

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Isoprotrace 10 microgram, kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat gozetotidetrifluoracetaat, overeenkomend met 10 microgram gozetotide.

De radionuclide maakt geen deel uit van de kit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

Wit of bijna wit poeder.

Voor radioactieve labeling met gallium(⁶⁸Ga)chlorideoplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Na radioactieve labeling met gallium(⁶⁸Ga)chlorideoplossing is gallium(⁶⁸Ga)gozetotide geïndiceerd voor de detectie van prostaatspecifiek membraanantigeen- (PSMA-) positieve laesies met positronemissietomografie (PET) bij mannen met prostaatkanker in de volgende klinische settings:

- primaire stadiëring van patiënten met hoog-risico-prostaatkanker voorafgaand aan primaire curatieve therapie;
- vermoedelijk recidief van prostaatkanker op basis van verhoogde serumwaarden van prostaatspecifiek antigeen (PSA) na primaire curatieve therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen worden toegediend door getrainde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met technische deskundigheid in het gebruik en de hantering van nucleaire medische beeldvormingsmiddelen en alleen in een daarvoor ingerichte nucleaire medische ruimte.

Dosering

De aanbevolen dosis gallium(⁶⁸Ga)gozetotide is 1,8-2,2 MBq/kg lichaamsgewicht, met een minimumdosis van 111 MBq en een maximumdosis van 259 MBq.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide bij pediatrische patiënten voor het identificeren van PSMA-positieve laesies bij prostaatkanker.

De veiligheid en werkzaamheid van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide zijn niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De toe te dienen activiteit moet zorgvuldig worden overwogen, omdat bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is, zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel wordt intraveneus toegediend als een enkelvoudige injectie. Voorafgaand aan toediening aan de patiënt moet het gereconstitueerd en radioactief gelabeld worden.

Na reconstitutie en radioactieve labeling moet gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing door middel van langzame intraveneuze injectie worden toegediend. Lokale extravasatie, met onbedoelde blootstelling van de patiënt aan straling en beeldvormingsartefacten tot gevolg, dient voorkomen te worden. De injectie moet worden gevolgd door een intraveneuze spoeling met steriele oplossing van 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie om een volledige afgifte van de dosis te garanderen.

Onmiddellijk voor en na toediening aan de patiënt moet de totale radioactiviteit in de injectiespuit worden geverifieerd met een dosiskalibrator. De dosiskalibrator moet gekalibreerd zijn en aan de internationale normen voldoen. Instructies met betrekking tot de verdunning van de gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing moeten worden gevolgd (zie rubriek 12).

Voor instructies over reconstitutie en radioactieve labeling van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldacquisitie

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide is geschikt voor medische PET-beeldvorming.

Patiënten moeten onmiddellijk voorafgaand aan beeldacquisitie urineren. De patiënt moet in rugligging worden geplaatst met de armen boven het hoofd, voor zover verdragen door de patiënt. Er dient een CT-scan te worden uitgevoerd voor correctie van attenuatie en anatomische correlatie. De acquisitie moet een acquisitie van het gehele lichaam van de schedelbasis tot het midden van de dij omvatten.

PET-beelden dienen 50 tot 100 minuten (idealiter 60 minuten) na de intraveneuze toediening van gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing te worden gemaakt.

De starttijd en de duur van de beeldacquisitie dienen te worden aangepast aan de gebruikte apparatuur, de patiënt en de tumorkenmerken om een zo goed mogelijke beeldkwaliteit te krijgen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het radioactief gelabelde radiofarmacon.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijkheid van overgevoeligheid of anafylactische reacties

Indien er zich overgevoeligheid of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en intraveneuze behandeling worden ingesteld, indien noodzakelijk. Om onmiddellijke actie in noodgevallen mogelijk te maken, moeten de nodige geneesmiddelen en uitrusting zoals een endotracheale buis en beademingsmachine onmiddellijk beschikbaar zijn.

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

Tot op heden zijn er geen uitkomstgegevens om de verdere behandeling van patiënten met een hoog risico op ziekte te adviseren wanneer PSMA-PET/CT wordt gebruikt voor primaire stadiëring.

Stralingsrisico

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide draagt bij aan de totale cumulatieve langetermijnblootstelling van de patiënt aan straling, wat in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op kanker. Procedures voor veilige hantering, reconstitutie en radioactieve labeling dienen gewaarborgd te zijn om patiënten en zorgprofessionals te beschermen tegen onbedoelde blootstelling aan straling (zie rubrieken 6.6 en 12).

Nierinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide zijn niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De toe te dienen activiteit moet zorgvuldig worden overwogen, omdat bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is.

Leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt hoeft niet nuchter te zijn. Patiënten mogen al hun medicatie gebruiken. De PSMA-expressie kan verhoogd zijn bij androgeendeprivatietherapie, maar de klinische relevantie ervan is onduidelijk. De patiënt moet voorafgaand aan het onderzoek goed gehydrateerd zijn en moet worden verzocht onmiddellijk vóór de beeldvorming te urineren. De patiënt moet worden verzocht in de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk te urineren, om blootstelling aan straling te verminderen.

Gelijktijdige toediening van lisdiuretica kan de activiteit van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide in de blaas en urineleiders verlagen en artefacten rond de blaas verminderen.

Interpretatie van gallium(⁶⁸Ga)gozetotidebeelden

PSMA kan in diverse kanker- en niet-kankerweefsels met variabele intensiteit tot expressie worden gebracht. De opname van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide is niet specifiek voor prostaatkanker en kan optreden in normale weefsels, met name de nieren, traanklieren, speekselklieren, urineblaaswand, lever, evenals in sympathische ganglia. Verder kan de opname van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide optreden in andere typen van kanker en niet-maligne processen, wat mogelijk kan leiden tot fout-positieve bevindingen. Fout-positieve bevindingen met gallium(⁶⁸Ga)gozetotide werden in de volgende gevallen beschreven:

- ontstekingsprocessen, zoals tuberculose, diverticulose en postoperatieve ontstekingsprocessen, waaronder inflammatoire PSMA-opname in het prostaatbed en de prostaat urinebuis na recente (< 2 maanden) radicale prostatectomie (RP);
- botaandoeningen, zoals osteomyelitis, fracturen, de ziekte van Paget, fibreuze dysplasie, hemangioom en andere;
- goedaardige neoplasmata, bijvoorbeeld meningiomen, zenuwschedetumoren, schildklier- en bijschildklieradenomen, thymomen, bijnieradenomen, dermatofibromen en andere;
- andere kwaadaardige neoplasmata, zoals tumoren van het centraal zenuwstelsel, d.w.z. gliomen, schildklierkanker, borst-, long-, lymfeklier-, neuro-endocriene tumoren, colorectale tumoren, primaire bottumoren en vele andere.

Fout-negatieve resultaten kunnen optreden bij prostaatkanker die PSMA-receptoren in onvoldoende mate tot expressie brengen om gedetecteerd te worden. Dit is beschreven in ongeveer 3-10% van de gevallen.

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-PET-beelden mogen alleen worden geïnterpreteerd door beoordelaars die zijn opgeleid in de interpretatie van PET-beelden met gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-PET. Bevindingen op gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-PET-beelden moeten altijd worden geïnterpreteerd in combinatie met en worden bevestigd door andere diagnostische procedures (inclusief histopathologie) voordat een daaropvolgende verandering in de behandeling van de patiënt wordt gestart.

Zure pH en extravasatie

Een lage pH van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide kan na toediening leiden tot reacties op de injectieplaats. Accidentele extravasatie kan lokale irritatie veroorzaken vanwege de zure pH van de oplossing. Gevallen van extravasatie dienen te worden behandeld volgens de richtlijnen van de instelling.

Na de procedure

De patiënt moet worden aangemoedigd voldoende te drinken en in de eerste uren na de scan zo vaak mogelijk te urineren om blootstelling van de blaas aan straling te verminderen.

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen dient gedurende de eerste 6 uur na toediening van het radiofarmacon te worden vermeden.

Bijzondere waarschuwingen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Zie rubriek 6.6 voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het milieugevaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van de uiterst lage massadosis van niet meer dan 10 mcg per dosis wordt niet verwacht dat gallium(⁶⁸Ga)gozetotide een klinisch significante interactie met andere geneesmiddelen heeft (zie rubriek 5.2). Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Voor patiënten die diagnostische onderzoeken met gallium(⁶⁸Ga)gozetotide ondergaan, wordt het op empirische basis niet aanbevolen om de behandeling te stoppen.

Androgeendeprivatietherapie en andere therapieën gericht op de androgeenreceptorroute

Androgeendeprivatietherapie (ADT) en andere therapieën gericht op de androgeenreceptorroute, zoals androgeenreceptorantagonisten, kunnen leiden tot veranderingen in de opname van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide bij prostaatkanker. Het effect van deze therapieën op de prestaties van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-PET is niet vastgesteld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide bij vrouwen. Er is geen specifiek dieronderzoek naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met gallium(⁶⁸Ga)gozetotide. Alle radiofarmaca, inclusief gallium(⁶⁸Ga)gozetotide, kunnen echter mogelijk schade aan de foetus veroorzaken.

Borstvoeding

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen of op de melkproductie. Er is geen lactatieonderzoek bij dieren uitgevoerd met gallium(⁶⁸Ga)gozetotide.

Vruchtbaarheid

In een uitgebreid onderzoek naar toxiciteit bij enkelvoudige dosis bleken de mannelijke voortplantingsorganen geen doelorganen van toxiciteit te zijn.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met inductie van kanker en mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis die voortkomt uit de toediening van een gemiddelde activiteit van 2 MBq/kg aan een man van 80 kg 3,5 mSv is, is er naar verwachting een kleine kans dat deze bijwerkingen zullen optreden.

Lichte tot matige bijwerkingen traden op bij patiënten die gallium(⁶⁸Ga)gozetotide toegediend kregen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren vermoeidheid, hoofdpijn, injectieplaatsreacties, misselijkheid en huiduitslag.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen (tabel 1) zijn vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentieconventie volgens MedDRA: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, insomnie	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, diarree, dysfagie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid, injectieplaatsreacties*	Soms

* Injectieplaatsreacties omvatten: injectieplaatsgloeien, pruritus en pijn op de injectieplaats.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide wordt als een enkelvoudige dosis toegediend voor diagnostisch gebruik. Overdosering als gevolg van herhaalde geneesmiddeltoediening is niet waarschijnlijk.

In geval van toediening van een overdosis gallium(⁶⁸Ga)gozetotide dient de door de patiënt geabsorbeerde stralingsdosis indien mogelijk te worden gereduceerd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te verhogen door middel van hydratatie en frequent legen van de blaas. Een diureticum kan ook worden overwogen. Indien mogelijk dient de effectieve stralingsdosis die aan de patiënt werd toegediend te worden geschat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie, ATC-code: V09IX14

Werkingsmechanisme

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide bindt aan prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA). Het bindt aan cellen die PSMA tot expressie brengen, waaronder maligne prostaatkankercellen die PSMA tot overexpressie brengen. Gallium (⁶⁸Ga) is een β⁺-uitstralende radionuclide die positronemissietomografie (PET) mogelijk maakt.

Farmacodynamische effecten

In de chemische concentraties gebruikt voor diagnostisch onderzoek lijkt gallium(⁶⁸Ga)gozetotide geen farmacodynamische activiteit te hebben.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

PSMA-pre-radical prostatectomie

In een prospectief onderzoek door Hope et al. (2021) werden bij in totaal 764 mannen met prostaatkanker met gemiddeld tot hoog risico volgens de criteria van D'Amico, die een gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-PET-scan ondergingen, de gevoeligheid en specificiteit van (⁶⁸Ga)gozetotide-PET-beeldvorming beoordeeld met gebruik van histopathologie als de referentiestandaard. In totaal werd de prostaatkanker bij 166 patiënten beoordeeld als gemiddeld risico en bij 590 als hoog risico. In het chirurgiecohort hadden 49 patiënten prostaatkanker met gemiddeld risico, terwijl 225 patiënten prostaatkanker met hoog risico hadden.

Op basis van pathologierapporten hadden 75 van de 277 patiënten (27%) metastasen in de bekkenklieren. De resultaten van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-PET waren positief bij 40 van de 277 (14%), 2 van de 277 (1%) en 7 van de 277 (3%) van de patiënten voor metastatische ziekte in de bekkenklieren, extrapelviene klieren en botten. Gevoeligheid, specificiteit, positieve voorspellende waarde (PPV) en negatieve voorspellende waarde (NPV) voor metastases in de bekkenklieren (samengevat in tabel 2) waren respectievelijk 0,40 (95%-BI, 0,34-0,46), 0,95 (95%-BI, 0,92-0,97), 0,75 (95%-BI, 0,70-0,80) en 0,81 (95%-BI, 0,76-0,85). Van de 764 patiënten ondergingen er 487

(64%) geen prostatectomie, van wie er 108 verloren waren voor follow-up. Patiënten met follow-up ondergingen in plaats daarvan radiotherapie (262 van de 379 [69%]), systemische therapie (82 van de 379 [22%]), surveillance (16 van de 379 [4%]) of andere behandelingen (19 van de 379 [5%]).

Tabel 2: Prestatie van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-PET op patiëntniveau voor detectie van metastase in bekkenklieren (n = 277)

Waarden per patiënt	Meerderheid van uitlezingen Gemiddelde waarde in % (95%-BI)
Gevoeligheid	40 (34-46)
Specificiteit	95 (92-97)
PPV	75 (70-80)
NPV	81 (76-85)

PSMA-biochemisch recidief (BCR)

In het onderzoek van Fendler et al., 2019 ondergingen 635 volwassen mannelijke patiënten met histopathologisch bewezen prostaatkanker met biochemisch recidief (BCR) na prostatectomie (N = 262), radiotherapie (N = 169) of beide (N = 204) PET/CT-beeldvorming met gallium(⁶⁸Ga)gozetotide of PET/MRI-beeldvorming. BCR was gedefinieerd als een serum-PSA van $\geq 0,2$ ng/ml meer dan 6 weken na prostatectomie of als een toename in serum-PSA van ten minste 2 ng/ml boven nadir na definitieve radiotherapie. De patiënten hadden een mediane PSA-waarde van 2,1 ng/ml boven het laagste punt na radiotherapie (spreiding: 0,1-1.154 ng/ml). Een samengestelde referentiestandaard, waarin opgenomen histopathologie, seriële serum-PSA-waarden en bevindingen vanuit beeldvorming (CT, MRI en/of botscan), was beschikbaar voor 223 van de 635 (35,1%) patiënten, terwijl voor 93 (14,6%) patiënten alleen de histopathologische referentiestandaard beschikbaar was. De PET/CT-scans werden beoordeeld door 3 onafhankelijke beoordelaars die geblindeerd waren voor de klinische gegevens, met uitzondering van het type primaire therapie en de meest recente serum-PSA-waarde.

Detectie van PSMA-positieve laesies vond plaats bij 475 van de 635 (75%) patiënten die gallium(⁶⁸Ga)gozetotide toegediend kregen en het detectiepercentage nam significant toe met de PSA-waarden. Het detectiepercentage voor gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-positieve laesies nam toe met toenemende serum-PSA-waarden. De gevoeligheid, specificiteit, positieve voorspellende waarde en negatieve voorspellende waarde van PET/CT-beeldvorming met gallium(⁶⁸Ga)gozetotide zijn samengevat in tabel 3. Inter-reader Fleiss κ voor PET/CT-beeldvorming met gallium(⁶⁸Ga)gozetotide varieerde van 0,65 (95%-BI: 0,61; 0,70) tot 0,78 (95%-BI: 0,73; 0,82) voor de beoordeelde gebieden (prostaatbed, bekkenklieren, extrapelviene weke delen en botten).

Tabel 3: Diagnostisch prestatie van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide-PET/CT bij patiënten met biochemisch recidiverende prostaatkanker

	Samengestelde referentiestandaard	Histopathologische referentiestandaard
Aantal patiënten	233	93
Gevoeligheid (%; 95%-BI) per patiënt	Niet beschikbaar	92 (84-96)
Specificiteit (%; 95%-BI) per patiënt	Niet beschikbaar	90 (82-95)
PPV (%; 95%-BI) per patiënt	92 (88-95)	84 (75-90)
NPV (%; 95%-BI) per patiënt	92 (88-85)	84 (76-91)

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Isoprotrace in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de visualisatie van prostaatspecifiek membraanantigeen bij prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt gallium(⁶⁸Ga)gozetotide snel uit het bloed geëlimineerd. Al na 5 tot 10 minuten wordt accumulatie van het gallium(⁶⁸Ga)gozetotide gezien in de nieren en in tumoren die PSMA-receptoren tot expressie brengen.

Opname door organen

De hoogste geabsorbeerde stralingsdosis gallium(⁶⁸Ga)gozetotide kwam voor in de nieren, traanklieren, speekselklieren, urineblaaswand en lever (zie rubriek 11).

De maximale waarden van de tumor/achtergrondverhouding worden tussen 1 en 2 uur na injectie waargenomen. Kankerlaesies zijn nog na 3 uur zichtbaar. Het is echter van het grootste belang dat de patiënt vlak vóór de beeldvorming urineert.

Biotransformatie

Op basis van in-vitrogegevens ondergaat gallium(⁶⁸Ga)gozetotide verwaarloosbaar metabolisme in de lever en nieren.

Eliminatie

De eliminatie van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide vindt voornamelijk via de nieren plaats. Ongeveer 14% van de toegediende dosis gallium(⁶⁸Ga)gozetotide wordt 2 uur na de injectie uitgescheiden in de urine.

Halfwaardetijd

Op basis van de biologische en terminale halfwaardetijd van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide van 4,4 uur en de fysieke halfwaardetijd van gallium (⁶⁸Ga) van 68 minuten, bedraagt de daaruit resulterende effectieve halfwaardetijd van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide 54 minuten.

In-vitro-evaluatie van mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen

CYP450-enzymen

Er is geen onderzoek gedaan naar de interactie met CYP450-enzymen. Op basis van de lage systemische blootstelling van niet meer dan 10 mcg/dosis, leidend tot een piekplasmaspiegel van niet meer dan 2 ng/ml, wordt er geen klinisch relevante interactie met deze enzymen verwacht.

Transporteiwitten

Er is geen onderzoek gedaan naar de interactie met geneesmiddeltransporteiwitten. Op basis van de lage systemische blootstelling van niet meer dan 10 mcg/dosis, leidend tot een piekplasmaspiegel van niet meer dan 2 ng/ml, wordt er geen klinisch relevante interactie met deze transporteiwitten verwacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige dosering en genotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydrolyseerde gelatine
Natriumacetaat, watervrij
Natriumchloride

Na radioactieve labeling bevat de verkregen oplossing tevens zoutzuur als hulpstof.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Radioactieve labeling van dragermoleculen met gallium(⁶⁸Ga)chloride is zeer gevoelig voor de aanwezigheid van onzuiverheden in de vorm van sporenmetalen. Alleen injectiespuiten en naalden waarmee de onzuiverheden in de vorm van sporenmetalen geminimaliseerd kunnen worden (bijvoorbeeld niet-metallische of met silicone beklede naalden – niet bijgeleverd), dienen te worden gebruikt. De generatorinstructies moeten worden opgevolgd.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie en radioactieve labeling: rechtop bewaren beneden 25 °C en binnen 4 uur gebruiken.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en radioactieve labeling, zie rubriek 6.3.

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze injectieflacon (type I-glas) van 10 ml voor meerdere doses, afgesloten met een rubberen stop (broombutyl) en afgedicht met een flip-off-dop (aluminium) met een beschermerschijf (polypropyleen).

Verpakkingsgrootte: 5 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Na radioactieve labeling met Isoprotrace moeten de gebruikelijke beschermende maatregelen voor radioactieve geneesmiddelen worden toegepast.

Radiofarmaca mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, de verplaatsing en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaca moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bestemd voor gebruik bij de bereiding van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide en mag niet rechtstreeks aan een patiënt worden toegediend zonder dat eerst de bereidingsprocedure is doorlopen.

Voor instructies over radioactieve labeling van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Het product mag niet worden gebruikt als de injectieflacon op enig moment tijdens de bereiding van het product beschadigd raakt.

De inhoud van de kit vóór de bereiding is niet radioactief. Echter, nadat de gallium(⁶⁸Ga)oplossing is toegevoegd, moet effectieve afscherming van het uiteindelijke preparaat worden gehandhaafd.

Na reconstitutie en radioactieve labeling bevat Isoprotrace een steriele oplossing voor injectie van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide met een activiteit van maximaal 1.369 MBq. De gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing voor injectie bevat ook zoutzuur afkomstig van de gallium(⁶⁸Ga)chlorideoplossing.

De toediening van radiofarmaca creëert risico's voor andere personen door externe straling of verontreiniging via urine, braken enz. Daarom moeten voorzorgsmaatregelen voor stralingsbescherming in overeenstemming met nationale voorschriften worden genomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 130527

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

Gallium(⁶⁸Ga)oplossing wordt verkregen met behulp van een ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-radionuclidegenerator en vervalt via positronemissie (energie 511 keV) met een halveringstijd van 67,71 minuten tot het stabiele zink-68-isotoop.

De dosimetriegegevens zijn in meerdere onderzoeken bestudeerd, met consistente bevindingen. In een onderzoek van Sandgren et al. (2019) ondergingen vier volwassen prostaatankerpatiënten met BCR driedimensionale, op beelden gebaseerde dosimetrie van gallium(⁶⁸Ga)gozetotide, beoordeeld met behulp van de OLINDA/EXM-software met tijdsgeïntegreerde activiteitscoëfficiënten geschat vanuit sequentiële PET/CT-scans gedurende 5 uur na toediening. De gemiddelde door organen geabsorbeerde doses en effectieve dosis gallium(⁶⁸Ga)gozetotide staan in de tabel hieronder weergegeven:

Tabel 4: Geschatte mediane geabsorbeerde stralingsdoses gallium(⁶⁸Ga)gozetotide (mGy/MBq). Alle waarden zijn voor volwassen mannen, behalve indien anders aangegeven.

Orgaan	Mediaan (mGy/MBq)	Min. (mGy/MBq)	Max. (mGy/MBq)
Bijnieren	0,05185	0,0431	0,098
Hersenen	0,00791	0,00628	0,00891
Borst	0,00853	0,00763	0,00898
Colonwand	0,01365	0,0129	0,0147
Endosteum (botoppervlak)	0,0109	0,00927	0,011
Endothoracaal gebied	0,00537	0,0047	0,0546
Ooglenzen	0,00502	0,00407	0,04091
Galblaaswand	0,02935	0,0234	0,0373
Hartwand	0,02685	0,0239	0,0324
Nieren	0,2075	0,0248	0,288
Lever	0,0588	0,043	0,077
Longen	0,01635	0,0151	0,0191
Lymfeklieren	0,01685	0,0157	0,0215
Spier	0,00862	0,00709	0,00881
Slokdarm	0,01375	0,0132	0,016
Mondslimvlies	0,00836	0,00723	0,0128
Eierstokken*	0,01585	0,0146	0,0189
Alveesklier	0,0199	0,0184	0,0218
Prostaat	0,01385	0,0112	0,0203
Rood (actief) beenmerg	0,01495	0,0146	0,0167
Speekselklieren	0,10885	0,0748	0,891
Huid	0,00632	0,00536	0,0066
Dunne-darmwand	0,014	0,0131	0,0152
Milt	0,0528	0,0372	0,108
Maagwand	0,0156	0,0143	0,0166
Testikels	0,008175	0,00678	0,0085
Thymus	0,008435	0,00702	0,0853
Schildklier	0,00984	0,00912	0,0119
Urineblaaswand	0,04585	0,0267	0,0814
Baarmoeder/baarmoederhals*	0,0153	0,0127	0,0222
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,02305	0,0209	0,0333

*waarde voor volwassen vrouw

De schattingen werden berekend op basis van tijdsgeïntegreerde activiteitscoëfficiënten zoals vermeld in de publicatie van Sandgren et al. (2019) met gebruik van de software IDAC Dose 2.1.

De effectieve dosis is afgeleid volgens ICRP-publicatie 103.

De effectieve dosis die voortkomt uit de toediening van een gemiddelde activiteit van 2 MBq/kg aan een man van 80 kg is 3,5 mSv.

Voor een toegediende activiteit van maximaal 259 MBq zijn de typische stralingsdoses voor de kritieke organen nieren, lever en urineblaas respectievelijk 62,2 mGy, 13,73 mGy en 14,77 mGy.

Deze stralingsdoses zijn alleen voor (⁶⁸Ga)gozetotide-injectie. Indien er CT of een transmissiebron voor correctie van attenuatie wordt gebruikt, zal de stralingsdosis toenemen met een hoeveelheid die per techniek varieert.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Het opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te worden gedaan. De gebruikelijke veiligheidsmaatregelen voor het hanteren van radioactieve materialen moeten worden gevolgd. De injectieflacon mag niet vóór desinfectie van de stop worden geopend, de oplossing dient via de stop te worden opgezogen met gebruik van een injectiespuit voor een enkelvoudige dosis, voorzien van een geschikte afscherming en een steriele wegwerpnaald of met gebruik van een goedgekeurd geautomatiseerd toedieningssysteem.

Het product mag niet worden gebruikt als de injectieflacon beschadigd is.

Isoprotrace mag alleen worden gebruikt met een gallium(⁶⁸Ga)chlorideoplossing van de hieronder vermelde goedgekeurde generatoren (zie beschrijving van bereiding).

Materialen gebruikt in het bereidingsproces (niet bijgeleverd):

- Filter van 0,2 µm (te gebruiken bij ontluchting indien nodig, afhankelijk van de gebruikte generator)
- Naald 20G × 70 mm (*niet-metallische/beklede naald of plastic spike is verplicht*)
- Naald 23G × 25 mm (*niet-metallische/beklede naald of plastic spike is verplicht*)
- Steriele alcoholwatjes

Bereiding voor toepassing van meerdere doses

Isoprotrace wordt geleverd als een kit met één injectieflacon.

De gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing moet worden bereid volgens de volgende aseptische procedure:

Voor reconstitutie en radioactieve labeling met de generator van Eckert & Ziegler GalliaPharm:

- Breng vóór gebruik de injectieflacon met Isoprotrace gedurende minimaal 10 minuten op kamertemperatuur.
- Verwijder de dop van de bovenkant van de injectieflacon en reinig de sluiting van de injectieflacon met een geschikt alcoholvatje om het oppervlak te desinfecteren en laat aan de lucht drogen.
- Plaats de injectieflacon in een geschikte afscherming.
- Sluit een ontluuchtingsfilter van 0,2 µm aan op een korte steriele naald (bijv. 25 mm) en injecteer de injectieflacon. Als alternatief kan een steriele plastic spike met ontluuchtingsopening worden gebruikt om de uitstroomlijn van de ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-generator in de volgende stap aan te sluiten.
- Sluit de mannelijke luer van de uitstroomlijn van de generator aan op een steriele elutienaald (bijv. 70 mm) of gebruik een plastic spike met ontluuchtingsopening.
- Steek de steriele elutienaald (of steriele plastic spike met ontluuchtingsopening) door de rubberen stop in de injectieflacon.
- Elueer de generator rechtstreeks in de injectieflacon volgens de instructies voor gebruik van de GalliaPharm-generator om een netto volume van 5 ml eluaat in de injectieflacon te krijgen. Voer de elutie handmatig of met behulp van een pomp uit.

- h. Koppel de injectieflacon los van de generator door de elutienaald en ontluchtingsnaald met het ontluchtingsfilter van 0,2 µm te verwijderen uit de rubberen stop en zwenk en keer de injectieflacon 15-30 seconden om om de inhoud op te lossen.
- i. Laat de injectieflacon 5 minuten rechtop staan bij kamertemperatuur.
- j. Test na 5 minuten de injectieflacon met het gallium(⁶⁸Ga)gozetotide op totale radioactiviteit met gebruik van een dosiskalibrator, bereken de radioactiviteitsconcentratie en registreer het resultaat.
- k. De oplossing is na succesvolle kwaliteitscontrole klaar voor gebruik.
- l. Verricht voorafgaand aan gebruik een visuele inspectie van de oplossing vanachter een scherm ter bescherming tegen straling. Gebruik alleen oplossingen die helder zijn en geen zichtbare deeltjes bevatten.
- m. Bewaar de injectieflacon met de gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing rechtop in een afschermd loden houder bij een temperatuur beneden 25 °C tot aan het moment van gebruik. Ten tijde van toediening moet het product aseptisch worden opgetrokken en moeten de normen voor bescherming tegen radioactiviteit worden nageleefd. De dosis voor de patiënt moet onmiddellijk voorafgaand aan toediening worden gemeten met behulp van een geschikt radioactiviteitkalibratiesysteem. Gegevens over toediening van het product dienen ook te worden geregistreerd.
- n. Na reconstitutie en radioactieve labeling en succesvolle kwaliteitscontrole kan de gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing voor injectie worden verdund met water voor injecties of een oplossing van 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie tot een eindvolume van 10 ml.

Voor reconstitutie en radioactieve labeling met de generator van IRE ELiT GalliAd:

- a. Breng vóór gebruik de injectieflacon met Isoprotrace gedurende minimaal 10 minuten op kamertemperatuur.
- b. Verwijder de dop van de bovenkant van de injectieflacon en reinig de sluiting van de injectieflacon met een geschikt alcoholvatje om het oppervlak te desinfecteren en laat aan de lucht drogen.
- c. Plaats de injectieflacon in een geschikte afscherming.
- d. Gebruik een injectiespuit gekoppeld aan een zeer dunne naald (max. 29G, bijv. insuline-injectiespuit), injecteer 0,5 ml steriel water voor injecties in de injectieflacon door de omgeving van de stop. Het gebruik van een zeer dunne naald is essentieel om de onderdruk in de injectieflacon te behouden.
- e. Gebruik een nieuwe flacon water voor injecties om het inbrengen van metaalozuiverheden te voorkomen.
- f. Verwijder de naald en reconstitueer de inhoud van de injectieflacon.
- g. Sluit de mannelijke luer van de uitstroomlijn van de generator aan op een niet-metallische of beklede steriele elutienaald (bijv. 20G).
- h. Draai de generatorknop naar de laadstand en wacht ten minste 10 seconden. Draai de knop daarna naar de eerste stand terug.
- i. Steek de elutienaald door de rubberen stop in de injectieflacon.
- j. Elueer de generator rechtstreeks in de injectieflacon volgens de instructies voor gebruik van de GalliAd-generator om een netto volume van 1,1 ml eluaat in de gereconstitueerde injectieflacon te krijgen.
- k. Koppel de injectieflacon los van de generator door de elutienaald te verwijderen. Zwenk en keer de injectieflacon 15-30 seconden om om de inhoud op te lossen.
- l. Laat de injectieflacon ten minste 5 minuten rechtop staan bij kamertemperatuur.
- m. Test na 5 minuten de injectieflacon met het gallium(⁶⁸Ga)gozetotide op totale radioactiviteit met gebruik van een dosiskalibrator, bereken de radioactiviteitsconcentratie en registreer het resultaat.
- n. De oplossing is na succesvolle kwaliteitscontrole klaar voor gebruik.
- o. Verricht voorafgaand aan gebruik een visuele inspectie van de oplossing vanachter een scherm ter bescherming tegen straling. Gebruik alleen oplossingen die helder zijn en geen zichtbare deeltjes bevatten.
- p. Bewaar de injectieflacon met de gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing rechtop in een afschermd loden houder bij een temperatuur beneden 25 °C tot aan het moment van gebruik. Ten tijde van toediening moet het product aseptisch worden opgetrokken en moeten de normen voor

bescherming tegen radioactiviteit worden nageleefd. De dosis voor de patiënt moet onmiddellijk voorafgaand aan toediening worden gemeten met behulp van een geschikt radioactiviteitkalibratiesysteem. Gegevens over toediening van het product dienen ook te worden geregistreerd.

- q. Na reconstitutie en radioactieve labeling en succesvolle kwaliteitscontrole kan de gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing voor injectie worden verdund met water voor injecties of een oplossing van 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie tot een eindvolume van 10 ml. De verdunning tot een minimaal volume van 4 ml is vereist om de osmolaliteit te verlagen.

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotideoplossing is tot 4 uur na bereiding stabiel. De radioactief gelabelde oplossing kan dus binnen 4 uur na bereiding worden gebruikt volgens de radioactiviteit die nodig is voor de toediening.

Radioactief afval moet worden vernietigd overeenkomstig relevante nationale voorschriften.

Kwaliteitscontrole

a. Materialen en apparatuur:

- Mobiele fase – 77 g/l oplossing ammoniumacetaat in water: methanol (50:50 v/v).
- iTLC-SG-glasvezelstroken (bijv. Agilent SGI001)
- Dosiskalibrator/ionisatiekamer of radioTLC-scanner.

b. QC-proces

Met een radioTLC-scanner

- Breng de mobiele fase over in een TLC-ontwikkelkamer tot een diepte van 3 tot 4 mm. Bedek de kamer en laat de damp minimaal 5 minuten equilibreren. Het gebruik van vers bereide oplosmiddelen wordt sterk aanbevolen.
- Prepareer een TLC-strook van 10 cm lang en 1 cm breed.
- Trek dunne lijnen op 1 cm vanaf de onderkant van de strook (basislijn), 5 cm en 9,5 cm.
- Neem met een injectiespuit gekoppeld aan een dunne naald een monster gallium(⁶⁸Ga)gozetotide en breng één druppel (ongeveer 5 µl) aan op de basislijn van de strook.
- Ontwikkel de strook in de ontwikkelkamer tot het oplosmiddel de laatste lijn, 9,5 cm van de onderkant van de strook, bereikt.
- Verwijder de iTLC-strook en scan deze met een radioTLC-scanner.
- Bereken de radiochemische zuiverheid door de pieken op het chromatogram te integreren.
Specificaties voor retentiefactoren (R_f):
 - Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide = 0,8 - 1,0
 - Andere gallium(⁶⁸Ga)-deeltjes = 0,0 - 0,2

Met de snijd-en-teltechniek

- Breng de mobiele fase over in een TLC-ontwikkelkamer tot een diepte van 3 tot 4 mm. Bedek de kamer en laat de damp minimaal 5 minuten equilibreren. Het gebruik van vers bereide oplosmiddelen wordt sterk aanbevolen.
- Prepareer een iTLC-strook van 10 cm lang en 1 cm breed.
- Trek dunne lijnen op 1,5 cm vanaf de onderkant van de strook (basislijn), 5,5 cm en 9,5 cm.
- Neem met een injectiespuit gekoppeld aan een dunne naald een monster gallium(⁶⁸Ga)gozetotide en breng één druppel (ongeveer 5 µl) aan op de basislijn van de strook.
- Ontwikkel de strook in de ontwikkelkamer tot het oplosmiddel de laatste lijn, 9,5 cm van de onderkant van de strook, bereikt.
- Snijd de iTLC-strook bij de middellijn (5,5 cm) in twee stukken (*zie illustratie hieronder*) en meet de telsnelheid van elk stuk in de ionisatiekamer of dosiskalibrator.
- Bereken de radiochemische zuiverheid met de formule:

$$\% \text{Gallium } (^{68}\text{Ga}) \text{ gozetotide} = \frac{\text{activiteit bovenste deel}}{\text{activiteit beide delen}} \times 100$$

Aanvaardbaarheidscriteria:

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotide ≥ 97%

Andere gallium(⁶⁸Ga)-deeltjes ≤ 3%

