

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isoprotrace 10 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Gozetotidtriflutat-Hydrat entsprechend 10 Mikrogramm Gozetotid.

Das Radionuklid ist nicht Teil des Kits.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel.

Weißes oder fast weißes Pulver.

Zur Radiomarkierung mit Gallium-^{(68)Ga}-Chlorid-Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Nach Radiomarkierung mit Gallium-^{(68)Ga}-Chlorid-Lösung, ist Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA)-positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs in den folgenden klinischen Situationen:

- Primäres *Staging* von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der initialen kurativen Therapie.
- Verdacht auf ein Prostatakrebs-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum nach einer initialen kurativen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur von geschulten medizinischen Fachkräften mit technischer Kompetenz in der Verwendung und Handhabung nuklearmedizinischer Diagnostika und nur in einer speziellen nuklearmedizinischen Einrichtung gegeben werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid beträgt 1,8 bis 2,2 MBq/kg Körpergewicht, mit einer Mindestdosis von 111 MBq bis zu einer Höchstdosis von 259 MBq.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid in der pädiatrischen Population für die Identifizierung von PSMA-positiven Läsionen bei Prostatakrebs.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Eine sorgfältige Abwägung der einzusetzenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenbelastung auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird intravenös als Einzelinjektion gegeben. Es muss vor der Gabe an Patienten rekonstituiert und radioaktiv markiert werden.

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung muss die Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Lösung als langsame intravenöse Injektion verabreicht werden. Ein lokales Paravasat, das zu einer unbeabsichtigten Strahlenbelastung des Patienten sowie zu Bildgebungsartefakten führen kann, muss vermieden werden. Nach der Injektion sollte eine intravenöse Spülung mit steriler 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgen, um sicherzustellen, dass die Dosis vollständig gegeben wurde.

Die Gesamtradioaktivität in der Spritze muss unmittelbar vor und nach der Gabe an den Patienten mit einem Dosiskalibrator überprüft werden. Der Dosiskalibrator muss kalibriert sein und internationalen Standards entsprechen. Die Anweisungen zum Verdünnen der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Lösung müssen befolgt werden (siehe Abschnitt 12).

Hinweise zur Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Bildgebung

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid ist für eine PET-Bildgebung geeignet.

Die Patienten sollten unmittelbar vor der Bildgebung die Blase entleeren. Der Patient sollte in Rückenlage mit den Armen über dem Kopf gelagert werden, soweit dies vom Patienten toleriert wird. Zur Schwächungskorrektur und anatomischen Korrelation sollte eine CT-Aufnahme angefertigt werden. Die Aufnahme muss eine Ganzkörperaufnahme von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels umfassen.

Die PET-Aufnahmen sollten 50 bis 100 Minuten (idealerweise 60 Minuten) nach der intravenösen Gabe der Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid-Lösung aufgenommen werden.

Um die bestmögliche Bildqualität zu erzielen, sind die Startzeit und die Dauer der Bilderfassung an die verwendeten Geräte, den Patienten und die Tumormerkmale anzupassen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des markierten radioaktiven Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Möglichkeit von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen

Bei Auftreten von Überempfindlichkeits- oder anaphylaktischen Reaktionen ist die Gabe des Arzneimittels sofort abzubrechen und falls erforderlich eine intravenöse Behandlung einzuleiten. Damit in Notfällen sofort gehandelt werden kann, müssen die erforderlichen Arzneimittel und Geräte wie Endotrachealtubus und Beatmungsgerät sofort verfügbar sein.

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den voraussichtlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Es sollte in jedem Fall die geringstmögliche Aktivität verabreicht werden, mit der sich die gewünschte diagnostische Information ermitteln lässt.

Derzeit gibt es keine *Outcome*-Daten, die Aufschluss über die weitere Vorgehensweise bei Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung geben, wenn PSMA PET/CT für das primäre *Staging* verwendet wird.

Strahlenrisiko

Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenbelastung eines Patienten bei, die wiederum mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert ist. Bei der Handhabung, Rekonstitution und Radiomarkierung sind sichere Verfahren zu gewährleisten, um Patienten und medizinisches Fachpersonal vor unbeabsichtigter Strahlenexposition zu schützen (siehe Abschnitte 6.6 und 12).

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Eine sorgfältige Abwägung der einzusetzenden Aktivität ist erforderlich, da bei diesen Patienten eine erhöhte Strahlenbelastung auftreten kann.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Vorbereitung des Patienten

Fasten ist nicht erforderlich. Die Patienten dürfen alle ihre Arzneimittel einnehmen. Die PSMA-Expression kann durch eine Androgen-Entzugstherapie erhöht werden, die klinische Bedeutung ist jedoch unklar. Der Patient sollte vor Beginn der Untersuchung gut hydriert sein und dazu aufgefordert werden, kurz vor der Bildaufnahme die Blase zu entleeren. Der Patient sollte angehalten werden, in den ersten Stunden nach der Untersuchung so oft wie möglich zu urinieren, um die Strahlung zu reduzieren.

Die gleichzeitige Gabe von Schleifendiuretika kann die Aktivität von Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid in der Blase und im Harnleiter verringern und Artefakte in der Blasenperipherie reduzieren.

Auswertung der Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid-Bilder

PSMA kann in verschiedenen krebsartigen und nicht krebsartigen Geweben mit unterschiedlicher Intensität exprimiert werden. Die Aufnahme von Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid ist nicht spezifisch für Prostatakrebs und kann auch in normalem Gewebe auftreten, insbesondere in Nieren, Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Harnblasenwand, Leber sowie in Sympathikusganglien. Darüber hinaus kann die Aufnahme von Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid auch bei anderen Krebsarten und nicht bösartigen Vorgängen auftreten, was zu falsch positiven Befunden führen kann. Falsch positive Befunde mit Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid wurden in den folgenden Fällen beschrieben:

- Entzündungsprozesse wie Tuberkulose, Divertikulose und postoperative Entzündungsprozesse, einschließlich entzündlicher PSMA-Aufnahme im Prostatabett und in der prostatistischen Harnröhre nach kürzlich (< 2 Monate) erfolgter radikaler Prostatektomie (RPE),
- Knochenerkrankungen wie Osteomyelitis, Frakturen, Morbus Paget, fibröse Dysplasie, Hämangiom und andere,
- gutartige Neoplasien, z. B. Meningeome, Nervenscheidentumore, Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenadenome, Thymome, Nebennierenadenome, Dermatofibrome und andere,
- andere bösartige Neoplasien, wie Tumoren des zentralen Nervensystems, d. h. Gliome, Schilddrüsenkrebs, Brust-, Lungen-Lymphome, neuroendokrine Tumoren, kolorektale Karzinome, primäre Knochentumoren und viele andere.

Falsch negative Befunde können auftreten, wenn der Prostatakrebs die PSMA-Rezeptoren nicht in ausreichendem Maße exprimiert, um erkannt zu werden. Dies wird in etwa 3 bis 10 % der Fälle beschrieben.

Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid-PET-Aufnahmen sind nur von erfahrenen Diagnostikern zu interpretieren, die in der Interpretation von PET-Aufnahmen mit Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid-PET geschult sind. Befunde auf Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid-PET-Aufnahmen sind stets in Verbindung mit anderen Diagnosemethoden (einschließlich Histopathologie) zu interpretieren und zu bestätigen, bevor eine Änderung der Behandlung des Patienten eingeleitet wird.

Saurer pH-Wert und Paravasation

Der niedrige pH-Wert von Gallium-^{(68)Ga}-Gozetotid kann nach der Gabe zu Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Eine versehentliche Paravasation kann aufgrund des sauren pH-Werts der Lösung zu einer lokalen Reizung führen. Paravasationen müssen entsprechend den Richtlinien der Einrichtung behandelt werden.

Nach der Untersuchung

Der Patient muss angehalten werden, in den ersten Stunden nach der Aufnahme ausreichend zu trinken und so oft wie möglich zu urinieren, um die Strahlenbelastung der Blase zu verringern.

Enger Kontakt mit Säuglingen und Schwangeren ist in den ersten 6 Stunden nach Gabe des Radiopharmakons zu vermeiden.

Besondere Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Zu Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf Gefahren für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der extrem niedrigen Massendosis von maximal 10 Mikrogramm je Einzelgabe ist nicht zu erwarten, dass Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln hat (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Bei Patienten, bei denen diagnostische Untersuchungen mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid durchgeführt werden, wird aus Erfahrung empfohlen, die Behandlung nicht abzubrechen.

Androgendeprivationstherapie und andere Behandlungen, die auf den Androgenrezeptor-Signalweg abzielen

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) und andere Behandlungen, die auf den Androgenrezeptor-Signalweg abzielen, wie z. B. Androgenrezeptor-Antagonisten, können bei Prostatakrebs zu Veränderungen bei der Aufnahme von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid führen. Die Auswirkungen dieser Behandlungen auf die Ergebnisse der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-PET-Tests sind nicht geklärt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid bei Frauen vor. Mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Allerdings können alle radioaktiven Arzneimittel, so auch Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid, potenziell eine Schädigung des Fötus verursachen.

Stillzeit

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Zu den Wirkungen von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling oder auf die Milchbildung liegen keine Daten vor. Mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wurden keine tierexperimentellen Studien zur Laktation durchgeführt.

Fertilität

In einer Langzeitstudie zur Toxizität nach Einmalgabe erwiesen sich die männlichen Fortpflanzungsorgane nicht als Zielorgane der Toxizität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Entstehung von Krebs und einer möglichen Schädigung des Erbguts in Verbindung gebracht. Da die effektive Dosis, die sich aus der Gabe einer mittleren Aktivität von 2 MBq/kg bei einem 80 kg schweren Mann ergibt, 3,5 mSv beträgt, wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens derartiger Nebenwirkungen als gering erachtet.

Bei Patienten, die Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid erhielten, traten leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Kopfschmerz, Reaktionen an der Injektionsstelle, Übelkeit und Ausschlag.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und entsprechend der MedDRA-Häufigkeits-Konvention angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Tabelle 1 Liste der beobachteten Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Parästhesie, Schlaflosigkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Dysphagie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle*	Gelegentlich

* Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Brennen, Juckreiz und Schmerzen an der Injektionsstelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet.

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wird als Einzeldosis für diagnostische Zwecke gegeben. Eine Überdosierung durch wiederholte Gabe des Arzneimittels ist unwahrscheinlich.

Im Fall einer Überdosierung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid, sollte die vom Patienten aufgenommene Strahlendosis nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch Hydrierung und häufige Blasenentleerung erhöht wird. Gegebenenfalls kann auch die Gabe eines Diuretikums erwogen werden. Es kann hilfreich sein, die verabreichte wirksame Strahlendosis abzuschätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Radiodiagnostika zur Tumorerkennung, ATC-Code: V09IX14

Wirkmechanismus

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid bindet an das Prostata-spezifische-Membranantigen (PSMA). Es bindet an PSMA-exprimierende Zellen, so auch an maligne Prostatakrebszellen, die PSMA üblicherweise überexprimieren. Gallium (⁶⁸Ga) ist ein β^+ -emittierendes Radionuklid, das eine Positronenemissionstomographie (PET) ermöglicht.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den für diagnostische Untersuchungen verwendeten chemischen Konzentrationen besitzt Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid keinerlei pharmakodynamische Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

PSMA-vor der radikalen Prostatektomie

In einer prospektiven Studie durch Hope et al. (2021) wurde bei insgesamt 764 Männern mit Prostatakrebs mit mittlerem bis hohem Risiko gemäß den D'Amico-Kriterien, die sich einer Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-PET-Bildgebung unterzogen, die Sensitivität und Spezifität der (⁶⁸Ga)-Gozetotid-PET-Bildgebung unter Verwendung der Histopathologie als Referenzstandard bewertet. Insgesamt wurden 166 Patienten als Patienten mit mittlerem Risiko und 590 Patienten als Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom eingestuft. In der chirurgischen Kohorte hatten 49 Patienten ein mittleres Risiko und 225 Patienten ein Hochrisiko-Prostatakarzinom.

Ausgehend von den Pathologiebefunden hatten 75 von 277 Patienten (27 %) eine Metastasierung der pelvinen Lymphknoten. Die Ergebnisse der Gallium-(⁶⁸Ga) Gozetotid-PET-Bildgebung waren bei 40 von 277 (14 %), 2 von 277 (1 %) und 7 von 277 (3 %) der Patienten für Metastasierung der pelvinen Lymphknoten, Metastasierung der extrapelvinen Lymphknoten und Knochenmetastasierung positiv. Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV) und

negativer Vorhersagewert (NPV) für Metastasierung der pelvinen Lymphknoten (zusammengefasst in Tabelle 2) betragen 0,40 (95 % KI, 0,34-0,46), 0,95 (95 % KI, 0,92-0,97), 0,75 (95 % KI, 0,70-0,80) bzw. 0,81 (95 % KI, 0,76-0,85). Von den 764 Patienten unterzogen sich 487 (64 %) nicht der Prostatektomie, von denen 108 nicht weiter beobachtet wurden. Die Patienten mit Nachbeobachtung unterzogen sich stattdessen einer Strahlentherapie (262 von 379 [69 %]), einer systemischen Therapie (82 von 379 [22 %]), einer Überwachung (16 von 379 [4 %]) oder anderen Behandlungen (19 von 379 [5 %]).

Tabelle 2: Leistungsfähigkeit von Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid-PET zum Nachweis von pelvinen Lymphknotenmetastasen auf Patientenebene (n=277)

Werte pro Patient	Mehrheit der Werte Mittelwert in % (95 % KI)
Sensitivität	40 (34-46)
Spezifität	95 (92-97)
PPV	75 (70-80)
NPV	81 (76-85)

PSMA-biochemisches Rezidiv (BCR)

In Fendler et al, 2019, wurden 635 erwachsene männliche Patienten mit einem histopathologisch gesicherten und biochemisch rezidivierten (BCR) Prostatakarzinom nach Prostatektomie (N = 262), Strahlentherapie (N = 169) oder beidem (N = 204) einer PET/CT-Bildgebung mit Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid oder einer PET/MRT-Bildgebung unterzogen. BCR war definiert als Serum-PSA \geq 0,2 ng/ml mehr als 6 Wochen nach Prostatektomie oder als Anstieg des Serum-PSA von mindestens 2 ng/ml über dem Nadir nach einer definitiven Strahlentherapie. Die Patienten wiesen nach der Strahlentherapie einen medianen PSA-Wert von 2,1 ng/ml über dem Nadir auf (Spanne: 0,1 bis 1 154 ng/ml). Ein kombinierter Referenzstandard, bestehend aus histopathologischen Befunden, seriellen Serum-PSA-Werten und Bildgebungsbefunden (CT, MRT und/oder Knochenszintigraphie), stand für 223 von 635 Patienten (35,1 %) zur Verfügung, wohingegen für 93 Patienten (14,6 %) nur ein histopathologischer Referenzstandard vorlag. Die PET/CT-Aufnahmen wurden von drei unabhängigen Gutachtern ausgewertet, die gegenüber klinischen Informationen verblindet waren, mit Ausnahme der Art der Primärtherapie und der zuletzt gemessenen Serum-PSA-Werte.

PSMA-positive Läsionen wurden bei 475 von 635 Patienten (75 %) nachgewiesen, die Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid erhalten hatten, und die Detektionsrate stieg mit zunehmendem PSA-Wert signifikant an. Die Detektionsrate von Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid-PET-positiven Läsionen stieg mit zunehmenden Serum-PSA-Spiegeln an. Die Sensitivität, die Spezifität, die positiven Vorhersagewerte und die negativen Vorhersagewerte der PET/CT-Bildgebung mit Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Das Inter-Reader-Fleiss- κ für die PET/CT-Bildgebung mit Gallium-⁶⁸Ga-Gozetotid lag über die beurteilten Regionen hinweg (Prostata, pelvine Lymphknoten, extrapelvines Weichteilgewebe und Knochen) im Bereich von 0,65 (95%-KI: 0,61; 0,70) bis 0,78 (95%-KI: 0,73; 0,82).

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit einem histopathologisch gesicherten und biochemisch rezidivierten Prostatakarzinom

	Kombinierter Referenzstandard	Histopathologischer Referenzstandard
Anzahl der Patienten	223	93
Sensitivität per Patient (%; 95 %-KI)	Nicht verfügbar	92 (84-96)
Spezifität per Patient (%; 95 %-KI)	Nicht verfügbar	90 (82-95)
PPV (%; 95 %-KI)	92 (88-95)	84 (75-90)
NPV (%; 95 %-KI)	92 (88-95)	84 (76-91)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Isoprotrace eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Visualisierung von PSMA bei Prostatakrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Gabe wird Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid rasch aus dem Blut eliminiert. Bereits nach 5 bis 10 Minuten wird eine Anreicherung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid in den Nieren sowie in Tumoren, die PSMA-Rezeptoren exprimieren, beobachtet.

Aufnahme in Organe

Die höchste absorbierte Strahlendosis aus Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wurde in Nieren, Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Harnblasenwand und Leber gemessen (siehe Abschnitt 11).

Maximale Werte des Tumor/Hintergrund-Verhältnisses werden zwischen 1 und 2 Stunden nach der Injektion beobachtet. Die Krebsläsionen sind auch nach 3 Stunden noch sichtbar. Entscheidend ist jedoch, dass der Patient kurz vor der Bildgebung entleert hat.

Biotransformation

Basierend auf *In-vitro*-Daten unterliegt Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid einer vernachlässigbaren hepatischen und renalen Metabolisierung.

Elimination

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wird überwiegend renal eliminiert. Ungefähr 14 % der gegebenen Dosis von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wird 2 Stunden nach der Injektion über den Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit

Auf Grundlage der biologischen und terminalen Halbwertszeit von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid von 4,4 Stunden und der physikalischen Halbwertszeit von Gallium-68 von 68 Minuten beläuft sich die resultierende effektive Halbwertszeit von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid auf 54 Minuten.

In-vitro-Untersuchungen des Wechselwirkungspotenzials

CYP450-Enzyme

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Wechselwirkung mit CYP450-Enzymen zu beurteilen. Aufgrund der geringen systemischen Exposition von nicht mehr als 10 µg/Dosis, die zu einem Spitzenplasmaspiegel von nicht mehr als 2 ng/ml führt, wird keine klinisch relevante Wechselwirkung mit diesen Enzymen erwartet.

Transporter

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Wechselwirkung mit Wirkstofftransportern durchgeführt. Aufgrund der geringen systemischen Exposition von nicht mehr als 10 µg/Dosis, die

zu einem Spitzenplasmaspiegel von nicht mehr als 2 ng/ml führt, wird keine klinisch relevante Wechselwirkung mit diesen Transportern erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei einmaliger Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine, nicht gelierend
Natriumacetat
Natriumchlorid

Nach der Radiomarkierung enthält die erhaltene Lösung außerdem Salzsäure als sonstigen Bestandteil.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Radiomarkierung von Trägermolekülen mit Gallium-(⁶⁸Ga)-chlorid reagiert sehr empfindlich auf Verunreinigungen durch metallische Rückstände. Es sollten nur Spritzen und Spritzennadeln verwendet werden, die geeignet sind, den Gehalt an metallischen Verunreinigungen zu minimieren (z. B. nicht-metallische oder mit Silikon beschichtete Nadeln - nicht im Lieferumfang enthalten). Die Anleitung für den Generator ist zu beachten.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach Rekonstitution und Radiomarkierung: Unter 25 °C aufrecht lagern und innerhalb von 4 Stunden aufbrauchen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 10-ml-Durchstechflasche zur Mehrfachverwendung (Typ I-Glas), verschlossen mit einem Gummistopfen (Brombutyl) und versiegelt mit einer Flip-off-Kappe (Aluminium), versehen mit einer Schutzscheibe (Polypropylen).

Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Nach der Radiomarkierung von Isoprotrace müssen die üblichen Schutzmaßnahmen für radioaktive Arzneimittel angewendet werden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, ihr Transport und ihre Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor Strahlung und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur für die Herstellung der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung bestimmt und darf ohne die vorherigen Zubereitungsschritte dem Patienten nicht direkt gegeben werden.

Für Hinweise zur Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt wird, darf es nicht verwendet werden.

Vor der Rekonstitution ist der Inhalt des Kits nicht radioaktiv. Nach Zugabe der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Lösung muss jedoch eine effektive Abschirmung aufrechterhalten werden.

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung enthält Isoprotrace eine sterile Injektionslösung mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid mit einer Aktivität von bis zu 1 369 MBq. Die Gallium-(⁶⁸Ga)-

Gozetotid-Injektionslösung enthält außerdem Salzsäure, die aus der Gallium-(^{68}Ga)-Chloridlösung stammt.

Die Gabe von Radiopharmaka birgt Risiken für andere Personen durch externe Strahlung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrechen usw. Daher müssen Maßnahmen zum Strahlenschutz gemäß den nationalen Vorschriften getroffen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

7011054.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21 Oktober 2024

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Gallium (^{68}Ga)-Lösung wird mit einem $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklidgenerator hergestellt und zerfällt durch Positronenemission (Energie 511 keV) mit einer physikalischen Halbwertszeit von 67,71 Minuten zum stabilen Isotop Zink-68.

Die Dosimetrie-Daten wurden im Rahmen mehrerer Studien mit einheitlichen Ergebnissen untersucht. In einer Studie von Sandgren et al. (2019) wurden vier erwachsene Prostatakrebspatienten mit BCR einer dreidimensionalen, bildbasierten Dosimetrie von Gallium- (^{68}Ga)-Gozetotid unterzogen, die mit der OLINDA/EXM-Software ausgewertet wurde, wobei die zeitintegrierten Aktivitätskoeffizienten aus sequenziellen PET/CT-Scans über 5 Stunden nach der Gabe geschätzt wurden. Die durchschnittlichen von den Organen absorbierten Dosen und die effektive Dosis von Gallium- (^{68}Ga)-Gozetotid sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 4: Geschätzte mittlere absorbierte Strahlendosen von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid (mGy/MBq). Alle Werte beziehen sich auf erwachsene Männer, außer wenn anders angegeben.

Organ	Median (mGy/MBq)	Min (mGy/MBq)	Max (mGy/MBq)
Nebennieren	0,05185	0,0431	0,098
Gehirn	0,00791	0,00628	0,00891
Brust	0,00853	0,00763	0,00898
Darmwand	0,01365	0,0129	0,0147
Innere Knochenhaut (Knochenoberfläche)	0,0109	0,00927	0,011
Endothorakaler Bereich	0,00537	0,0047	0,0546
Augenlinsen	0,00502	0,00407	0,04091
Gallenblasenwand	0,02935	0,0234	0,0373
Herzwand	0,02685	0,0239	0,0324
Nieren	0,2075	0,0248	0,288
Leber	0,0588	0,043	0,077
Lunge	0,01635	0,0151	0,0191
Lymphknoten	0,01685	0,0157	0,0215
Muskeln	0,00862	0,00709	0,00881
Ösophagus	0,01375	0,0132	0,016
Mundschleimhaut	0,00836	0,00723	0,0128
Ovarien*	0,01585	0,0146	0,0189
Pankreas	0,0199	0,0184	0,0218
Prostata	0,01385	0,0112	0,0203
Rotes (aktives) Knochenmark	0,01495	0,0146	0,0167
Speicheldrüsen	0,10885	0,0748	0,891
Haut	0,00632	0,00536	0,0066
Dünndarmwand	0,014	0,0131	0,0152
Milz	0,0528	0,0372	0,108
Magenwand	0,0156	0,0143	0,0166
Hoden	0,008175	0,00678	0,0085
Thymus	0,008435	0,00702	0,0853
Schilddrüse	0,00984	0,00912	0,0119
Harnblasenwand	0,04585	0,0267	0,0814
Uterus/Cervix*	0,0153	0,0127	0,0222
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,02305	0,0209	0,0333

* Werte für eine erwachsene Frau

Die Schätzungen wurden auf der Grundlage der in der Veröffentlichung von Sandgren et al. (2019) angegebenen zeitintegrierten Aktivitätskoeffizienten unter Verwendung der Software IDAC Dose 2.1. ermittelt.

Die effektive Dosis wird gemäß der ICRP-Publikation 103 hergeleitet.

Die effektive Dosis, die sich aus der Gabe einer durchschnittlichen Aktivität von 2 MBq/kg an einen 80 kg schweren Mann ergibt, beträgt 3,5 mSv.

Bei einer zugeführten Aktivität von maximal 259 MBq beträgt die typische Strahlendosis für die kritischen Organe Nieren, Leber und Harnblase 62,2, 13,73 bzw. 14,77 mGy.

Diese Strahlendosen gelten nur für die Injektion von (⁶⁸Ga)-Gozetotid. Wird eine CT oder eine Transmissionsquelle zur Abschwächungskorrektur verwendet, erhöht sich die Strahlendosis um einen Betrag, der je nach Verfahren variiert.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die üblichen Sicherheitsvorkehrungen für den Umgang mit radioaktivem Material sind zu beachten. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet werden, bevor der Stopfen desinfiziert ist. Die Lösung sollte mit einer Einwegspritze mit geeigneter Schutzabdeckung und einer sterilen Einwegnadel oder mit einem zugelassenen automatischen Applikationssystem über den Stopfen entnommen werden.

Wenn die Unversehrtheit dieser Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Isoprotrace darf nur mit einer Gallium (^{68}Ga)-Chloridlösung aus den unten aufgeführten zugelassenen Generatoren verwendet werden (siehe Beschreibung der Zubereitung).

Bei der Zubereitung verwendete Materialien (nicht im Lieferumfang enthalten):

- a. 0,2 μm -Filter (je nach verwendetem Generator bei Bedarf als Entlüftung zu verwenden)
- b. Nadel 20G \times 2 $\frac{3}{4}$ Zoll (eine nicht-metallische/beschichtete Nadel oder eine Plastikspitze sind erforderlich)
- c. Nadel 23G \times 1 Zoll (nicht-metallische/beschichtete Nadel oder eine Plastikspitze sind erforderlich)
- d. Sterile Alkohol-Tupfer

Zubereitung für die Multidosis-Anwendung

Isoprotrace wird als Einweg-Kit geliefert.

Die Zubereitung der Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Lösung erfolgt nach dem folgenden aseptischen Verfahren:

Zur Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Eckert & Ziegler GalliaPharm Generator:

- a. Vor der Verwendung die Durchstechflasche Isoprotrace für mindestens 10 Minuten auf Raumtemperatur bringen.
- b. Entfernen Sie die Kappe von der Oberseite des Fläschchens und reinigen Sie den Verschluss der Durchstechflasche mit einem geeigneten Alkohol-Tupfer, um die Oberfläche zu desinfizieren, und lassen Sie sie an der Luft trocknen.
- c. Stellen Sie die Durchstechflasche in eine geeignete Abschirmvorrichtung.
- d. Verbinden Sie einen 0,2- μm -LüftungsfILTER mit einer kurzen sterilen Nadel (z. B. 1 Zoll) und stechen Sie in die Durchstechflasche. Alternativ können im nächsten Schritt steril entlüftete Plastikspitzen für den Anschluss an die Ausgangsleitung des $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generators verwendet werden.
- e. Verbinden Sie den männlichen Luer der Ausgangsleitung des Generators mit einer längeren sterilen Elutionsnadel (z. B. 2 $\frac{3}{4}$ Zoll) oder verwenden Sie eine steril entlüftete Plastikspitze.
- f. Führen Sie die sterile Elutionsnadel (oder eine steril entlüftete Plastikspitze) durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche ein.
- g. Eluieren Sie direkt aus dem Generator in die Durchstechflasche gemäß der Gebrauchsanweisung des GalliaPharm-Generators, um ein Nettovolumen von 5 ml Eluat in der Durchstechflasche zu erhalten. Führen Sie die Elution manuell oder mit Hilfe einer Pumpe durch.
- h. Trennen Sie die Durchstechflasche vom Generator, indem Sie die Elutionsnadel und die Entlüftungsnadel mit dem 0,2 μm EntlüftungsfILTER vom Gummistopfen abziehen und die Durchstechflasche 15 bis 30 Sekunden lang schwenken und invertieren, um den Inhalt aufzulösen.
- i. Lassen Sie die Durchstechflasche 5 Minuten lang aufrecht bei Raumtemperatur stehen.

- j. Messen Sie die Gesamtradioaktivität in der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid enthaltenden Durchstechflasche nach 5 Minuten mit einem Dosiskalibrator, berechnen Sie die Radioaktivitätskonzentration und notieren Sie das Ergebnis.
- k. Nach erfolgreicher Qualitätskontrolle ist die Lösung einsatzbereit.
- l. Die Lösung ist vor der Verwendung hinter einem Strahlenschutzschirm visuell zu überprüfen. Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwenden.
- m. Lagern Sie die Durchstechflasche mit der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Lösung bis zur Verwendung aufrecht hinter einer Bleiabschirmung bei einer Temperatur unter 25 °C. Zum Zeitpunkt der Gabe muss das Produkt aseptisch entnommen werden, und die Strahlenschutzvorschriften müssen eingehalten werden. Die Patientendosis ist unmittelbar vor der Gabe an den Patienten mit einem geeigneten Radioaktivitätskalibrierungssystem zu messen. Die Daten zur Anwendung des Produkts sind ebenfalls zu protokollieren.
- n. Nach Rekonstitution und Radiomarkierung und erfolgreicher Qualitätskontrolle kann Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung bis zu einem Endvolumen von 10 ml verdünnt werden.

Zur Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem IRE ELiT GalliAd Generator:

- a. Vor der Verwendung die Durchstechflasche Isoprotrace für mindestens 10 Minuten auf Raumtemperatur bringen.
- b. Entfernen Sie die Kappe von der Oberseite der Durchstechflasche und reinigen Sie den Verschluss der Durchstechflasche mit einem geeigneten Alkohol-Tupfer, um die Oberfläche zu desinfizieren, und lassen Sie sie an der Luft trocknen.
- c. Stellen Sie die Durchstechflasche in eine geeignete Abschirmvorrichtung.
- d. Injizieren Sie mit einer Spritze mit sehr dünner Nadel (max. 29G, z. B. Insulinspritze) 0,5 ml steriles Wasser für Injektionszwecke durch die Oberfläche des Stopfens in die Durchstechflasche. Die Verwendung einer sehr dünnen Nadel ist unerlässlich, um den Unterdruck im Inneren der Durchstechflasche aufrechtzuerhalten.
- e. Verwenden Sie ein neues Behältnis mit Wasser für Injektionszwecke, um das Einbringen von metallischen Verunreinigungen zu verhindern.
- f. Entfernen Sie die Spritze und rekonstituieren Sie den Inhalt der Durchstechflasche.
- g. Verbinden Sie den männlichen Luer der Ausgangsleitung des Generators mit einer nicht-metallischen oder einer beschichteten sterilen Elutionsnadel (z. B. 20G).
- h. Drehen Sie den Knopf des Generators in die Ladeposition und warten Sie mindestens 10 Sekunden lang. Drehen Sie dann den Knopf in die Ausgangsposition zurück.
- i. Führen Sie die Elutionsnadel durch den Gummistopfen in die Durchstechflasche ein.
- j. Eluieren Sie den Generator direkt in die Durchstechflasche gemäß der Gebrauchsanweisung für den GalliAd-Generator, um ein Nettovolumen von 1,1 ml Eluat in der rekonstituierten Durchstechflasche zu erhalten.
- k. Trennen Sie die Durchstechflasche vom Generator, indem Sie die Elutionsnadel abziehen. Schwenken und invertieren Sie die Durchstechflasche für 15 bis 30 Sekunden, um den Inhalt aufzulösen.
- l. Lassen Sie die Durchstechflasche mindestens 5 Minuten lang aufrecht bei Raumtemperatur stehen.
- m. Messen Sie die Gesamtradioaktivität in der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid enthaltenden Durchstechflasche nach 5 Minuten mit einem Dosiskalibrator, berechnen Sie die Radioaktivitätskonzentration und notieren Sie das Ergebnis.
- n. Nach erfolgreicher Qualitätskontrolle ist die Lösung einsatzbereit.
- o. Die Lösung ist vor der Verwendung hinter einem Strahlenschutzschirm visuell zu überprüfen. Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel verwenden.
- p. Lagern Sie die Durchstechflasche mit der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Lösung bis zur Verwendung aufrecht hinter einer Bleiabschirmung bei einer Temperatur unter 25 °C. Zum Zeitpunkt der Gabe muss das Produkt aseptisch entnommen werden, und die Strahlenschutzvorschriften müssen eingehalten werden. Die Patientendosis ist unmittelbar

- vor der Gabe an den Patienten mit einem geeigneten Radioaktivitätskalibrierungssystem zu messen. Die Daten zur Anwendung des Produkts sollten ebenfalls zu protokollieren.
- n. Nach Rekonstitution und Radiomarkierung und erfolgreicher Qualitätskontrolle kann Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit Wasser für Injektionszwecke oder Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung bis zu einem Endvolumen von 10 ml verdünnt werden. Eine Verdünnung auf ein Mindestvolumen von 4 ml ist erforderlich, um die Osmolalität zu verringern.

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Lösung ist bis zu 4 Stunden nach der Zubereitung stabil. Daher kann die radioaktiv markierte Lösung innerhalb von 4 Stunden nach der Zubereitung je nach der für die Gabe erforderlichen Radioaktivität verwendet werden.

Radioaktive Abfälle sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Qualitätskontrolle

- a. *Materialien und Ausrüstung:*
- Mobile Phase – 77 g/l Ammoniumacetat-Lösung in Wasser: Methanol (50:50 V/V).
 - Glasfaser-iTLC-SG-Streifen (z. B. Agilent SGI001)
 - Dosiskalibrator/Ionisationskammer oder Radio-TLC-Scanner.
- b. *QC-Verfahren*

Verwendung des Radio-TLC-Scanners

- Überführen Sie die mobile Phase in eine TLC-Entwicklungskammer bis zu einer Tiefe von 3 bis 4 mm. Schließen Sie die Kammer und lassen Sie dem Dampf mindestens 5 Minuten lang äquilibrieren. Die Verwendung von frisch zubereiteten Lösungsmitteln wird dringend empfohlen.
 - Bereiten Sie einen TLC-Streifen von 10 cm Länge und 1 cm Breite vor.
 - Zeichnen Sie in einem Abstand von 1 cm vom unteren Rand des Streifens (Basislinie), 5 cm und 9,5 cm feine Linien.
 - Entnehmen Sie mit einer Spritze und einer dünnen Nadel eine Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Probe und geben Sie einen Tropfen (ca. 5 µl) auf die Basislinie des Streifens.
 - Entwickeln Sie den Streifen in der Entwicklungskammer, bis das Lösungsmittel die letzte Linie bei 9,5 cm vom unteren Rand des Streifens erreicht.
 - Entnehmen Sie den iTLC-Streifen und scannen Sie ihn mit einem Radio-TLC-Scanner.
 - Berechnen Sie die radiochemische Reinheit durch Integration der Peaks auf dem Chromatogramm.
- Angaben zum Retentionsfaktor (Rf):
- Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid = 0,8 - 1,0
 - Andere Gallium-(⁶⁸Ga)-Spezies = 0,0 - 0,2

Verwendung der Schnitt- und Zähltechnik

- Die mobile Phase wird in eine TLC-Entwicklungskammer mit einer Tiefe von 3 bis 4 mm überführt. Schließen Sie die Kammer ab und lassen Sie den Dampf mindestens 5 Minuten lang äquilibrieren. Die Verwendung von frisch zubereiteten Lösungsmitteln wird dringend empfohlen.
- Bereiten Sie einen TLC-Streifen von 10 cm Länge und 1 cm Breite vor.
- Zeichnen Sie in einem Abstand von 1,5 cm vom unteren Rand des Streifens (Basislinie), 5,5 cm und 9,5 cm feine Linien.
- Entnehmen Sie mit einer Spritze und einer dünnen Nadel eine Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Probe und geben Sie einen Tropfen (ca. 5 µl) auf die Basislinie des Streifens.
- Entwickeln Sie den Streifen in der Entwicklungskammer, bis das Lösungsmittel die letzte Linie bei 9,5 cm vom unteren Rand des Streifens erreicht.

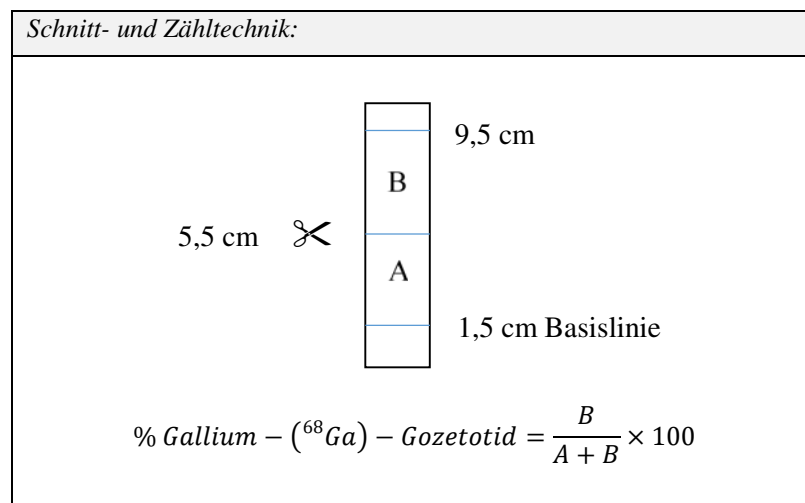
- Schneiden Sie den iTLC-Streifen an der Mittellinie (5,5 cm) in zwei Teile (siehe Abbildung unten) und messen Sie die Zählimpulse jedes Teilstücks in der Ionisationskammer oder dem Dosiskalibrator.
- Berechnen Sie die radiochemische Reinheit anhand der folgenden Formel:

$$\% \text{ Gallium} - ({}^{68}\text{Ga}) - \text{Gozetotid} = \frac{\text{Aktivität oberes Teil}}{\text{Aktivität beide Teile}} \times 100$$

Akzeptanzkriterien:

Gallium- $({}^{68}\text{Ga})$ -Gozetotid $\geq 97 \%$

Andere Gallium- $({}^{68}\text{Ga})$ -Spezies $\leq 3 \%$



13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig