

1. A GYÓGYSZER NEVE

[⁶⁷Ga]-Gallium-citrát Curiumpharma 37 MBq/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

37 MBq [⁶⁷Ga]-gallium-citrát oldat 1 ml oldatos injekcióban a referenciaidőpontban.

Az injekció mennyiségi összetétele megfelel a Ph. Eur. 555 sz. cikkelyének. A gallium [⁶⁷Ga] radioaktív izotóp (rendszáma 31, tömegszáma 67), amelynek fizikai felezési ideje 3,3 nap (78,3 óra). Elektronbefogással bomlik, a bomlás végterméke a stabil cink, és a bomlást kísérő gamma sugárzások energiái: 93 keV (38%), 185 keV (21%) és 300 keV (16,8%). A ⁶⁶Ga izotóp kis és klinikailag jelentéktelen mennyiségben természetes szennyeződésként van jelen. (lásd a Sugárzásmérés pontot).

Segédanyagok: benzil-alkohol, nátrium.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen, vizes oldat. A készítmény pH-értéke 5,0-8,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszerkészítmény kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

Tumorok nem specifikus leképezése és/vagy elhelyezkedésük meghatározása

A gallium más képalkotó módszerekkel együtt a malignus lymphomák, mint a Hodgkin- és non-Hodgkin lymphomák diagnosztizálására, a betegség stádiumának megállapítására és a beteg ebből eredő kezelésének meghatározásához használható. Alkalmazható a kemoterápiás kezelésre adott válasz ellenőrzésére is. A [⁶⁷Ga]-mal történő leképezés segítséget nyújthat a mediastinalis kiterjedtség mértékének kimutatása révén a hörgőrák diagnosztizálásában. Változó megbízhatósággal alkalmas más malignus góccok disszeminációjának megállapítására is.

Gyulladásos laesiók helyének meghatározása

A gallium felhasználható specifikus gyulladásos rendellenességek diagnosztizálására, különösen azokra, amelyek a tüdőt érintik (sarcoidosis és a *Pneumocystis carinii* okozta opportunist fertőzések). Sarcoidosis és intersticiális tüdőbetegségek esetén a radioaktív készítmény felvételét a betegség aktivitása befolyásolja. A gallium [⁶⁷Ga] extrapulmonális gyulladások jellemzésére és/vagy lokalizációjára (pl. lymphadenopátiás tuberculosis), vagy az ismeretlen eredetű lázas állapot kivizsgálására is hasznos lehet. Csak a szervezetben levő gyulladásos helyek nem specifikus kimutatására szolgál, ezért más képalkotó módszerekkel vagy biopsziával kell kiegészíteni a kapott információkat.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek/Idősek: A javasolt aktivitási intervallum 74–185 MBq. A 37 MBq aktivitás interszticiális tüdőbetegség esetén elegendő lehet a betegség követésére. A daganatok leképezésére használt SPECT-módszer alkalmazásakor szükséges lehet a nagyobb aktivitás alkalmazása (260 MBq nagyságig). Mediastinalis lymphomák vizsgálatokor ezzel az adaggal kell leggyakrabban számolni.

Gyermekek: gyermekek esetében kevés tapasztalat áll a rendelkezésre. Ha más, nem radioaktív diagnosztikai módszer nem áll rendelkezésre, a [⁶⁷Ga]-Gallium-citrát Curiumpharma alkalmazható, de az adott aktivitást a testtömeg alapján csökkenteni kell - 1,85 MBq/ttkg aktivitás javasolt.

A [⁶⁷Ga]-gallium-citrát kizárólag intravénás injekció formájában adható. A vizsgálatot az injekció adása utáni 24–92 órában lehet elvégezni, daganatok esetében a 2. vagy a 3. napon. Ha gyulladásoz elváltozást vizsgálunk az injekció adása után akár már 4 órával végzett korai szcintigráfia is értékes lehet.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- 3 évesnél fiatalabb életkor.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A tüdő leképezésének értelmezésekor vigyázni kell arra, hogy a 24–48 órás intervallumban nem specifikus [⁶⁷Ga]-gallium-citrát-felvétel is előfordulhat. Ilyen eredmények nem mindig jelentenek intersticiális tüdőbetegséget. A gallium [⁶⁷Ga] konjugátumainak megjelenése a bélben, amely a májban történő felhalmozódás és az ezt követő, epén keresztüli kiválasztás következménye, ronthatja a diagnosztikai értékelést az intraabdominális laesiók detektálásakor. Ilyen esetekben a leképezés előtt hashajtó adása indokolt lehet. Hashajtók inzulinfüggő cukorbetegeknek csak megfelelő elővigyázatossággal adhatók.

Ionizáló sugárzást minden betegnél csak akkor szabad alkalmazni, ha az indokolt a valószínű előny alapján. A beadandó aktivitás dózisát úgy kell meghatározni, hogy a beteget érő sugárdózis – szem előtt tartva a diagnosztikus vagy terápiás eredmény eléréséhez szükséges dózist – az ésszerűség határain belül a lehető legalacsonyabb legyen.

A [⁶⁷Ga]-gallium-citrát olyan radioaktív készítmény, amelyet a csontok felvesznek. Ezért gyermekeknél és fiataloknál különös óvatossággal kell eljárni, mivel a sugárzásnak a növekedésben levő csontok véglemezére és a vérképző szövetekre gyakorolt hatását mérlegelni kell (lásd a sugárzásméréssel foglalkozó részt). Csak abban az esetben alkalmazható 18 év alatti gyermekeknél, ha a vizsgálatról remélt klinikai információ értéke vélhetően meghaladja a sugárzásból eredő lehetséges károsodást.

A készítmény 9 mg/ml benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat. Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett zihálás szindróma), kockázatával hozták összefüggésbe.

Nagy mennyiségben csak körültekintéssel alkalmazható és csak akkor, ha elengedhetetlenül szükséges, különösen terhesség során, szoptatás alatt, illetve máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknek, az akkumuláció és a toxicitás kockázata miatt (metabolikus acidózis).

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A gallium [⁶⁷Ga] biológiai eloszlását a hatóanyagok széles köre befolyásolhatja, köztük a citotoxikus anyagok, az immunszuppresszív anyagok (beleértve a szteroidokat is), a röntgen-kontrasztanyagok, a fenotiazinok, a triciklusos antidepresszánsok, a metoklopramid, a rezerpin, a metildopa, az orális fogamzásgátlók és a stilbösztrol.

Például:

Citotoxikus anyagokkal való előzetes kezelés a radiogallium felvételét növelheti a csontrendszerben, ehhez társulhat a csökkent felvétel a májban, a lágyszövetekben és a tumorban is.

A tüdő nem specifikus és nem patológiás [⁶⁷Ga]-gallium-citrát-felvételét írták le olyan betegek esetében, akiket kontraszterősítésű lymphangiographia céljából kontrasztanyagokkal kezeltek

Gyermekek csecsemőmirigyének galliumfelvétele is jelentős lehet, ha előzőleg kemoterápiás és radioterápiás kezelésben részesültek. Ez nem patológiás jelenség, hanem a másodlagos hyperplasia következménye.

A plazma prolaktinszintjét emelő gyógyszerek az emlő szöveteinek galliumfelvételét is megnövelhetik.

Vaskészítményekkel történő kezelés után megváltozhat a [⁶⁷Ga]-gallium-citrát radiokinetikája és a szövetekhez való kötődése. Ezért a téves álpozitív eredmények lehetőségét mindig szem előtt kell tartani.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség:

A radiogalliumot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben, mint pl. gyógyítható daganatos betegség esetén, amely rutinszerű, vitathatatlan teratogén hatású kemo- vagy radioterápiás kezelést igényel. Ilyen esetekben különleges mérlegelést igényel a várható sugárterhelés. Különös figyelmet kell fordítani az anyát és a magzatot is egyaránt érintő potenciális kockázatokra. Radioizotóp készítmények terhes nőknél történő alkalmazása a magzatot is kiteszi a radioaktív dózis hatásának. Általában 0,5 mGy-nél nagyobb elnyelt dózis tekinthető károsnak a fejlődő magzatra. Nagyobb dózisok használata a terhesség kései szakaszában esetenként igazolható lehet. Meg kell jegyezni azonban, hogy a beadott 185 MBq dózis egy felnőtt terhes nő méhében 15 mGy nagyságrendű abszorbeált dózist eredményez.

Fogamzóképes korú nők:

Ha fogamzóképes korban lévő nőknél szükséges a radioaktív gyógyszerkészítmény alkalmazása, a terhességet mindig ki kell zárni. Minden nőt, akinél egy menstruációs ciklus kimaradt, terhesnek kell tekinteni mindaddig, amíg vizsgálat nem zárja ki a terhességet. Ha bármilyen bizonytalanság áll fenn, fontos, hogy a beteget a lehető legkisebb, a kívánt klinikai eredményt adó sugárdózis érje. Fontolóra kell venni alternatív, nem ionizáló sugárzást felhasználó módszerek alkalmazását.

Szoptatás:

Szoptató nőknek [⁶⁷Ga]-gallium-citrát injekciót csak a szoptatás felfüggesztése után szabad adni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A készítmény benzilalkoholt tartalmaz. A benzilalkohol alkalmazása csecsemőknek és 3 éves kor alatti gyermekeknek ellenjavallt.

A mellékhatásokra vonatkozó információk spontán bejelentésekből származnak. Gallium ([⁶⁷Ga]-citrát) intravénás alkalmazása a bejelentések szerint anafilaktoid típusú mellékhatást idézhet elő.

A mellékhatások szervrendszerek szerinti besorolása:

Szervrendszer/Gyakoriság	Jelenség
Immunrendszeri betegségek és tünetek Gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)*	Anaphylactoid reakciók. (pl.: bőrvizketés urticaria, erythema, kiütés, melegség-érzés)

*Spontán bejelentésekből származó mellékhatások

Az ionizáló sugárzás alkalmazását minden beteg esetén a valószínűsíthető előny alapján kell indokolni. Az adagolt aktivitást úgy kell megválasztani, hogy az elvárt diagnosztikai vagy terápiás eredmény függvényében a sugárdózis a lehető legalacsonyabb legyen.

Az ionizáló sugárzás alkalmazása összefüggésben van a rák keletkezésével és örökletes károsodások kialakulásának lehetőségével. A diagnosztikai célú, a nukleáris medicina körébe tartozó vizsgálatoknál a jelenlegi bizonyítékok azt mutatják, hogy az alkalmazott alacsony sugárdózis miatt ezek a nem kívánt mellékhatások alacsony gyakorisággal fordulnak elő.

A legtöbb, a nukleáris medicina körébe tartozó eljárásnál a sugárdózis (EDE) kisebb, mint 20 mSv. Bizonyos klinikai körülmények nagyobb dózisok alkalmazását indokolhatják.

4.9 Túladagolás

A [⁶⁷Ga]-gallium-citrát Curiumpharma oldatos injekciót csak intravénásan, szakképzett személyzet adhatja be az erre a célra engedélyezett helyen. A túladagolás lehetősége ennél fogva csekély.

Ha nem valószínű eset során a alkalmazni szándékozott aktivitást véletlenül túllépik, a kritikus szerveket érő teljes sugárzás megfelelő kelátképző anyagok intravénás adásával csökkenthető (egyéb nehézfémek túladagolások eseteihez hasonlóan). Ezenkívül megnövelt mennyiségű ivóvíz adása és hashajtók intenzív használata javasolt, amikor a radioaktívan jelzett anyag kiválasztásának gyorsítására van szükség.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diagnosztikában használt radiofarmakonok gyulladás és fertőzés kimutatására. ATC-kód: V09H X01.

A gallium tumoros szövetekben és gyulladással helyeken dúsul, ez feltételezhetően a vashoz hasonló viselkedésének tulajdonítható. A galliumnak a transferrinbe, a ferritinbe és a laktoferritinbe történő beépülését in vivo bizonyították, és a transferrin esetében in vitro is.

A betegeknél alkalmazott, leképezéshez szükséges kémiai dózis (< 10⁻⁷ mg/ttkg) esetén nem kell a gallium klinikailag számottevő farmakodinámiás hatásaival számolni. A nagy dózisú gallium hatása a test szöveteire ismert és a bomlástermékét, a cinket (> 2 g) az emberre toxikus hatásúnak írták le.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alkalmazás után az első 24 órában a beadott dózis 15–25 %-a a veséken át választódik ki. A megmaradó aktivitást a bélrendszer választja ki lassan (a felezési idő 25 nap). Az injekció utáni 7. napon a test még őrzi általában a beadott dózis 65%-át. A csontváz a legnagyobb gallium retenció helye (az adott dózis 25 %-a). Egyéb szervek, amelyek láthatóan aktivitást tartanak vissza: a máj, a lép, a vese, a könny- és nyálmirigyek, az orrgarat és az emlő (különösen szoptatás idején).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A [⁶⁷Ga]-Gallium-citrát Curiumpharma egyszeri intravénás dózisának toxicitása fajtól függ, kutyákban lényegesen nagyobb, mint patkányokban. A gallium toxikus hatása halmozódik. Több héten keresztül alkalmazott 6,5–20 mg/kg teljes dózis halálos lehet. Ezek a dózisok hozzávetőlegesen 1000-szer nagyobbak a [⁶⁷Ga] maximális diagnosztikai célból adott (azaz < 1 mikrogramm/70 kg) humán dózisánál.

Nincsenek adatok a gallium lehetséges karcinogén és mutagén hatásával kapcsolatban. A nagy dózisu galliumnak ismert teratogén hatása van, de nincs elegendő adat a kockázat felbecsülésére.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát, benzil-alkohol, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, sósav és injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem ismertek.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A [⁶⁷Ga]-Gallium-citrát Curiumpharma oldatos injekció lejárati ideje a gyártást követő 16 nap a referenciaidőpont után.

A lejárati idő a külső csomagoláson és az egyes injekciós üvegeken található.

Felbontás után legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Felbontás után a készítmény bizonyított kémiai és fizikai felhasználhatósági időtartama, legfeljebb 30 °C-on: 8 óra.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A gyógyszer első felbontása utáni tárolási körülményeit illetően lásd a 6.3 pontot.

Ha többadagos alkalmazás a cél, minden egyes aliquot résznyi adagot aseptikus körülmények között szívjunk ki, egyazon munkanapon belül.

A radioaktív gyógyszereket a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti hatósági előírásoknak megfelelően kell tárolni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es (Ph. Eur. 1-es típusú) boroszilikát injekciós üveg fluoropolimer bevonattal ellátott brómbutil gumidugóval és rolnizott alumíniumkupakkal lezárva.

Töltettség adatok a referenciaidőpontra (ART) vonatkoztatva: 82 MBq (2,2 ml), 123 MBq (3,3 ml), 205 MBq (5,5 ml) és 370 MBq (10 ml) injekciós üvegenként.

1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolás, megfelelő vastagságú ólomárnyékolással (KT 1-6) védve.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Radioaktív gyógyszereket kizárólag erre megfelelően kiképzett személyek alkalmazhatnak, a radionuklidok használatára és kezelésére vonatkozó megfelelő hatósági engedélyek birtokában.

Radioaktív gyógyszereket csak képzett és arra feljogosított személyzet adhat be a betegeknek a gyógyintézmények izotóp (nukleáris medicina) részlegein. Radioaktív gyógyszerek rendeléséhez, tárolásához, alkalmazásához, ill. a radioaktív hulladék kezeléséhez e részlegeknek megfelelő hatósági engedéllyel (ÁNTSZ engedéllyel) kell rendelkezniük. A radioaktív gyógyszerek gyártásának, kiszerezésének oly módon kell történnie, hogy mind a sugárvédelemre, mind a gyógyszerminőségre vonatkozó követelményeknek teljesülniük kell.

A radioaktív gyógyszerek alkalmazása kockázatot jelent mások számára a sugárzás következtében a vizsgált személlyel, vagy a vizelettel, hányadékkal, stb. való közvetlen érintkezés miatt. Ezért be kell tartani a nemzeti előírásoknak megfelelő, sugárvédelemre vonatkozó elővigyázatossági szabályokat.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani. Ennek során be kell tartani a radioaktív anyagok és hulladékok kezelésére vonatkozó hatósági előírásokat.

Megjegyzés: ✖✖ (két kereszt)

Osztályozás: **II./3 csoport**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Curium Netherlands B.V.
Westerduinweg 3
1755 LE Petten
Hollandia

8. A FOR GALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-9313/01 1 × 2,2 ml
OGYI-T-9313/02 1 × 3,3 ml
OGYI-T-9313/03 1 × 5,5 ml
OGYI-T-9313/04 1 × 10,0 ml

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1994. június 10.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. december 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. április 20.

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

A készítmény effektív dózis-egyenértéke 185 MBq alkalmazott aktivitás esetén tipikusan 22 mSv, 70 kg testtömeget feltételezve. A csontfelszín által abszorbeált dózis nagysága 109 mGy, 1 év alatti gyermekek esetén az aktivitást tízzel kell osztani, hogy az abszorbeált dózis hasonló legyen.

A szennyező [⁶⁶Ga] hozzájárulása a sugárdózishoz kevesebb, mint 0,5% a készítmény kiszállításakor, és ez később gyorsan csökken, mivel ennek az izotópnak rövid a fizikai felezési ideje (9 óra). A [⁶⁶Ga] pozitront és gamma-sugarat bocsát ki.

Az alábbi, sugárzásmérési táblázatban (ICRP53) található a hét szabvány- és a további öt szervet a sugárzáselnyelés szerint (* jelöléssel).

Egységnyi aktivitásra eső elnyelt alkalmazott dózis (mGy/MBq)

Szerv	Felnőtt	15 év	10 év	5 év	1 év
Csontfelületek	0,59	0,87	1,4	2,4	5,6
Emlők	0,06	0,06	0,09	0,15	0,29
Tüdők	0,06	0,08	0,12	0,19	0,36
Ivarmirigyek					
Petefészkek	0,08	0,1	0,16	0,24	0,44
Herék	0,05	0,07	0,11	0,17	0,33
Vörös csontvelő	0,19	0,25	0,4	0,74	1,5
Pajzsmirigy	0,06	0,08	0,13	0,2	0,37
*Mellékvesék	0,14	0,18	0,26	0,36	0,57
*Lép	0,15	0,2	0,31	0,48	0,87
*A vastagbél felső felének a fala	0,12	0,15	0,25	0,41	0,75
*A vastagbél alsó részének a fala	0,2	0,27	0,45	0,72	1,4
*Máj	0,12	0,16	0,23	0,33	0,61
Effektív dózisekvivalens (mSv/MBq)	0,12	0,16	0,25	0,4	0,79

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a nemzeti előírások szerint kell végrehajtani.