuklidem.

Po rekonstituci a značení radionuklidem má být roztok gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu podán jako pomalý intravenózní injekcí. Je třeba se vyvarovat lokální extravazaci vedoucí k neúmyslnému vystavení pacienta ionizujícímu záření a vzniku artefaktů při zobrazování. Po injekci má následovat intravenózní propláchnutí sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby byla zajištěna plná aplikace dávky.

Celková radioaktivita v injekční stříkačce má být ověřena dávkovacím kalibrátorem bezprostředně před a po podání pacientovi. Dávkový kalibrátor musí být zkalibrován a musí odpovídat mezinárodním standardům. Mají být dodržovány pokyny týkající se ředění roztoku gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu (viz bod 12).

Návod k rekonstituci a radioaktivnímu značení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Pokyny pro přípravu pacienta jsou uvedeny v bodě 4.4.

Pořízení snímku

Gallium- (^{68}Ga) -gozetotid je vhodný pro lékařské zobrazování pomocí PET.

Před pořízením snímku by mělo dojít k vyprázdnění močového měchýře pacienta. Pacient má být, pokud možno, v poloze na zádech s rukama nad hlavou. Pro korekci atenuace a anatomickou korelaci má být provedeno CT vyšetření. PET musí zahrnovat akvizici celého těla od baze lební po střední část stehna.

PET snímky mají být pořízeny 50 až 100 (ideálně 60) minut po intravenózním podání roztoku gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu.

Za účelem dosažení co nejvyšší kvality pořízených snímků mají být čas zahájení snímkování a délka jeho trvání přizpůsobeny použitému vybavení, pacientovi a charakteristikám nádoru.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kteroukoli složku značeného radiofarmaka.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí

Pokud jsou pozorovány příznaky hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí, podání léčivého přípravku musí být okamžitě přerušeno a je-li to nezbytné, musí být zahájena intravenózní léčba. Aby bylo možné v naléhavých případech okamžitě jednat, musí být okamžitě k dispozici potřebné léčivé přípravky a vybavení, jako je endotracheální trubice a ventilátor.

Odůvodnění individuálního přínosu/rizika

Vystavení každého jednotlivého pacienta ionizujícímu záření musí být opodstatněno na základě jeho pravděpodobného přínosu. Podávaná aktivita má být vždy tak nízká, jak je jen možné, aby byla zároveň získána požadovaná diagnostická informace.

Dosud neexistují žádné údaje o výsledcích, které by informovaly o následné léčbě pacientů s vysoce rizikovým onemocněním, u nichž je pro primární staging použito vyšetření PSMA pomocí PET/CT.

Riziko ozáření

Gallium- (^{68}Ga) -gozetotid přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici pacienta, která je spojena se zvýšeným rizikem vzniku nádorových onemocnění. Je třeba zajistit bezpečnou manipulaci, rekonstituci a postupy značení radionuklidem tak, aby byli pacienti a zdravotníci pracovníci chráněni před neúmyslnou expozicí záření (viz body 6.6 a 12).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla bezpečnost a účinnost gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu studována. Je třeba pečlivě zvážit podávanou aktivitu, protože u těchto pacientů je možná zvýšená radiační zátěž.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu studována.

Příprava pacienta

Není nutné být nalačno. Pacienti mohou užívat všechny své léky. Expres PSMA může být zvýšena androgen-deprivační terapií, klinický význam tohoto jevu však není zřejmý. Pacient má být před zahájením vyšetření dobře hydratován a vyzván, aby vyprázdnil močový měchýř bezprostředně před pořízením snímku. Pacient má být vyzván, aby v prvních hodinách po vyšetření co nejčastěji vyprazdňoval močový měchýř, a tak snižoval radiační zátěž.

Současné podávání kličkových diuretik může snížit aktivitu gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu v močovém měchýři a močovodu, a snížit artefakty v okolí močového měchýře.

Interpretace snímků pořízených pomocí gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu

PSMA může být s proměnlivou intenzitou exprimováno v různých nádorových i nenádorových tkáních. Vychytávání gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu není specifické pro karcinom prostaty a může se vyskytovat v normálních tkáních, zejména v ledvinách, lakrimálních žlázách, slinných žlázách, stěně močového měchýře, játrech a také v sympatických gangliích. Mimo to může k vychytávání gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu docházet i u jiných typů nádorů a nezhoubných procesů, což může potenciálně vést k falešně pozitivním nálezům. Falešně pozitivní nálezy byly v souvislosti s použitím gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu popsány v následujících případech:

- zánětlivé procesy, jako je tuberkulóza, divertikulóza a pooperační zánětlivé procesy, včetně zánětlivého vychytávání PSMA v lůžku prostaty a prostatické uretre po nedávné (< 2 měsíce) radikální prostatektomii,
- onemocnění kostí, jako je osteomyelitida, zlomeniny, Pagetova choroba, fibrózní dysplazie, hemangiom a další,
- benigní novotvary, jako např. meningeomy, tumory vycházející z nervových pochev, adenomy štítné žlázy a příštítných tělísek, thymomy, adenomy nadledvin, dermatofibromy a další,
- jiné maligní novotvary, jako např. nádory centrálního nervového systému, tj. gliomy, karcinomy štítné žlázy, prsu, plic, lymfomy, neuroendokrinní nádory, kolorektální karcinomy, primární kostní nádory a mnoho dalších.

U karcinomu prostaty může dojít k výskytu falešně negativních výsledků v případě, že exprese PSMA receptorů není pro detekci dostatečná. Tento jev je popsán přibližně v 3–10 % případů.

PET snímky po podání gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu mají být interpretovány pouze posuzovateli vyškolenými v interpretaci PET snímků při použití gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu. Nález na PET snímcích po podání gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu mají být před zahájením následné změny v léčbě pacienta vždy interpretovány a potvrzeny dalšími diagnostickými metodami (včetně histopatologie).

Kyselé pH a extravazace

Nízké pH gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu může vést po podání k reakcím v místě vpichu. Náhodná extravazace může způsobit lokální podráždění v důsledku kyselého pH roztoku. Případy extravazace mají být řešeny v souladu s pokyny daného zdravotnického zařízení.

Po proceduře

Pacient má být vyzván ke zvýšenému příjmu tekutin v prvních hodinách po vyšetření, aby často vyprazdňoval močový měchýř, a tak snižoval jeho radiační zátěž.

Po dobu alespoň 6 hodin po podání radiofarmaka má být omezen úzký kontakt s malými dětmi a těhotnými ženami.

Zvláštní upozornění

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Opatření vztahující se k ohrožení životního prostředí jsou uvedena v bodě 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S ohledem na extrémně nízké hmotnostní dávky nepřesahující 10 μg v jedné jednorázové dávce se neočekává, že by gallium- (^{68}Ga) -gozetotid měl jakékoli klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky (viz bod 5.2). Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Na základě empirických zkušeností se u pacientů podstupujících diagnostická vyšetření s gallium- (^{68}Ga) -gozetotidem doporučuje léčbu nepřerušovat.

Androgen-deprivační terapie a další terapie zaměřené na dráhu androgenního receptoru

Androgen-deprivační terapie a další terapie zaměřené na dráhu androgenního receptoru, jako jsou antagonisté androgenních receptorů, mohou v případě karcinomu prostaty vést ke změnám ve vychytávání gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu. Účinek těchto terapií na výsledky PET vyšetření s využitím gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu nebyl prokázán.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid není indikován k použití u žen. Neexistují žádné údaje o použití gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu u žen. Specializované studie reprodukční toxicity s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem nebyly na zvířatech provedeny. Všechna radiofarmaka, včetně gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu, mají však potenciál způsobit poškození plodu.

Kojení

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid není indikován k použití u žen. Neexistují žádné údaje o účincích gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu na kojeného novorozence/kojence nebo na produkci mateřského mléka. Laktační studie s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem nebyly na zvířatech provedeny.

Fertilita

V rozšířené jednodávkové studii toxicity nebyly mužské reprodukční orgány identifikovány jako cílové orgány.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Expozice ionizujícímu záření je spojena se vznikem nádorových onemocnění a potenciálem rozvoje dědičných vad. Vzhledem k tomu, že po podání průměrné aktivity 2 MBq/kg pacientovi o hmotnosti 80 kg je efektivní dávka 3,5 mSv, předpokládá se výskyt těchto nežádoucích účinků jen s nízkou pravděpodobností.

U pacientů, kterým byl podáván gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid, došlo k výskytu mírných až středně závažných nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla únava, bolest hlavy, reakce v místě vpichu, nauzea a vyrážka.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (Tabulka 1) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a četností na základě konvence MedDRA: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 1: Přehled nežádoucích účinků

Třída orgánového systému podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě, parestezie, insomnie	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea, průjem, dysfagie	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava, reakce v místě vpichu*	Méně časté

* Reakce v místě vpichu zahrnují pálení v místě vpichu, pruritus a bolest v místě vpichu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

Gallium-^{(68)Ga}-gozetotid je podáván jako jednorázová dávka pro diagnostické účely. Předávkování v důsledku opakovaných podání léčiva je proto nepravděpodobné.

V případě radiačního předávkování gallium-^{(68)Ga}-gozetotidem má být tam, kde je to možné, absorbovaná dávka u pacienta snížena zvýšením eliminace radionuklidu z organismu zvýšenou hydratací a častým vyprazdňováním močového měchýře. Lze také zvážit podání diuretika. Může být užitečné odhadnout efektivní dávku, která byla aplikována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostická radiofarmaka; detekce nádorů, jiná diagnostická radiofarmaka, ATC kód: V09IX14

Mechanismus účinku

Gallium-^{(68)Ga}-gozetotid se váže na prostatický specifický membránový antigen (PSMA). Váže se na buňky, které exprimují PSMA, včetně buněk maligního karcinomu prostaty, které obvykle nadměrně exprimují PSMA. Gallium-^{(68)Ga} je radionuklid emitující β^+ záření umožňující zobrazování pomocí pozitronové emisní tomografie (PET).

Farmakodynamické účinky

V chemických koncentracích používaných pro diagnostická vyšetření nevykazuje gallium-^{(68)Ga}-gozetotid žádnou farmakodynamickou aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

PSMA PET vyšetření před radikální prostatektomií

V prospektivní studii Hope et al. (2021) byly u celkem 764 mužů se středně rizikovým až vysoce rizikovým karcinomem prostaty podle D'Amico kritérií, kteří podstoupili PET vyšetření s gallium-^{(68)Ga}-gozetotidem, hodnoceny senzitivita a specifita PET vyšetření s gallium-^{(68)Ga}-gozetotidem s využitím histopatologického referenčního standardu. Celkově bylo 166 pacientů zařazeno do skupiny se středním rizikem a 590 pacientů do skupiny s vysokým rizikem karcinomu prostaty. V souboru pacientů podstupujících chirurgický zákrok bylo 49 se středním rizikem a 225 s vysokým rizikem karcinomu prostaty.

Na základě patologických zpráv mělo 75 z 277 pacientů (27 %) metastázy v pánevních uzlinách. Výsledky PET vyšetření s využitím gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu byly pozitivní u 40 z 277 (14 %), 2 z 277 (1 %) a 7 z 277 (3 %) pacientů s metastázami v pánevních uzlinách, mimopánevních uzlinách

a kostech. Senzitivita, specifická, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV) pro detekci metastáz do pánevních uzlin (shrnutí v Tabulce 2) byly (v tomto pořadí) 0,4 (95% CI, 0,34–0,46), 0,95 (95% CI, 0,92–0,97), 0,75 (95% CI, 0,7–0,8) a 0,81 (95% CI, 0,76–0,85). Ze 764 pacientů nepodstoupilo 487 (64 %) prostatektomii, 108 z této skupiny nebylo dále sledováno. Pacienti, kteří byli dále sledováni, podstoupili radioterapii (262 z 379, což představuje 69 %), systémovou terapii (82 z 379, což představuje 22 %), sledování (16 z 379, což představuje 4 %) nebo jiné léčebné postupy (19 z 379, což představuje 5 %).

Tabulka 2: Výsledky PET vyšetření s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem na úrovni pacienta při detekci metastáz v pánevních lymfatických uzlinách (n=277)

Hodnoty na jednoho pacienta	Většina hodnotitelů Průměrná hodnota v % (95% CI)
Senzitivita	40 (34–46)
Specifická	95 (92–97)
PPV	75 (70–80)
NPV	81 (76–85)

PSMA při biochemické recidivě (BCR)

Ve studii Fendler et al. (2019) podstoupilo 635 dospělých pacientů mužského pohlaví s histopatologicky prokázaným a biochemicky rekurentním (BCR) karcinomem prostaty po prostatektomii (n=262), radiační terapii (n=169) nebo obou (n=204) PET/CT s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem nebo PET/MR vyšetření. BCR byl definován hladinou PSA $\geq 0,2$ ng/ml v séru více než 6 týdnů po prostatektomii nebo zvýšením hladiny PSA v séru o alespoň 2 ng/ml nad nejnižší hodnotu po definitivní radioterapii. Pacienti měli medián hladiny PSA 2,1 ng/ml nad nejnižší hodnotou po radiační terapii (rozsah: 0,1–1 154 ng/ml). Složený referenční standard, včetně histopatologie, opakovaných hladin PSA v séru a výsledků diagnostických zobrazovacích metod (CT, MRI a/nebo scintigrafie skeletu), byl dostupný pro 223 z 635 (35,1 %) pacientů, zatímco samotný histopatologický referenční standard byl dostupný pro 93 (14,6 %) pacientů. Snímky PET/CT byly vyhodnoceny třemi nezávislými posuzovateli zaslepenými vůči jiným klinickým informacím, než je typ primární terapie a poslední hladiny PSA v séru.

Detekce PSMA pozitivních lézí byla zaznamenána u 475 z 635 (75 %) pacientů, kterým byl podáván gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid, a míra detekce byla významně zvýšena s hladinami PSA. Míra detekce pozitivních lézí u PET s použitím gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu se zvyšovala s rostoucími hladinami PSA v séru. Senzitivita, specifická, pozitivní prediktivní hodnota a negativní prediktivní hodnota PET/CT zobrazení s použitím gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu jsou shrnuty v Tabulce 3. Mezi hodnotiteli se hodnota Fleiss κ pro PET/CT s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem pohybovala v rozmezí od 0,65 (95% CI: 0,61, 0,7) do 0,78 (95% CI: 0,73, 0,82) napříč hodnocenými oblastmi (lůžko prostaty, pánevní uzliny, extrapelvické měkké tkáně a kosti).

Tabulka 3: Diagnostické výsledky PET/CT vyšetření s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem u pacientů s biochemicky rekurentním karcinomem prostaty

	Složený referenční standard	Histopatologický referenční standard
Počet pacientů	233	93
Senzitivita na pacienta (v %; 95% CI)	N/A	92 (84–96)
Specifická na pacienta (v %; 95% CI)	N/A	90 (82–95)
PPV na pacienta (v %; 95% CI)	92 (88–95)	84 (75–90)
NPV na pacienta (%; 95% CI)	92 (88–85)	84 (76–91)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Isoprotrace pro vizualizaci prostatického specifického membránového antigenu u karcinomu prostaty u všech podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózním podání dochází k rychlé eliminaci gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu z krve. Již po 5–10 minutách je patrná akumulace gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu v ledvinách i v nádorech exprimujících receptory PSMA.

Vychytávání orgány

Nejvyšší absorbovaná dávka záření gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu byla zaznamenána v ledvinách, lakrimálních žlázách, slinných žlázách, stěně močového měchýře a játrech (viz bod 11).

Maximální hodnoty poměru nádor/pozadí jsou pozorovány 1–2 hodiny po aplikaci. Rakovinné léze jsou viditelné i po 3 hodinách. Je však velmi důležité, aby před vyšetřením došlo k vyprázdnění močového měchýře pacienta.

Biotransformace

Na základě údajů z *in vitro* studií podléhá gallium- (^{68}Ga) -gozetotid zanedbatelnému hepatálnímu a renálnímu metabolismu.

Eliminace

Gallium- (^{68}Ga) -gozetotid je primárně vylučován ledvinami. Přibližně 14 % podané dávky gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu je vyloučeno močí po 2 hodinách po aplikaci.

Poločas

Na základě biologického a terminálního poločasu gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu, které jsou 4,4 hodiny, a fyzikálního poločasu gallia- (^{68}Ga) , který je 68 minut, je výsledný efektivní poločas gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu 54 minut.

Hodnocení potenciálu lékových interakcí *in vitro*

Enzymy CYP450

Nebyly provedeny žádné studie hodnocení interakce s enzymy CYP450. Vzhledem k nízké systémové expozici nepřesahující 10 μg /dávku, která vede k maximální plazmatické koncentraci nepřesahující 2 ng/ml, se nepředpokládá žádná klinicky relevantní interakce s těmito enzymy.

Transportéry

Nebyly provedeny žádné studie hodnocení interakce s transportéry léčiv. Vzhledem k nízké systémové expozici nepřesahující 10 μg /dávku, která vede k maximální plazmatické koncentraci nepřesahující 2 ng/ml, se nepředpokládá žádná klinicky relevantní interakce s těmito transportéry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity a genotoxicity po jednorázovém podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrolyzovaná želatina
Natrium-acetát
Chlorid sodný

Po radioaktivním značení obsahuje získaný roztok jako pomocnou látku také kyselinu chlorovodíkovou.

6.2 Inkompatibility

Radioaktivní značení nosičových molekul gallium-⁶⁸Ga)-chloridem je velmi citlivé na přítomnost stopových nečistot kovů. Mají být používány pouze injekční stříkačky a injekční jehly minimalizující obsah stopových nečistot kovů (například nekovové nebo silikonem potažené jehly – nejsou součástí balení). Je nutné dodržovat pokyny pro použití generátoru.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci a radioaktivním značení: Uchovávejte ve svislé poloze při teplotě do 25 °C a použijte do 4 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2–8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a radioaktivním značení jsou uvedeny v bodě 6.3.

Uchovávání radiofarmak má být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 ml bezbarvá vícedávková injekční lahvička (sklo třídy I) uzavřená pryžovou zátkou (bromobutyl), zajištěná odtrhávacím uzávěrem (hliník) s ochranným diskem (polypropylen).

Velikost balení: 5 lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné upozornění

Po radioaktivním značení přípravku Isoprotrace je nutné dodržovat běžná ochranná opatření pro radioaktivní léčivé přípravky.

Radiofarmaka mají být přijímána, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených klinických zařízeních. Jejich příjem, uchovávání, používání, manipulace a likvidace podléhají předpisům a/nebo příslušným povolením místních kompetentních úřadů.

Radiofarmaka mají být připravována způsobem, který splňuje požadavky na radiační bezpečnost i farmaceutickou kvalitu. Mají být dodržována příslušná aseptická opatření.

Obsah injekční lahvičky je určen pouze k přípravě injekčního roztoku gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu a není určen k přímému podání pacientovi bez předchozí přípravy.

Pokyny pro radioaktivní značení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním viz bod 12.

Pokud je v kterémkoli okamžiku přípravy narušena celistvost lahvičky, nesmí být přípravek použit.

Obsah kitu před rekonstitucí není radioaktivní. Po přidání roztoku gallia- (^{68}Ga) však musí být pro konečný přípravek zajištěno odpovídající stínění.

Po rekonstituci a radioaktivním značení obsahuje přípravek Isoprotrace sterilní injekční roztok gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu s aktivitou až 1 369 MBq. Injekční roztok gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu obsahuje také kyselinu chlorovodíkovou z roztoku chloridu gallitého- (^{68}Ga) .

Podávání radiofarmak představuje pro ostatní osoby riziko z vnějšího ozáření nebo kontaminace z úniku moči, zvracení atd. Je proto nutné, v souladu s národními předpisy, přijmout bezpečnostní opatření radiační ochrany.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

88/597/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 3. 2026

11. DOZIMETRIE

Roztok gallia- (^{68}Ga) je získáván z $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radionuklidového generátoru a k jeho rozpadu dochází emisí pozitronů (energie 511 keV) s fyzikálním poločasem 67,71 minut na stabilní zinek- (^{68}Zn) .

Dozimetrické údaje byly zkoumány v několika studiích s konzistentními výsledky. Ve studii Sandgren et al. (2019) podstoupili 4 dospělí pacienti s BCR trojrozměrnou obrazovou dozimetrickou analýzu s gallium-^{(68)Ga}-gozetotidem pomocí softwaru OLINDA/EXM, přičemž koeficienty časově integrované aktivity byly odhadnuty ze sekvenčních PET/CT snímků během 5 hodin po aplikaci. Průměrné absorbované dávky v orgánech, a efektivní dávka gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu, jsou uvedeny v tabulce níže:

Tabulka 4: Odhadované mediánové absorbované radiační dávky galium-^{(68)Ga}-gozetotidu (mGy/MBq). Všechny hodnoty se vztahují na dospělé muže, pokud není uvedeno jinak.

Orgán	Medián (mGy/MBq)	Min. (mGy/MBq)	Max. (mGy/MBq)
Nadledviny	0,05185	0,0431	0,098
Mozek	0,00791	0,00628	0,00891
Prs	0,00853	0,00763	0,00898
Thusté střevo – stěna	0,01365	0,0129	0,0147
Endosteum (povrch kosti)	0,0109	0,00927	0,011
Nitrohruční oblast	0,00537	0,0047	0,0546
Oční čočky	0,00502	0,00407	0,04091
Žlučník – stěna	0,02935	0,0234	0,0373
Srdce – stěna	0,02685	0,0239	0,0324
Ledviny	0,2075	0,0248	0,288
Játra	0,0588	0,043	0,077
Plíce	0,01635	0,0151	0,0191
Lymfatické uzliny	0,01685	0,0157	0,0215
Sval	0,00862	0,00709	0,00881
Jícen	0,01375	0,0132	0,016
Ústní sliznice	0,00836	0,00723	0,0128
Vaječníky*	0,01585	0,0146	0,0189
Slinivka břišní	0,0199	0,0184	0,0218
Prostata	0,01385	0,0112	0,0203
Červená (aktivní) kostní dřev	0,01495	0,0146	0,0167
Slinné žlázy	0,10885	0,0748	0,891
Kůže	0,00632	0,00536	0,0066
Tenké střevo – stěna	0,014	0,0131	0,0152
Slezina	0,0528	0,0372	0,108
Žaludek – stěna	0,0156	0,0143	0,0166
Varlata	0,008175	0,00678	0,0085
Brzlík	0,008435	0,00702	0,0853
Štítná žláza	0,00984	0,00912	0,0119
Močový měchýř – stěna	0,04585	0,0267	0,0814
Děloha/děložní hrdlo*	0,0153	0,0127	0,0222
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,02305	0,0209	0,0333

* Hodnota pro dospělou ženu.

Odhady byly vypočteny na základě časově integrovaných koeficientů aktivity uvedených ve studii Sandgren et al. (2019) pomocí softwaru IDAC Dose 2.1.

Efektivní dávka je odvozena podle publikace ICRP 103.

Po podání průměrné aktivity 2 MBq/kg pacientovi o hmotnosti 80 kg je efektivní dávka 3,5 mSv.

Typická radiační dávka pro kritické orgány, jako jsou ledviny, játra a močový měchýř po podání maximální aktivity 259 MBq, je (v tomto pořadí) 62,2, 13,73 a 14,77 mGy.

Tyto radiační dávky odpovídají samotné injekci gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu. Pokud jsou pro korekci atenuace použity CT nebo transmisní zdroj, radiační dávka je zvýšena o hodnotu, která se liší v závislosti na použité technice.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Natažení roztoku má být provedeno za aseptických podmínek. Mají být dodržována obvyklá bezpečnostní opatření pro manipulaci s radioaktivními materiály.

Injekční lahvička nesmí být otevřena před dezinfekcí zátky, roztok má být natažen přes zátku pomocí jednorázové injekční stříkačky vybavené vhodným ochranným stíněním a sterilní jednorázovou injekční jehlou, nebo pomocí schváleného automatizovaného aplikačního systému.

Pokud je v kterémkoli okamžiku přípravy narušena celistvost lahvičky, nesmí být přípravek použit.

Přípravek Isoprotrac má být používán pouze s roztokem chloridu gallitého- (^{68}Ga) z jednoho z níže uvedených schválených generátorů (viz postup přípravy).

Materiály použité při přípravě (nejsou součástí balení):

- 0,2 μm filtr (v případě potřeby se používá pro odvodušnění, v závislosti na použitém generátoru)
- Injekční jehla 20G $\times$ 70 mm (2 $\frac{3}{4}$ ") (*povinně nekovová/potažená jehla nebo plastový hrot*)
- Injekční jehla 23G $\times$ 25 mm (1") (*povinně nekovová/potažená jehla nebo plastový hrot*)
- Sterilní alkoholové tampony

Postup přípravy pro vícedávkové použití

Isoprotrac se dodává jako jednodávkový kit v jedné injekční lahvičce.

Příprava injekčního roztoku gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu má být provedena podle následujícího aseptického postupu:

Rekonstituce a značení za použití radionuklidového generátoru GalliaPharm výrobce Eckert & Ziegler

- Před použitím ponechejte injekční lahvičku s přípravkem Isoprotrac alespoň 10 minut temperovat na pokojovou teplotu.
- Sejměte víčko z horní části lahvičky a dezinfikujte uzávěr lahvičky vhodným alkoholovým tamponem, aby se povrch dezinfikoval, a nechejte jej oschnout.
- Umístěte lahvičku do vhodného stínění.
- Připojte 0,2 μm odvodušňovací filtr ke krátké sterilní injekční jehle (např. 25 mm) a vpíchněte ji do injekční lahvičky. Případně lze v následujícím kroku použít sterilní odvětrávaný plastový trn k připojení výstupní linky $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátoru.
- Připojte konektor luer výstupního vedení generátoru k delší sterilní eluční jehle (např. 70 mm) nebo použijte sterilní odvětrávaný plastový trn.
- Přes pryžovou zátku zaveďte sterilní eluční jehlu (nebo sterilní odvětrávaný plastový trn) do lahvičky.
- Eluujte generátor přímo do lahvičky podle návodu k použití generátoru GalliaPharm tak, aby v lahvičce bylo 5 ml čistého množství eluátu. Eluci proveďte manuálně nebo pomocí pumpy.
- Odpojte lahvičku od generátoru odstraněním eluční jehly a odvětrávací jehly s 0,2 μm odvodušňovacím filtrem z pryžové zátky a krouživým pohybem a převrácením lahvičky po dobu 15–30 sekund zajistíte rozpuštění jejího obsahu.
- Nechejte lahvičku stát 5 minut ve svislé poloze při pokojové teplotě.
- Po 5 minutách změřte pomocí dávkového kalibrátoru celkovou aktivitu lahvičky obsahující injekční roztok gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu, vypočítejte koncentraci radioaktivity a zaznamenejte výsledek.
- Po dokončení kontroly kvality je injekční roztok připraven k použití.

- l. Z důvodu radiační ochrany injekční roztok před použitím vizuálně zkontrolujte za adekvátním stíněním. Používejte pouze čiré injekční roztoky bez viditelných částic.
- m. Lahvičku s injekčním roztokem gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu uchovávejte až do použití ve svislé poloze v olověném stínění při teplotě do 25 °C. V okamžiku podání musí být přípravek natažen asepticky a musí být dodržovány zásady radiační ochrany. Dávka určená k podání má být bezprostředně před podáním ověřena vhodným dávkovým kalibrátorem. Mají být také zaznamenány údaje o podání přípravku.
- n. Po rekonstituci, značení radionuklidem a dokončení kontroly kvality může být injekční roztok gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu naředěn vodou pro injekci nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) až na konečný objem 10 ml.

Rekonstituce a značení za použití radionuklidového generátoru GalliAd výrobce IRE ELiT

- a. Před použitím ponechte injekční lahvičku s přípravkem Isoprotrace alespoň 10 minut temperovat na pokojovou teplotu.
- b. Sejměte víčko z horní části lahvičky a dezinfikujte uzávěr lahvičky vhodným alkoholovým tamponem, aby se povrch dezinfikoval, a nechte jej oschnout.
- c. Umístěte lahvičku do vhodného stínění.
- d. V oblasti okraje zátky zaveďte do lahvičky pomocí injekční stříkačky s velmi tenkou jehlou (max. 29G, např. inzulinová stříkačka) 0,5 ml sterilní vody pro injekci. Použití velmi tenké injekční jehly je nutné pro udržení podtlaku uvnitř injekční lahvičky.
- e. K zabránění vniknutí kovových nečistot použijte nový obal s vodou pro injekci.
- f. Vytáhněte injekční stříkačku a rekonstituuje obsah injekční lahvičky.
- g. Připojte konektor luer výstupního vedení generátoru k nekovové nebo potažené sterilní eluční jehle (např. 20G).
- h. Otočte přepínač generátoru do polohy pro plnění (loading) a počkejte alespoň 10 sekund. Poté přepínač otočte zpět do původní polohy.
- i. Přes pryžovou zátku zaveďte do lahvičky eluční jehlu.
- j. Eluujte generátor přímo do lahvičky podle návodu k použití generátoru GalliAd tak, aby v rekonstituované lahvičce bylo 1,1 ml čistého množství eluátu.
- k. Odpojte lahvičku od generátoru odstraněním eluční jehly. Krouživým pohybem a převrácením lahvičky po dobu 15–30 sekund zajistěte rozpuštění jejího obsahu.
- l. Nechte lahvičku stát 5 minut ve svislé poloze při pokojové teplotě.
- m. Po 5 minutách změřte pomocí dávkového kalibrátoru celkovou aktivitu lahvičky obsahující injekční roztok gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu, vypočítejte koncentraci radioaktivity a zaznamenejte výsledek.
- n. Po dokončení kontroly kvality je injekční roztok připraven k použití.
- o. Z důvodu radiační ochrany injekční roztok před použitím vizuálně zkontrolujte za adekvátním stíněním. Používejte pouze čiré injekční roztoky bez viditelných částic.
- p. Lahvičku s injekčním roztokem gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu uchovávejte až do použití ve svislé poloze v olověném stínění při teplotě do 25 °C. V okamžiku podání musí být přípravek natažen asepticky a musí být dodržovány zásady radiační ochrany. Dávka určená k podání má být bezprostředně před podáním ověřena vhodným dávkovým kalibrátorem. Mají být také zaznamenány údaje o podání přípravku.
- q. Po rekonstituci, značení radionuklidem a dokončení kontroly kvality může být injekční roztok gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu naředěn vodou pro injekci nebo injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) až na konečný objem 10 ml. Ke snížení osmolality je vyžadováno naředění na minimální objem 4 ml.

Roztok gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu je stabilní do doby 4 hodin od přípravy. Proto lze s přihlédnutím k aktivitě požadované pro podání radioaktivně značený roztok do 4 hodin po přípravě použít.

Radioaktivní odpad musí být zlikvidován v souladu s příslušnými místními požadavky.

Kontrola kvality

a. Materiály a vybavení

- Mobilní fáze – 77 g/l roztok amonium-acetátu ve vodě: methanol (50:50 v/v).
- iTLC-SG deska s vrstvou silikagelu pro TLC na vrstvě skleněných vláken (např. Agilent SGI001).
- Dávkový kalibrátor/ionizační komora nebo radioTLC skener.

b. Kontrola kvality – postup

Použití radioTLC skeneru

- Přelete mobilní fázi do vyvíjecí komory pro TLC do výšky 3–4 mm. Uzavřete komoru a vyčkejte po dobu minimálně 5 minut do ustavení rovnováhy par. Je důrazně doporučováno použití čerstvě připravených rozpouštědel.
- Připravte TLC proužek o délce 10 cm a šířce 1 cm.
- Načrtněte tenké čáry ve vzdálenosti 1 cm od spodního okraje proužku (základní linie), 5 cm a 9,5 cm.
- Pomocí injekční stříkačky s tenkou jehlou odeberte vzorek gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu a naneste jednu kapku (asi 5 µl) na základní linii proužku.
- Vložte proužek do vyvíjecí komory a nechejte vyvíjet, dokud mobilní fáze nedosáhne poslední čáry, 9,5 cm od základní linie proužku.
- iTLC proužek vyjměte a naskenujte pomocí radioTLC skeneru.
- Stanovte radiochemickou čistotu integrací píků na chromatogramu.
Specifikace retenčního faktoru (Rf):
- gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid = 0,8–1,
- ostatní sloučeniny gallia-(⁶⁸Ga) = 0–0,2.

Použití metody „cut-and-count“ (rozstřížení a měření)

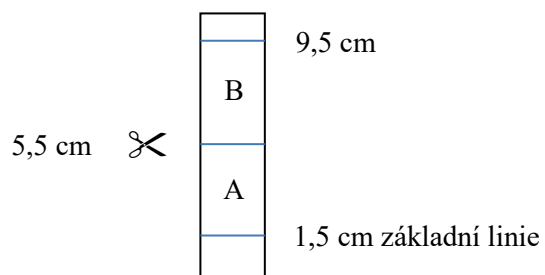
- Přelete mobilní fázi do vyvíjecí komory pro TLC do výšky 3–4 mm. Uzavřete komoru a vyčkejte po dobu minimálně 5 minut do ustavení rovnováhy par. Je důrazně doporučováno použití čerstvě připravených rozpouštědel.
- Připravte iTLC proužek o délce 10 cm a šířce 1 cm.
- Načrtněte tenké čáry ve vzdálenosti 1,5 cm od spodního okraje proužku (základní linie), 5,5 cm a 9,5 cm.
- Pomocí injekční stříkačky s tenkou jehlou odeberte vzorek gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu a naneste jednu kapku (asi 5 µl) na základní linii proužku.
- Vložte proužek do vyvíjecí komory a nechejte vyvíjet, dokud mobilní fáze nedosáhne poslední čáry, 9,5 cm od základní linie proužku.
- iTLC proužek uprostřed (5,5 cm) rozstříhněte na dva díly (*viz obrázek níže*) a změřte počet impulzů každého dílu v ionizační komoře nebo dávkovém kalibrátoru.
- Stanovte radiochemickou čistotu pomocí vzorce:

$$\% \text{ gallium-(}^{68}\text{Ga)-gozetotidu} = \frac{\text{aktivita horní části}}{\text{aktivita obou částí}} \times 100$$

Kritéria přijatelnosti:

- gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid $\geq 97\%$
- ostatní sloučeniny gallia-(⁶⁸Ga) $\leq 3\%$

Metoda „cut-and-count“ (rozstřížení a měření)



$$\% \text{ gallium-}({}^{68}\text{Ga})\text{-gozetotidu} = \frac{B}{A + B} \times 100$$