

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Isoprotrac 10 mikrogramov kit na rádiofarmakum

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje gozetotid trifluóracetát v množstve zodpovedajúcom 10 mikrogramom gozetotidu.

Rádionuklid nie je súčasťou kitu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kit na rádiofarmakum.

Biely alebo takmer biely prášok.

Na rádioaktívne označenie roztokom chloridu galitého (^{68}Ga).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie.

Po rádioaktívnom označení roztokom chloridu galitého (^{68}Ga) je gárium (^{68}Ga) gozetotid indikovaný na detekciu lézií pozitívnych na prostatický špecifický membránový antigén (PSMA) pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) u dospelých s karcinómom prostaty v nasledujúcich klinických podmienkach:

- Primárne určenie štádia ochorenia (staging) u pacientov s vysokorizikovým karcinómom prostaty pred podstúpením primárnej kuratívnej liečby.
- Podozrenie na rekurentný karcinóm prostaty u pacientov so zvyšujúcimi sa hladinami prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére po primárnej kuratívnej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek môžu podávať iba vyškolení zdravotnícki pracovníci s technickými skúsenosťami v používaní a zaobchádzaní so zobrazovacími látkami v nukleárnej medicíne, a to len v určenom zariadení pre nukleárnu medicínu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka gárium (^{68}Ga) gozetotidu je 1,8 – 2,2 MBq/kg telesnej hmotnosti, pričom minimálna dávka je 111 MBq a maximálna dávka je 259 MBq.

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie gárium (^{68}Ga) gozetotidu v pediatrickej populácii na identifikáciu PSMA pozitívnych lézií pri karcinóme prostaty nie je relevantné.

Bezpečnosť a účinnosť gárium (^{68}Ga) gozetotidu u detí vo veku 0 až 18 rokov nebola stanovená.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť gárium (^{68}Ga) gozetotidu nebola skúmaná u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť gárium (^{68}Ga) gozetotidu nebola skúmaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Je potrebné starostlivo zvážiť podávanú aktivitu, pretože u týchto pacientov je možná zvýšená expozícia žiareniu, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na intravenózne podanie ako jednorazová injekcia. Pred podaním pacientovi sa má liek rekonštituovať a označiť rádionuklidom.

Po rekonštitúcii a označení rádionuklidom sa má injekčný roztok gárium (^{68}Ga) gozetotidu podať pomalou intravenóznou injekciou. Je potrebné predísť lokálnej extravazácii vedúcej k neúmyselnému vystaveniu pacienta žiareniu a výskytu artefaktov pri zobrazovaní. Po injekcii má nasledovať intravenózne prepláchnutie injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo podanie celej dávky.

Celková rádioaktivita v injekčnej striekačke sa má overiť kalibrátorom dávky bezprostredne pred a po podaní pacientovi. Kalibrátor dávky musí byť kalibrovaný a musí spĺňať medzinárodné normy. Majú sa dodržiavať pokyny na riedenie roztoku gárium (^{68}Ga) gozetotidu (pozri časť 12).

Pre pokyny na rekonštitúciu a označenie lieku rádionuklidom pred podaním, pozri časť 12.

Pre informácie týkajúce sa prípravy pacienta, pozri časť 4.4.

Získanie snímok

Gárium (^{68}Ga) gozetotid je vhodný na medicínske zobrazovanie pomocou PET.

Pred získaním snímok má byť močový mechúr pacienta vyprázdnený. Ak je to možné, pacient má ležať na chrbte s rukami nad hlavou. Na korekciu atenuácie a anatomickú koreláciu je potrebné vykonať vyšetrenie počítačovou tomografiou (*computed tomography*, CT). Snímanie musí zahŕňať celotelové snímanie od bázy lebky po stred stehna.

PET vyšetrenie sa má začať 50 až 100 (ideálne 60) minút po intravenóznom podaní roztoku gárium (^{68}Ga) gozetotidu.

Čas začiatku a trvanie vyšetrenia sa majú prispôsobiť použitému zariadeniu, pacientovi a charakteristikám nádoru, aby sa dosiahla čo najlepšia kvalita získaných snímok.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na ktorúkoľvek zo zložiek označeného rádiofarmaka.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Možné reakcie z precitlivenosti alebo anafylaktické reakcie

Ak sa vyskytnú reakcie z precitlivenosti alebo anafylaktické reakcie, podávanie lieku sa má okamžite ukončiť a v prípade potreby sa má začať intravenózna liečba. Aby bolo možné v núdzových situáciách okamžite zareagovať, je nutné mať okamžite k dispozícii potrebné lieky a vybavenie, ako je endotracheálna trubica a ventilátor.

Odôvodnenie individuálneho prínosu/rizika

U každého pacienta musí byť vystavenie žiareniu odôvodnené pravdepodobným prínosom. Podávaná aktivita má byť v každom prípade čo najnižšia, aby sa zároveň získali požadované diagnostické informácie.

K dnešnému dňu nie sú k dispozícii žiadne výsledné údaje, ktoré by poskytovali podstatné informácie o následnej liečbe pacientov s vysokorizikovým ochorením, keď sa PET/CT použije na primárne určenie štádia lézií PSMA.

Riziko ožiarenia

Gálium (^{68}Ga) gozetotid prispieva k celkovému dlhodobému kumulatívne vystaveniu pacienta žiareniu, ktoré je spojené so zvýšeným rizikom výskytu rakoviny. Je potrebné zabezpečiť bezpečné zaobchádzanie, rekonštitúciu a postupy označenia rádionuklidom, aby boli pacienti a zdravotnícki pracovníci chránení pred neúmyselným vystavením žiareniu (pozri časti 6.6 a 12).

Porucha funkcie obličiek

Bezpečnosť a účinnosť gálium (^{68}Ga) gozetotidu nebola skúmaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Je potrebné starostlivo zvážiť podávanú aktivitu, pretože u týchto pacientov je možná zvýšená expozícia žiareniu.

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť gálium (^{68}Ga) gozetotidu nebola skúmaná u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Príprava pacienta

Nie je potrebné, aby boli pacienti nalačno. Pacienti môžu užívať všetky svoje lieky. Androgénovou depriváčnou terapiou sa môže zvýšiť expresia PSMA, ale klinický význam je nejasný. Pacient má byť pred začiatkom vyšetrenia dobre hydratovaný a má byť vyzvaný, aby sa tesne pred snímaním vymočil. Pacient má byť vyzvaný, aby počas prvých hodín po vyšetrení čo najčastejšie močil, aby sa znížila miera ožiarenia.

Súbežné podávanie slučkových diuretík môže znížiť aktivitu gálium (^{68}Ga) gozetotidu v močovom mechúre a močovode, a redukovať artefakty v okolí močového mechúra.

Interpretácia snímok získaných pomocou gálium (^{68}Ga) gozetotidu

PSMA sa môže exprimovať s variabilnou intenzitou v rôznych nádorových aj nenádorových tkanivách. Akumulácia gálium (^{68}Ga) gozetotidu nie je špecifická pre karcinóm prostaty a môže k nej dochádzať aj v normálnych tkanivách, najmä v obličkách, slzných žľazách, slinných žľazách, stene močového mechúra, pečeni, ako aj v sympatických gangliách. Okrem toho môže k akumulácii gálium (^{68}Ga) gozetotidu dochádzať aj pri iných typoch karcinómov a nezhubných procesov, čo môže viesť k falošne pozitívnym nálezom. Falošne pozitívne nálezy súvisiace s použitím gálium (^{68}Ga) gozetotidu boli opísané v nasledujúcich prípadoch:

- zápalové procesy, ako je tuberkulóza, divertikulóza a pooperačné zápalové procesy vrátane zápalovej akumulácie PSMA v prostatickom lôžku a prostatickej močovej rúre po nedávnej

- (< 2 mesiace) radikálnej prostatektómii (RP),
- ochorenia kostí, ako je osteomyelitída, zlomeniny, Pagetova choroba, fibrózna dysplázia, hemangióm a iné,
 - benígne novotvary, napríklad meningiomy, nádory nervových pošiev, adenómy štítnej žľazy a prítušných teliesok, tymómy, adenómy nadobličiek, dermatofibrómy a iné,
 - iné malígne novotvary, ako sú nádory centrálného nervového systému, t. j. gliómy, karcinóm štítnej žľazy, prsníka, pľúc, lymfóm, neuroendokrinné nádory, kolorektálne nádory, primárne kostné nádory a mnohé ďalšie.

Falošne negatívne výsledky sa môžu vyskytnúť pri karcinóme prostaty, ktorý neexprimuje PSMA receptory v dostatočnej miere na to, aby sa dali detegovať. Toto sa opisuje približne v 3 – 10 % prípadov.

PET snímky po podaní gárium (^{68}Ga) gozetotidu môže interpretovať iba posudzovateľ vyškolený v oblasti interpretácie PET snímok s použitím gárium (^{68}Ga) gozetotidu. Nálezy na PET snímkach po podaní gárium (^{68}Ga) gozetotidu sa majú vždy interpretovať v spojení s inými diagnostickými metódami (vrátane histopatológie) a majú byť nimi potvrdené pred následnou zmenou v starostlivosti o pacienta.

Kyslé pH a extravazácia

Nízke pH gárium (^{68}Ga) gozetotidu môže po podaní viesť k reakciám v mieste podania injekcie. Neúmyselná extravazácia môže spôsobiť lokálne podráždenie v dôsledku kyslého pH roztoku. Prípady extravazácie je potrebné riešiť v súlade s usmerneniami zdravotníckeho zariadenia.

Po procedúre

Pacienta je potrebné vyzvať, aby počas prvých hodín po vyšetrení pil dostatočné množstvo vody a čo najčastejšie vyprázdňoval močový mechúr, aby sa znížila miera vystavenia močového mechúra žiareniu.

Je potrebné zamedziť blízkeho kontaktu s deťmi a tehotnými ženami počas prvých 6 hodín po podaní rádiofarmaka.

Špecifické upozornenia

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Opatrenia týkajúce sa rizík pre životné prostredie sú uvedené v časti 6.6.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na extrémne nízku hmotnostnú dávku, ktorá nepresahuje jednorazovú dávku 10 mikrogramov, sa neočakáva, že by gárium (^{68}Ga) gozetotid mal akúkoľvek klinicky významnú interakciu s inými liekmi (pozri časť 5.2). Neboli vykonané žiadne interakčné štúdie.

Na základe empirických skúseností sa pacientom, ktorí podstúpili diagnostické vyšetrenia s použitím gárium (^{68}Ga) gozetotidu, odporúča liečbu neprerušovať.

Androgénová deprivačná terapia a iné terapie zamerané na dráhu androgénových receptorov

Androgénová deprivačná terapia (ADT) a iné terapie zamerané na dráhu androgénových receptorov, ako sú antagonisty androgénových receptorov, môžu pri karcinóme prostaty viesť k zmenám vo vychytávaní gárium (^{68}Ga) gozetotidu. Vplyv týchto terapií na výsledky PET s použitím gárium (^{68}Ga) gozetotidu nebol stanovený.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Gálium (^{68}Ga) gozetotid nie je indikovaný na použitie u žien. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití gálium (^{68}Ga) gozetotidu u žien. Neboli vykonané žiadne štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách s gálium (^{68}Ga) gozetotidom. Všetky rádiofarmaká vrátane gálium (^{68}Ga) gozetotidu však majú potenciál spôsobiť poškodenie plodu.

Dojčenie

Gálium (^{68}Ga) gozetotid nie je indikovaný na použitie u žien. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch gálium (^{68}Ga) gozetotidu na dojčených novorodencov/dojčatá ani na tvorbu mlieka. Neboli vykonané žiadne štúdie na zvieratách o účinkoch gálium (^{68}Ga) gozetotidu na laktáciu.

Fertilita

V rozšírenej štúdii toxicity s jednorazovou dávkou sa nezistilo, že by samčie reprodukčné orgány boli cieľovými orgánmi toxicity.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Gálium (^{68}Ga) gozetotid nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vystavenie ionizujúcemu žiareniu je spojené so vznikom rakoviny a možným vznikom vrodených chýb. Keďže efektívna dávka pri podaní priemernej aktivity 2 MBq/kg mužovi s telesnou hmotnosťou 80 kg je 3,5 mSv, očakáva sa, že tieto nežiaduce reakcie sa vyskytnú s nízkou pravdepodobnosťou.

U pacientov, ktorým bol podaný gálium (^{68}Ga) gozetotid, sa vyskytli mierne až stredne závažné nežiaduce reakcie. Najčastejšie hlásenými reakciami boli únava, bolesť hlavy, reakcie v mieste podania injekcie, nevoľnosť a vyrážka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Uvedené nežiaduce reakcie (Tabuľka 1) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu podľa konvencií MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, závrat, parestézia, nespavosť	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea, hnačka, dysfágia	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, reakcia v mieste podania injekcie*	Menej časté

* Reakcie v mieste podania injekcie zahŕňajú pálenie v mieste podania injekcie, svrbenie a bolesť v mieste

podania injekcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania.

Gálium (^{68}Ga) gozetotid sa podáva ako jednorazová dávka na diagnostické účely. Predávkovanie v dôsledku opakovaného podávania lieku nie je pravdepodobné.

V prípade predávkovania gálium (^{68}Ga) gozetotidom sa má pacientom absorbovaná dávka podľa možnosti znížiť prostredníctvom zvýšenia eliminácie lieku z tela hydratáciou a častým močením. Je možné zvážiť aj diuretikum. Ak je to možné, má sa odhadnúť efektívna dávka žiarenia podaná pacientovi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostické rádiofarmaká, iné diagnostické rádiofarmaká na detekciu nádoru, ATC kód: V09IX14

Mechanizmus účinku

Gálium (^{68}Ga) gozetotid sa viaže na prostatický špecifický membránový antigén (PSMA). Viaže sa na bunky, ktoré exprimujú PSMA, vrátane malígnych rakovinových buniek prostaty, ktoré zvyčajne nadmerne exprimujú PSMA. Gálium (^{68}Ga) je rádionuklid emitujúci β^+ žiarenie, čo umožňuje zobrazovanie pomocou PET.

Farmakodynamické účinky

V chemických koncentráciách používaných pri diagnostických vyšetreniach nevykazuje gálium (^{68}Ga) gozetotid žiadnu farmakodynamickú aktivitu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

PSMA PET vyšetrenie pred radikálnou prostatektómiou

V prospektívnej štúdii Hopea a kol. (2021) s celkovo 764 mužmi so stredne rizikovým až vysokorizikovým karcinómom prostaty podľa D'Amicových kritérií, ktorí podstúpili PET vyšetrenie s gálium (^{68}Ga) gozetotidom, bola hodnotená citlivosť a špecificita PET vyšetrenia s gálium (^{68}Ga) gozetotidom pomocou histopatológie ako referenčného štandardu. Celkovo bolo 166 pacientov hodnotených ako stredne rizikových a 590 malo vysokorizikový karcinóm prostaty. V chirurgickej kohorte malo 49 pacientov stredne rizikový, zatiaľ čo 225 pacientov malo vysokorizikový karcinóm prostaty.

Na základe patologických správ malo 75 z 277 pacientov (27 %) metastázy v panvových uzlinách. Výsledky PET vyšetrenia s gálium (^{68}Ga) gozetotidom boli u 40 z 277 (14 %) pacientov pozitívne na metastázy do panvových uzlín, u 2 z 277 (1 %) pacientov pozitívne na metastázy do extrapelvických uzlín a u 7 z 277 (3 %) pacientov pozitívne na metastázy do kostí. Citlivosť, špecificita, pozitívna prediktívna hodnota (*positive predictive value*, PPV) a negatívna prediktívna hodnota (*negative predictive value*, NPV) pre metastázy do panvových uzlín (zhrnuté v Tabuľke 2) boli v tomto poradí

0,40 (95 % IS, 0,34 – 0,46); 0,95 (95 % IS, 0,92 – 0,97); 0,75 (95 % IS, 0,70 – 0,80) a 0,81 (95 % IS, 0,76 – 0,85). Zo 764 pacientov 487 (64 %) nepodstúpilo prostatektómiu, 108 z nich bolo vylúčených zo sledovania. Pacienti, ktorí boli naďalej sledovaní, podstúpili rádioterapiu (262 z 379 (69 %)), systémovú terapiu (82 z 379 (22 %)), sledovanie (16 z 379 (4 %)) alebo inú liečbu (19 z 379 (5 %)).

Tabuľka 2: Výkonnosť PET vyšetrenia s gálium (^{68}Ga) gozetotidom na detekciu metastáz v panvových lymfatických uzlinách (n=277) na úrovni pacienta

Hodnoty na jedného pacienta	Väčšinové hodnotenie Priemerná hodnota v % (95% IS)
Citlivosť	40 (34 – 46)
Špecifická	95 (92 – 97)
PPV	75 (70 – 80)
NPV	81 (76 – 85)

PSMA-biochemická recidíva (biochemical recurrence, BCR)

V štúdií Fendlera a kol. z roku 2019 podstúpilo 635 dospelých pacientov mužského pohlavia s histopatologicky preukázaným karcinómom prostaty a biochemickou recidívou (BCR) po prostatektómii (N=262), rádioterapii (N=169) alebo oboch (N=204) vyšetrenie PET/CT alebo PET/MRI s gálium (^{68}Ga) gozetotidom. BCR bola definovaná sérovou hladinou PSA $\geq 0,2$ ng/ml viac ako 6 týždňov po prostatektómii alebo zvýšením sérovej hladiny PSA o najmenej 2 ng/ml nad najnižšiu hodnotu po definitívnej rádioterapii. Pacienti mali medián hladiny PSA 2,1 ng/ml nad najnižšou hodnotu po rádioterapii (rozsah: 0,1 – 1154 ng/ml). Kompozitný referenčný štandard vrátane histopatológie, sériových hladín PSA v sére a zobrazovacích nálezov (CT, MRI a scintigrafie kostí) bol k dispozícii pre 223 zo 635 (35,1 %) pacientov, zatiaľ čo samotný histopatologický referenčný štandard bol k dispozícii pre 93 (14,6 %) pacientov. PET/CT snímky hodnotili 3 nezávislí hodnotitelia, ktorí nemali k dispozícii klinické informácie okrem typu primárnej terapie a najnovšej hladiny PSA v sére.

PSMA-pozitívne lézie boli detegované u 475 zo 635 (75 %) pacientov, ktorí boli vyšetrení s gálium (^{68}Ga) gozetotidom a miera detekcie sa významne zvýšila s hladinami PSA. Miera detekcie lézií pozitívnych s gálium (^{68}Ga) gozetotidom sa zvyšovala so zvyšujúcimi sa hladinami PSA v sére. Citlivosť, špecifická, pozitívna prediktívna hodnota a negatívna prediktívna hodnota zobrazovania PET/CT s použitím gálium (^{68}Ga) gozetotidu sú zhrnuté v Tabuľke 3. Fleissova hodnota κ (kappa) pre zobrazovanie PET/CT s gálium (^{68}Ga) gozetotidom sa pohybovala v rozmedzí od 0,65 (95 % IS: 0,61; 0,70) do 0,78 (95 % IS: 0,73; 0,82) v hodnotených oblastiach (lôžko prostaty, panvové uzliny, extrapelvické mäkké tkanivá a kosti).

Tabuľka 3: Diagnostická výkonnosť PET/CT vyšetrenia s gálium (^{68}Ga) gozetotidom u pacientov s biochemicky recidivujúcim karcinómom prostaty

	Kompozitný referenčný štandard	Histopatologický referenčný štandard
Počet pacientov	233	93
Citlivosť (%; 95 % IS) na pacienta	nie je k dispozícii	92 (84 – 96)
Špecifická (%; 95 % IS) na pacienta	nie je k dispozícii	90 (82 – 95)
PPV (%; 95 % IS) na pacienta	92 (88 – 95)	84 (75 – 90)
NPV (%; 95 % IS) na pacienta	92 (88 – 85)	84 (76 – 91)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Isoprotracem vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri vizualizácii prostatického špecifického membránového antigénu pri karcinóme prostaty (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri

v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa gárium (^{68}Ga) gozetotid rýchlo eliminuje z krvi. Už po 5 až 10 minútach sa pozoruje akumulácia gárium (^{68}Ga) gozetotidu v obličkách, ako aj v nádoroch exprimujúcich PSMA receptory.

Vychytávanie orgánmi

Najvyššia absorbovaná dávka žiarenia gárium (^{68}Ga) gozetotidu sa vyskytla v obličkách, slzných žľazách, slinných žľazách, stene močového mechúra a pečeni (pozri časť 11).

Maximálne hodnoty pomeru nádor/pozadie sa pozorujú medzi 1 až 2 hodinami po podaní injekcie. Rakovinové lézie sú viditeľné aj po 3 hodinách. Je však nevyhnutné, aby sa pacient tesne pred zobrazovaním vymočil.

Biotransformácia

Na základe *in vitro* údajov je gárium (^{68}Ga) gozetotid v zanedbateľnej miere metabolizovaný pečeňou a obličkami.

Eliminácia

Gárium (^{68}Ga) gozetotid je vylučovaný primárne renálnou cestou. Približne 14 % podanej dávky gárium (^{68}Ga) gozetotidu sa z tela vylúči močom do 2 hodín po podaní injekcie.

Efektívny polčas

Na základe biologického a terminálneho polčasu premeny gárium (^{68}Ga) gozetotidu, ktorý je 4,4 hodiny, a na základe fyzikálneho polčasu premeny gália (^{68}Ga), ktorý je 68 minút, je výsledný efektívny polčas gárium (^{68}Ga) gozetotidu 54 minút.

Hodnotenie potenciálu liekových interakcií *in vitro*

Enzýmy CYP450

Neboli vykonané žiadne štúdie na hodnotenie interakcie s enzýmami CYP450. Na základe nízkej systémovej expozície nie vyššej ako 10 mikrogramov/dávku, ktorá vedie k maximálnej plazmatickej koncentrácii nie vyššej ako 2 ng/ml, sa neočakáva žiadna klinicky podstatná interakcia s týmito enzýmami.

Transportéry

Neboli vykonané žiadne štúdie na hodnotenie interakcie s liekovými transportérmi. Na základe nízkej systémovej expozície nie vyššej ako 10 mikrogramov/dávku, ktorá vedie k maximálnej plazmatickej koncentrácii nie vyššej ako 2 ng/ml, sa neočakáva žiadna klinicky podstatná interakcia s týmito transportérmi.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií toxicity a genotoxicity po jednorazovom podaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrolyzovaná želatína
octan sodný bezvodý
chlorid sodný

Roztok získaný po označení rádionuklidom obsahuje ako pomocnú látku tiež kyselinu chlorovodíkovú.

6.2 Inkompatibility

Značenie nosičových molekúl rádionuklidom chloridom galitým (^{68}Ga) je veľmi citlivé na prítomnosť stopových kovových nečistôt. Majú sa používať iba injekčné striekačky a ihly, ktoré dokážu minimalizovať hladiny stopových kovových nečistôt (napríklad nekovové alebo silikónom potiahnuté ihly – nie sú súčasťou balenia). Majú sa dodržiavať pokyny pre použitie generátora.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii a označení rádionuklidom: Uchovávať pri teplote do 25 °C a použiť do 4 hodín.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a označení lieku rádionuklidom pozri časť 6.3.

Uchovávanie rádiofarmák má byť v súlade s národnými predpismi o rádioaktívnych materiáloch.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml bezfarebná viacdávková injekčná liekovka (sklo typu I) uzavretá gumovou zátkou (brómbutyl) a zaistená odklápacím uzáverom (hliník) s ochranným viečkom (polypropylén).

Veľkosť balenia: 5 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné upozornenie

Po označení Isoprotracé rádionuklidom sa musia dodržiavať bežné opatrenia radiačnej ochrany pre rádiofarmaká.

Rádiofarmaká môžu prijímať, používať a podávať iba oprávnené osoby v určených klinických zariadeniach. Na ich príjem, uchovávanie, používanie, prepravu a likvidáciu sa vzťahujú predpisy a/alebo príslušné povolenia miestnych kompetentných úradov.

Rádiofarmaká majú byť pripravované v súlade s požiadavkami na radiačnú bezpečnosť aj

farmaceutickú kvalitu. Je potrebné prijať príslušné aseptické opatrenia.

Obsah injekčnej liekovky je určený len na prípravu injekčného roztoku gálie (^{68}Ga) gozetotidu a nemá sa podávať priamo pacientovi bez toho, aby najprv prešiel prípravou.

Pokyny na označenie lieku rádionuklidom pred jeho podaním pozri v časti 12.

Ak kedykoľvek počas prípravy tohto lieku dôjde k porušeniu integrity injekčnej liekovky, liek sa nesmie použiť.

Obsah kitu pred konečnou prípravou nie je rádioaktívny. Po pridaní roztoku gálie (^{68}Ga) je však potrebné zabezpečiť primerané tnenie výsledného prípravku.

Po rekonštitúcii a označení rádionuklidom obsahuje prípravok sterilný injekčný roztok gálie (^{68}Ga) gozetotidu s aktivitou do 2 590 MBq. Injekčný roztok gálie (^{68}Ga) gozetotidu tiež obsahuje kyselinu chlorovodíkovú pochádzajúcu z roztoku chloridu galitého (^{68}Ga).

Podávanie rádiofarmák predstavuje pre druhé osoby riziká z vonkajšieho ožiarenia alebo kontaminácie vyliatím moču, vracaním atď. Preto sa musia prijať opatrenia radiačnej ochrany v súlade s národnými predpismi.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

88/0231/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júna 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026

11. DOZIMETRIA

Roztok gálie (^{68}Ga) sa získava z $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ rádionuklidového generátora. Gálie (^{68}Ga) sa premieňa emisiou pozitronov (energia 511 keV) s fyzikálnym polčasom rozpadu 67,71 minút na stabilný izotop zinku (^{68}Zn).

Dozimetrické údaje boli skúmané v niekoľkých štúdiách s konzistentnými zisteniami. V štúdií Sandgrena a kol. (2019) štyria dospelí pacienti s karcinómom prostaty a biochemickou recidívou

(*biochemical recurrence*, BCR) podstúpili trojrozmernú obrazovú dozimetriu s gálium (^{68}Ga) gozetotidom, ktorá bola hodnotená pomocou softvéru OLINDA/EXM s časovo integrovanými koeficientmi aktivity odhadnutými zo sekvenčných PET/CT snímok počas 5 hodín po podaní. Medián dávok absorbovaných orgánmi a efektívna dávka gálium (^{68}Ga) gozetotidu sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka 4: Odhadované stredné absorbované dávky žiarenia gálium (^{68}Ga) gozetotidu (mGy/MBq). Všetky hodnoty sa vzťahujú na dospelých mužov, pokiaľ nie je uvedené inak.

Orgán	Medián (mGy/MBq)	Minimum (mGy/MBq)	Maximum (mGy/MBq)
Nadobličky	0,05185	0,0431	0,098
Mozog	0,00791	0,00628	0,00891
Prsníky	0,00853	0,00763	0,00898
Stena hrubého čreva	0,01365	0,0129	0,0147
Endosteum (povrch kostí)	0,0109	0,00927	0,011
Vnútrohruďná oblasť	0,00537	0,0047	0,0546
Očné šošovky	0,00502	0,00407	0,04091
Stena žľzníka	0,02935	0,0234	0,0373
Stena srdca	0,02685	0,0239	0,0324
Obličky	0,2075	0,0248	0,288
Pečeň	0,0588	0,043	0,077
Plúca	0,01635	0,0151	0,0191
Lymfatické uzliny	0,01685	0,0157	0,0215
Svaly	0,00862	0,00709	0,00881
Pažerák	0,01375	0,0132	0,016
Ústna sliznica	0,00836	0,00723	0,0128
Vaječníky*	0,01585	0,0146	0,0189
Pankreas	0,0199	0,0184	0,0218
Prostata	0,01385	0,0112	0,0203
Červená (aktívna) kostná dreň	0,01495	0,0146	0,0167
Slinné žľazy	0,10885	0,0748	0,891
Koža	0,00632	0,00536	0,0066
Stena tenkého čreva	0,014	0,0131	0,0152
Slezina	0,0528	0,0372	0,108
Stena žalúdka	0,0156	0,0143	0,0166
Semenníky	0,008175	0,00678	0,0085
Týmus	0,008435	0,00702	0,0853
Štítka žľaza	0,00984	0,00912	0,0119
Stena močového mechúra	0,04585	0,0267	0,0814
Maternica/krček*	0,0153	0,0127	0,0222
Efektívna dávka (mSv/MBq)	0,02305	0,0209	0,0333

*hodnota pre dospelú ženu

Odhady boli vypočítané na základe časovo integrovaných koeficientov aktivity uvedených v publikácii Sandgrena a kol. (2019) s použitím softvéru IDAC Dose 2.1.

Efektívna dávka bola odvodená podľa ICRP Publication 103 (*International Commission on Radiological Protection*, ICRP (Medzinárodná komisia pre radiačnú ochranu)).

Efektívna dávka vyplývajúca z podania priemernej aktivity 2,2 MBq/kg mužovi s telesnou hmotnosťou 80 kg je 3,5 mSv.

Pre podanú maximálnu aktivitu 259 MBq je typická dávka žiarenia do kritických orgánov, ktorými sú

obličky, pečeň a močový mechúr nasledovná: obličky 62,2 mGy, pečeň 13,7 mGy a močový mechúr 14,77 mGy.

Tieto dávky žiarenia zodpovedajú samotnej injekcii gálium (^{68}Ga) gozetotidu. Ak sa na korekciu atenuácie použije CT alebo transmisné zdroje, dávka žiarenia sa zvýši o hodnotu, ktorá sa líši v závislosti od použitej techniky.

12. POKYNY NA PRÍPRAVU RÁDIOFARMÁK

Majú sa dodržiavať bežné bezpečnostné opatrenia pre manipuláciu s rádioaktívnymi materiálmi. Injekčná liekovka sa nesmie otvoriť pred dezinfekciou zátky, roztok sa má odobrať cez zátku pomocou jednorazovej injekčnej striekačky vybavenej vhodným ochranným tienením a jednorazovej sterilnej ihly, alebo pomocou autorizovaného automatizovaného aplikačného systému. Ak je celistvosť liekovky narušená, liek sa nemá použiť.

Isoprotrac sa má používať iba s roztokom chloridu galitého (^{68}Ga) z nasledujúcich schválených generátorov rádionuklidov $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (osobitné pokyny na použitie každého generátora, pozri nižšie):

- Eckert & Ziegler GalliaPharm
- IRE EliT Galli Ad
- Curium GalenVita

Tiež je potrebné dodržiavať návod na použitie dodaný výrobcom generátora.

Odporúčaný materiál použitý v procese prípravy (nie je súčasťou balenia)

- 0,2 μm filter (používa sa ako odvzdušňovací otvor v prípade potreby, v závislosti od použitého generátora)
- Odvzdušňovacia ihla 20G $\times$ 16 mm (*nekovová/potiahnutá ihla alebo plastový hrot sú povinné*)
- Elučná ihla 23G $\times$ 16 mm alebo 25 mm (*nekovová/potiahnutá ihla alebo plastový hrot sú povinné*)
- Injekčná striekačka s veľmi tenkou ihlou (max. 27G) – na rekonštitúciu injekčnej liekovky sterilnou vodou na injekcie pred označením rádioaktívnou látkou pomocou Galli Ad
- Uzáver Luer lock Combi
- Sterilné alkoholové tampóny

Príprava na viacdávkové podanie

Isoprotrac sa dodáva ako kit s jednou injekčnou liekovkou.

Príprava roztoku gálium (^{68}Ga) gozetotidu sa má vykonať podľa nasledujúceho aseptického postupu:

Krok 1: Rekonštitúcia a označenie rádioaktívnou látkou

- Pred použitím nechajte injekčnú liekovku s Isoprotrac temperovať na izbovú teplotu minimálne 10 minút.
- Odstráňte viečko z vrchnej časti injekčnej liekovky a dezinfikujte uzáver injekčnej liekovky vhodným alkoholovým tampónom, aby ste dezinfikovali povrch, a nechajte ho uschnúť na vzduchu.
- Umiestnite injekčnú liekovku do vhodného tienenia.

Postupujte podľa návodov na rekonštitúciu a označenie rádioaktívnou látkou špecifických pre jednotlivé generátory uvedené nižšie, potom pokračujte krokom 2.

Na rekonštitúciu a označenie rádionuklidom pomocou generátorov Eckert & Ziegler GalliaPharm a Curium GalenVita:

- d. Pripojte 0,2 µm odvzdušňovací filter ku krátkej sterilnej ihle (napr. 16 mm) a vpichnete ju do injekčnej liekovky pod uhlom 45°. Alternatívne môžete na pripojenie výstupnej hadičky generátora v ďalšom kroku použiť sterilný odvzdušňovací plastový hrot.
- e. Najprv odstráňte uzáver Luer lock Combi z výstupnej hadičky generátora, potom pripojte zasúvací Luer konektor výstupnej hadičky generátora k nekovovej alebo potiahnutej sterilnej elučnej ihle (napr. 25 mm) alebo použite sterilný odvzdušňovací plastový hrot.
- f. Zaved'te sterilnú elučnú ihlu (alebo sterilný odvzdušňovací plastový hrot) do injekčnej liekovky cez stred gumenej zátky, prednostne pod uhlom 90°.
- g. Generátor eluujte priamo do injekčnej liekovky podľa návodu na použitie generátora, aby ste do injekčnej liekovky získali čistý objem 5 ml (v prípade GalliaPharm) alebo 4 ml (v prípade GalenVita) eluátu. Elúciu možno vykonať manuálne alebo použitím pumpy.
- h. Odpojte liekovku od generátora odstránením elučnej ihly a odvzdušňovacej ihly s 0,2 µm odvzdušňovacím filtrom z gumovej zátky a injekčnú liekovku premiešajte 15 – 20 sekúnd, aby sa jej obsah rozpustil.
- i. Odstráňte použitú elučnú ihlu pripojenú k výstupnej hadičke generátora a nahraďte ju uzáverom Luer lock Combi.

Na rekonštitúciu a označenie rádionuklidom pomocou generátora IRE ELiT GalliAd:

- d. Pomocou injekčnej striekačky, na ktorej je nasadená veľmi tenká ihla (odporúča sa max. 27G, napr. inzulínová striekačka, s pevne nasadenou ihlou) zaved'te cez okraj zátky do injekčnej liekovky 0,5 ml sterilnej vody na injekcie. Použitie veľmi tenkej ihly je nevyhnutné na udržanie podtlaku vo vnútri injekčnej liekovky.
- e. Použite nové balenie s vodou na injekcie, aby ste zabránili vniknutiu kovových nečistôt.
- f. Vyberte injekčnú striekačku a rekonštituujte obsah injekčnej liekovky.
- g. Najprv odstráňte uzáver Luer lock Combi z výstupnej hadičky generátora, potom pripojte zasúvací Luer konektor výstupnej hadičky generátora k nekovovej alebo potiahnutej sterilnej elučnej ihle (napr. 16 mm).
- h. Otočte tlačidlo generátora do polohy na plnenie (loading) a počkajte aspoň 10 sekúnd. Potom otočte tlačidlo naspäť do pôvodnej polohy.
- i. Zaved'te elučnú ihlu do injekčnej liekovky cez gumovú zátku.
- j. Generátor eluujte priamo do injekčnej liekovky podľa návodu na použitie generátora GalliAd, aby ste v rekonstituovanej injekčnej liekovke dosiahli čistý objem eluátu 1,1 ml.
- k. Odpojte injekčnú liekovku od generátora odstránením elučnej ihly. Poriadne premiešajte liekovku 15 – 20 sekúnd, aby sa jej obsah rozpustil.
- l. Odstráňte použitú elučnú ihlu pripojenú k výstupnej hadičke generátora a nahraďte ju uzáverom Luer lock Combi.

Krok 2: Inkubácia a riedenie

- a. Nechajte injekčnú liekovku stáť vo zvislej polohe aspoň 5 minút pri izbovej teplote.
- b. V prípade generátora Galli Ad na zníženie osmolality zried'te s vodou na injekcie alebo injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) na minimálny objem 4 ml.
- c. Odmerajte celkovú rádioaktivitu injekčnej liekovky obsahujúcej gárium (⁶⁸Ga) gozetotid pomocou kalibrátora dávky, vypočítajte koncentráciu rádioaktivity a zaznamenajte výsledok.
- d. Roztok je po úspešnej kontrole kvality pripravený na použitie.
- e. Po úspešnej kontrole kvality sa môže injekčný roztok gárium (⁶⁸Ga) gozetotidu zriediť vodou na injekcie alebo injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) až do konečného objemu 10 ml.

Krok 3: Špecifikácie a kontrola kvality

Vykonajte kontrolu kvality uvedenú v tabuľke 5 za tieniacim krytom z olovnatého skla na ochranu pred žiarením.

Tabuľka 5 Špecifikácie injekčného roztoku gárium (^{68}Ga) gozetotidu

Test	Kritériá prijateľnosti	Metóda
Vzhľad	Číry bezfarebný roztok bez viditeľných častíc	Vizuálna kontrola
pH	4,0 – 5,8	Prúžky s indikátorom pH
Rádiochemická čistota	Voľné a koloidné gárium-68 $\leq 3 \%$	Instantná tenkovrstvová chromatografia (<i>instant thin layer chromatography</i>), iTLC, podrobnosti pozri nižšie)

Stanovte rádiochemickú čistotu (RCP) injekčného roztoku gárium (^{68}Ga) gozetotidu pomocou iTLC.

a. Materiály a vybavenie

- Mobilná fáza – roztok octanu amónneho vo vode s koncentráciou 77 g/l: metanol (50:50 v/v).
- Prúžky iTLC-SG so sklenenými vláknami (napr. Agilent SGI001)
- Kalibrátor dávky/ionizačná komora alebo rádioTLC skener.

b. Proces kontroly kvality

Použitie rádioTLC skenera

- Preneste mobilnú fázu do TLC vyvíjacej komory do výšky 3 až 4 mm od dna. Komoru prikryte a minimálne 5 minút nechajte ustáliť výpary. Dôrazne sa odporúča použitie čerstvo pripravených rozpúšťadiel.
- Pripravte TLC prúžok s dĺžkou 10 cm a šírkou 1 cm.
- Nakreslite tenké čiary vo vzdialenosti 1 cm od spodného okraja prúžku (štart), 5 cm a 9,5 cm.
- Pomocou injekčnej striekačky s tenkou ihlou odoberte vzorku gárium (^{68}Ga) gozetotidu a naneste jednu kvapku (približne 5 μl) na štart prúžku.
- Vložte prúžok do vyvíjacej komory a nechajte vyvíjať, kým rozpúšťadlo nedosiahne poslednú čiaru, 9,5 cm od spodného okraja prúžku.
- Vyberte iTLC prúžok a oskenujte ho rádioTLC skenerom.
- Vypočítajte rádiochemickú čistotu integráciou pík na chromatograme.
Špecifikácie retenčných faktorov (R_f) sú:
- voľné a koloidné gárium-68 = 0,0 – 0,2
- gárium (^{68}Ga) gozetotid = 0,8 – 1,0

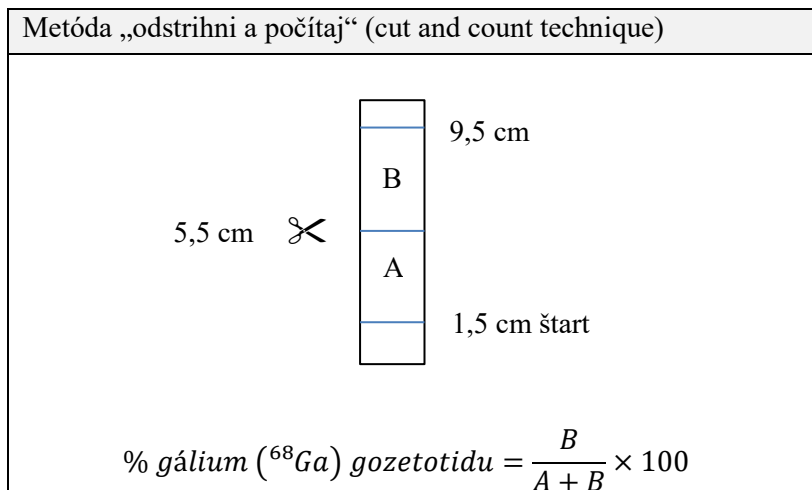
Použitie techniky „odstrihni a počítaj“ (cut and count technique)

- Preneste mobilnú fázu do TLC vyvíjacej komory do výšky 3 až 4 mm od dna. Komoru prikryte a minimálne 5 minút nechajte ustáliť výpary. Dôrazne sa odporúča použitie čerstvo pripravených rozpúšťadiel.
- Pripravte iTLC prúžok s dĺžkou 10 cm a šírkou 1 cm.
- Nakreslite tenké čiary vo vzdialenosti 1,5 cm od spodného okraja prúžku (štart), 5,5 cm a 9,5 cm.
- Pomocou injekčnej striekačky s tenkou ihlou odoberte vzorku gárium (^{68}Ga) gozetotidu a naneste jednu kvapku (približne 5 μl) na štart prúžku.
- Vložte prúžok do vyvíjacej komory a nechajte vyvíjať, kým rozpúšťadlo nedosiahne poslednú čiaru, 9,5 cm od spodného okraja prúžku.
- Rozstrihnite iTLC prúžok cez strednú čiaru (5,5 cm) na dve časti (*pozri nasledujúci obrázok*) a odmerajte počet impulzov každej časti v ionizačnej komore alebo kalibrátore dávky.
- Vypočítajte rádiochemickú čistotu pomocou vzorca:

$$\% \text{ gárium } (^{68}\text{Ga}) \text{ gozetotidu} = \frac{\text{aktivita hornej časti}}{\text{aktivita oboch častí}} \times 100$$

Kritériá prijateľnosti:

- voľné a koloidné gárium-68 $\leq 3 \%$
- gárium (^{68}Ga) gozetotid $\geq 97 \%$



Krok 4: Skladovanie a podanie

- a. Injekčnú liekovku obsahujúcu roztok gárium (^{68}Ga) gozetotidu uchovávať vo zvislej polohe v olovenom tienení pri teplote do 25 °C až do použitia.
- b. Pred použitím roztok vizuálne skontrolujte za tieniacou clonou z dôvodu radiačnej ochrany. Používajte iba roztoky, ktoré sú číre bez viditeľných častíc.
- c. Odbery roztokov sa majú vykonávať za aseptických podmienok.
- d. V čase podania sa musí liek asepticky odobrať cez zátku použitím jednodávkovej injekčnej striekačky a jednorazovej sterilnej ihly alebo pomocou autorizovaného automatizovaného aplikačného systému, pričom sa musia dodržiavať požiadavky radiačnej ochrany.
- e. Dávka pre pacienta sa má odmerať vhodným kalibračným systémom rádioaktivity bezprostredne pred jej podaním pacientovi. Majú sa zaznamenať aj údaje o podávaní lieku.

Roztok gárium (^{68}Ga) gozetotidu je stabilný až 4 hodiny po príprave. Preto sa roztok označený rádionuklidom môže použiť do 4 hodín po príprave v závislosti od rádioaktivity potrebnej na podanie.

Rádioaktívny odpad sa musí zlikvidovať v súlade s príslušnými národnými predpismi.