

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isoprotrace 10 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene una cantidad de gozetotida trifluoroacetato equivalente a 10 microgramos de gozetotida.

El radionucleido no está incluido en el equipo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica.

Polvo blanco o blanquecino.

Para marcaje radiactivo con solución de cloruro de galio (^{68}Ga).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Tras el marcaje radiactivo con la solución de cloruro de galio (^{68}Ga), galio (^{68}Ga)-gozetotida está indicado para la detección de lesiones positivas al antígeno prostático de membrana (PSMA, por sus siglas en inglés) mediante tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) en varones con cáncer de próstata en las siguientes situaciones clínicas:

- Estadificación inicial de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo antes de la terapia curativa inicial.
- Sospecha de recidiva de cáncer de próstata en pacientes con niveles crecientes de antígeno prostático específico (PSA) en suero después de la terapia curativa inicial.

4.2 Posología y forma de administración

El medicamento sólo deben administrarlo profesionales sanitarios entrenados con experiencia técnica en el empleo y manipulación de agentes diagnósticos para medicina nuclear y únicamente en instalaciones designadas para la práctica de la medicina nuclear.

Posología

La dosis recomendada de galio (^{68}Ga)-gozetotida es de 1,8-2,2 MBq/kg de peso corporal, con una dosis mínima de 111 MBq hasta una dosis máxima de 259 MBq.

Población de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis especial en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No es apropiado el uso de galio (^{68}Ga)-gozetotida en la población pediátrica para la identificación de lesiones positivas a PSMA en el cáncer de próstata.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de galio (^{68}Ga)-gozetotida en niños de 0 a 18 años.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de galio (^{68}Ga)-gozetotida en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de galio (^{68}Ga)-gozetotida en pacientes con insuficiencia renal. Es necesaria una cuidadosa valoración de la actividad que se vaya a administrar, ya que es posible que la exposición a la radiación en estos pacientes sea mayor (ver sección 4.4).

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía intravenosa como una única inyección. Se debe reconstituir y marcar radiactivamente antes de su administración al paciente.

Después de la reconstitución y el marcaje radiactivo, la solución de galio (^{68}Ga)-gozetotida se debe administrar mediante una inyección intravenosa lenta. Se debe evitar la extravasación local que produciría la irradiación inadvertida del paciente y la presencia de artefactos en las imágenes. La inyección debe ir seguida de un lavado intravenoso con una solución inyectable estéril de cloruro sódico de 9 mg/mL (0,9 %) para garantizar la administración completa de la dosis.

La radiactividad total en la jeringa se debe verificar con un activímetro inmediatamente antes y después de la administración al paciente. El activímetro debe estar calibrado y cumplir con la normativa internacional. Se deben seguir las instrucciones relativas a la dilución de la solución de galio (^{68}Ga)-gozetotida (ver sección 12).

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y el marcaje radiactivo del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Para la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Obtención de imágenes

El galio (^{68}Ga)-gozetotida es apto para la obtención de imágenes médicas por PET.

Los pacientes deberán orinar justo antes de la obtención de las imágenes. El paciente se debe colocar en posición decúbito supino con los brazos por encima de la cabeza, en función de la tolerabilidad del paciente. Se debe realizar un TAC para la corrección de la atenuación y la correlación anatómica. La imagen adquirida deberá abarcar todo el cuerpo, desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo.

Las imágenes de PET se deberán obtener en un plazo de 50 a 100 minutos (preferiblemente, 60 minutos) después de la administración intravenosa de la solución de galio (^{68}Ga)-gozetotida.

La hora de inicio y la duración de la obtención de las imágenes se deben adaptar al equipo utilizado, al paciente y a las características del tumor, a fin de obtener imágenes de la mejor calidad posible.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquiera de los componentes del radiofármaco marcado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Posibilidad de que se produzcan reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad

Si se producen reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente la administración del medicamento e iniciar el tratamiento intravenoso, si fuera necesario. Para permitir una

actuación inmediata en caso de emergencia, deberá disponerse inmediatamente de los medicamentos y el equipo necesarios, como una cánula endotraqueal y un respirador.

Justificación de la relación beneficio/riesgo individual

Para cada paciente, la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio. En todos los casos, la actividad administrada debe ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Hasta la fecha no existen datos de resultados que informen sobre el manejo posterior de pacientes con enfermedad de alto riesgo cuando se utiliza PSMA PET/TAC para la estadificación inicial.

Riesgo de la radiación

Galio (^{68}Ga)-gozetotida contribuye al total de la radiación acumulada a largo plazo por el paciente, que se asocia con un mayor riesgo de cáncer. Se debe garantizar que los procedimientos de manipulación, reconstitución y marcaje radiactivo sean seguros para proteger a los pacientes y a los profesionales sanitarios de la exposición involuntaria a la radiación (ver secciones 6.6 y 12).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de galio (^{68}Ga)-gozetotida en pacientes con insuficiencia renal. Es necesaria una cuidadosa valoración de la actividad que vaya a administrarse, ya que es posible que la exposición a la radiación en estos pacientes sea mayor.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de galio (^{68}Ga)-gozetotida en pacientes con insuficiencia hepática.

Preparación del paciente

No es necesario que el paciente esté en ayunas. Los pacientes podrán tomar todos sus medicamentos. Es posible que la expresión del PSMA aumente a raíz del tratamiento de privación androgénica, si bien no está clara su relevancia clínica. El paciente deberá estar bien hidratado antes del inicio de la exploración y se le pedirá que orine justo antes de la obtención de las imágenes. A fin de reducir la radiación, se deberá instar al paciente a que orine con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas siguientes a la exploración.

La administración concomitante de diuréticos del asa puede disminuir la actividad de galio (^{68}Ga)-gozetotida en la vejiga y el uréter, y reducir la presencia de artefactos perivesicales.

Interpretación de las imágenes de galio (^{68}Ga)-gozetotida

El PSMA puede expresarse en varios tejidos cancerosos y no cancerosos con una intensidad variable. La captación de galio (^{68}Ga)-gozetotida no es específica del cáncer de próstata y puede ocurrir en tejidos normales, especialmente en los riñones, las glándulas lagrimales, las glándulas salivales, la pared de la vejiga urinaria, el hígado y los ganglios simpáticos. Además, la captación de galio (^{68}Ga)-gozetotida puede ocurrir en otros tipos de cánceres y procesos no malignos, por lo que puede dar lugar a resultados falsos positivos. Se han descrito resultados falsos positivos con galio (^{68}Ga)-gozetotida en los siguientes casos:

- procesos inflamatorios, tales como tuberculosis, diverticulosis y procesos inflamatorios posoperatorios, entre ellos la captación del PSMA en procesos inflamatorios del lecho prostático y la uretra prostática tras una prostatectomía radical (PR) reciente (<2 meses);
- enfermedades óseas, tales como osteomielitis, fracturas, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, hemangioma, y otros;

- neoplasias benignas como, por ejemplo, meningiomas, tumores de la vaina del nervio, adenomas tiroideos y paratiroides, timomas, adenomas de glándulas suprarrenales, dermatofibromas, y otros;
- otras neoplasias malignas, tales como tumores del sistema nervioso central, es decir, gliomas, cáncer de tiroides, mama, pulmón, linfoma, tumores neuroendocrinos, tumores colorrectales, tumores óseos primarios, y muchos otros.

Se pueden obtener resultados falsos negativos en pacientes con cáncer de próstata en los que los receptores del PSMA no se expresen a un nivel suficiente para ser detectados. Esto ocurre en un 3-10 % de los casos, aproximadamente.

Las imágenes de PET con galio (^{68}Ga)-gozetotida deben ser interpretadas únicamente por lectores entrenados en la interpretación de imágenes PET con galio (^{68}Ga)-gozetotida. Los hallazgos de las imágenes de PET con galio (^{68}Ga)-gozetotida siempre se deben interpretar junto con otros métodos de diagnóstico (incluida la histopatología) y se deben confirmar con éstos antes de iniciar un cambio posterior en el tratamiento del paciente.

pH ácido y extravasación

El bajo pH de la solución de galio (^{68}Ga)-gozetotida puede provocar reacciones en la zona de inyección tras la administración. La extravasación accidental puede causar irritación localizada debido al pH ácido de la solución. Los casos de extravasación se deben tratar de acuerdo con las guías institucionales.

Tras el procedimiento

A fin de reducir la exposición a la radiación de la vejiga, se deberá instar al paciente a que ingiera cantidades suficientes de líquido y que orine con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas siguientes al procedimiento.

Se debe evitar el contacto directo con niños pequeños y mujeres embarazadas durante las primeras 6 horas posteriores a la administración del radiofármaco.

Advertencias específicas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente «exento de sodio».

Para las precauciones relativas a los riesgos medioambientales, ver sección 6.6.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta la extremadamente baja cantidad de masa de menos de 10 μg en una dosis única, no se prevé que galio (^{68}Ga)-gozetotida produzca ninguna interacción clínicamente significativa con otros medicamentos (ver sección 5.2). No se han realizado estudios de interacción.

Se recomienda de forma empírica no retirar el tratamiento en aquellos pacientes sometidos a exploraciones diagnósticas con galio (^{68}Ga)-gozetotida.

Tratamiento de privación androgénica y otros tratamientos dirigidos a la vía del receptor androgénico

El tratamiento de privación androgénica (TPA), así como otros tratamientos dirigidos a la vía del receptor androgénico, como es el caso de los antagonistas de los receptores androgénicos, pueden provocar cambios en la captación del galio (^{68}Ga)-gozetotida en el cáncer de próstata. No se han establecido los efectos de dichos tratamientos sobre el rendimiento de la PET con galio (^{68}Ga)-gozetotida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El galio (^{68}Ga)-gozetotida no está indicado para su uso en mujeres. No hay datos sobre el uso de galio (^{68}Ga)-gozetotida en mujeres. No se han realizado estudios específicos de toxicidad para la reproducción en animales con galio (^{68}Ga)-gozetotida. Sin embargo, todos los radiofármacos, incluido el galio (^{68}Ga)-gozetotida, pueden causar daños al feto.

Lactancia

El galio (^{68}Ga)-gozetotida no está indicado para su uso en mujeres. No hay datos sobre los efectos de galio (^{68}Ga)-gozetotida en lactantes o en la producción de leche materna. No se han realizado estudios de lactancia con galio (^{68}Ga)-gozetotida en animales.

Fertilidad

En un estudio extendido de toxicidad a dosis única, no se observó que los órganos reproductivos masculinos fueran órganos diana de toxicidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de galio (^{68}Ga)-gozetotida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La exposición a la radiación ionizante está vinculada a la inducción de cánceres y a la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Dado que la dosis efectiva resultante de la administración de un promedio de actividad de 2 MBq/kg a un varón de 80 kg es de 3,5 mSv, se espera que estas reacciones adversas ocurran con baja probabilidad.

Se produjeron reacciones adversas leves o moderadas en pacientes que recibieron galio (^{68}Ga)-gozetotida. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia fueron: fatiga, cefalea, reacciones en la zona de inyección, náuseas y erupción.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (Tabla 1) se muestran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, y de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1: Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, parestesia, insomnio	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, disfagia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, reacciones en la zona de inyección*	Poco frecuentes

* Entre las reacciones en la zona de inyección figuran: ardor en la zona de inyección, prurito y dolor en la zona de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Galio (^{68}Ga)-gozetotida se administra como una sola dosis para uso diagnóstico. No es probable que se produzca una sobredosis debido a la administración repetida del fármaco.

En caso de sobredosis de galio (^{68}Ga)-gozetotida, reduzca la radiación absorbida por el paciente en la medida de lo posible aumentando la eliminación del fármaco del organismo mediante hidratación y vaciado frecuente de la vejiga. También podrá considerarse el uso de un diurético. A ser posible, se debe hacer una estimación de la dosis efectiva de radiación resultante en el paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros radiofármacos diagnósticos para la detección de tumores, código ATC: V09IX14

Mecanismo de acción

El galio (^{68}Ga)-gozetotida se une al antígeno prostático de membrana (PSMA). Se une a las células que expresan el PSMA, incluidas las células malignas del cáncer de próstata, que suelen sobreexpresar el PSMA. El galio (^{68}Ga) es un radionucleido emisor de β^+ que hace posible la tomografía por emisión de positrones (PET).

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas que se utilizan para las exploraciones diagnósticas, el galio (^{68}Ga)-gozetotida no parece tener ningún efecto farmacodinámico.

Eficacia clínica y seguridad

PSMA antes de la prostatectomía radical

En un estudio prospectivo realizado por Hope y cols. (2021) se evaluó la sensibilidad y especificidad de la PET con galio (^{68}Ga)-gozetotida en un total de 764 hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio a alto según los criterios de D'Amico, a los que se realizó una PET con galio (^{68}Ga)-gozetotida, utilizando la histopatología como patrón de referencia. En total, 166 pacientes fueron evaluados como de riesgo intermedio y a 590 como pacientes con un alto riesgo. En la cohorte quirúrgica, 49 pacientes presentaban un riesgo intermedio de cáncer de próstata, mientras que en 225 pacientes el riesgo era alto.

Según los informes anatomopatológicos, 75 de 277 pacientes (27 %) presentaban metástasis en los ganglios pélvicos. Los resultados de la PET con galio (^{68}Ga)-gozetotida fueron positivos en 40 de 277 (14%) pacientes, 2 de 277 (1%) pacientes y 7 de 277 (3%) pacientes para la enfermedad metastásica en los ganglios pélvicos, ganglios extrapélvicos y hueso. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de las metástasis en los ganglios pélvicos (que se resumen en la Tabla 2) fueron: 0,40 (IC del 95 %: 0,34-0,46), 0,95 (IC del 95 %: 0,92-0,97), 0,75 (IC del 95 %: 0,70-0,80) y 0,81 (IC del 95 %: 0,76-0,85), respectivamente. De los 764 pacientes, 487 (64 %) no se sometieron a una prostatectomía y se perdió el seguimiento de 108 de estos pacientes. Por su parte, los pacientes en seguimiento, se sometieron a radioterapia (262 de 379 [69 %]), tratamiento sistémico (82 de 379 [22 %]), vigilancia (16 de 379 [4 %]) u otros tratamientos (19 de 379 [5 %]).

Tabla 2: Rendimiento de la PET con galio (^{68}Ga)-gozetotida a nivel del paciente para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos (n=277)

Valores por paciente	Interpretaciones mayoritarias Valor medio en % (IC del 95 %)
Sensibilidad	40 (34-46)
Especificidad	95 (92-97)
VPP	75 (70-80)
VPN	81 (76-85)

PSMA en recidiva bioquímica (BCR, por su siglas en inglés)

En el estudio realizado por Fendler y cols., 2019, 635 pacientes varones adultos con cáncer de próstata confirmado histopatológicamente y con recidiva bioquímica (BCR) tras prostatectomía (N=262), radioterapia (N=169) o ambas (N=204), se sometieron a pruebas de imagen de PET/TAC con galio (^{68}Ga)-gozetotida o a pruebas de imagen de PET/RM. La BCR se definió por un PSA sérico de $\geq 0,2$ ng/mL durante más de 6 semanas después de la prostatectomía o por un aumento del PSA sérico de al menos 2 ng/mL por encima del nadir después de la radioterapia curativa. Los pacientes presentaron un nivel mediano de PSA de 2,1 ng/mL por encima del nadir después de la radioterapia (intervalo: 0,1-1 154 ng/mL). Se disponía de un patrón de referencia compuesto, que incluía histopatología, niveles de PSA sérico seriados y hallazgos en imágenes (TAC, RM y/o gammagrafía ósea) para 223 de 635 pacientes (35,1 %), mientras que el patrón de referencia basado únicamente en histopatología estaba disponible para 93 pacientes (14,6 %). Las exploraciones con PET/TAC fueron interpretadas por 3 lectores independientes que desconocían la información clínica, excepto el tipo de terapia inicial y los niveles séricos de PSA más recientes.

La detección de lesiones positivas al PSMA se produjo en 475 de 635 pacientes (75 %) que recibieron galio (^{68}Ga)-gozetotida y la tasa de detección aumentó significativamente con los niveles de PSA. La tasa de detección de lesiones positivas con galio (^{68}Ga)-gozetotida aumentó con los niveles crecientes de PSA en suero. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de las pruebas de imagen de PET/TAC con galio (^{68}Ga)-gozetotida se resumen en la Tabla 3. El coeficiente kappa (κ) de Fleiss de concordancia entre los lectores para las pruebas de imagen de PET/TAC con galio (^{68}Ga)-gozetotida osciló entre 0,65 (IC del 95 %: 0,61-0,70) y 0,78 (IC del 95 %: 0,73-0,82) en las zonas evaluadas (lecho prostático, ganglios pélvicos, tejidos blandos extrapélvicos y huesos).

Tabla 3: Rendimiento diagnóstico de la PET/TAC con galio (^{68}Ga)-gozetotida en pacientes con cáncer de próstata con recidiva bioquímica

	Patrón de referencia compuesto	Patrón de referencia histopatológico
Número de pacientes	233	93
Sensibilidad (%; IC del 95 %) por paciente	No disponible	92 (84-96)
Especificidad (%; IC del 95 %) por paciente	No disponible	90 (82-95)
VPP (%; IC del 95 %) por paciente	92 (88-95)	84 (75-90)
VPN (%; IC del 95 %) por paciente	92 (88-85)	84 (76-91)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Isoprotrac en todos los subgrupos de la población pediátrica en la visualización del antígeno prostático de membrana en el cáncer de próstata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras la administración intravenosa, el galio (^{68}Ga)-gozetotida se elimina rápidamente de la sangre. Al cabo de 5 a 10 minutos, la acumulación de galio (^{68}Ga)-gozetotida se aprecia ya en los riñones, así como en los tumores que expresan los receptores del PSMA.

Captación en los órganos

La mayor dosis de radiación absorbida del galio (^{68}Ga)-gozetotida se produjo en los riñones, las glándulas lagrimales, las glándulas salivales, la pared de la vejiga urinaria y el hígado (ver sección 11).

Los valores máximos de la relación tumor/fondo se observan al cabo de entre 1 a 2 horas después de la inyección. Al cabo de 3 horas, las lesiones cancerosas siguen siendo visibles. Sin embargo, es crucial que el paciente haya orinado justo antes de la prueba de imagen.

Biotransformación

Según datos *in vitro*, el galio (^{68}Ga)-gozetotida sufre un metabolismo hepático y renal insignificante.

Eliminación

El galio (^{68}Ga)-gozetotida se elimina principalmente por vía renal. Aproximadamente el 14 % de la dosis administrada de galio (^{68}Ga)-gozetotida se excreta en la orina 2 horas después de la inyección.

Semivida

Tomando como base la semivida biológica y terminal del galio (^{68}Ga)-gozetotida de 4,4 horas y el periodo de semidesintegración del galio (^{68}Ga) de 68 minutos, la semivida efectiva del galio (^{68}Ga)-gozetotida resultante es de 54 minutos.

Evaluación *in vitro* de posibles interacciones farmacológicas

Enzimas del CYP450

No se han realizado estudios para evaluar la interacción con enzimas CYP450. Teniendo en cuenta la baja exposición sistémica inferior a 10 μg /dosis, resultante en una concentración plasmática máxima de menos de 2 ng/mL, no se prevé que se produzca una interacción de interés clínico con estas enzimas.

Transportadores

No se han efectuado estudios para evaluar la interacción con transportadores de fármacos. Teniendo en cuenta la baja exposición sistémica inferior a 10 μg /dosis, resultante en una concentración plasmática máxima de menos de 2 ng/mL, no se prevé que se produzca una interacción de interés clínico con estos transportadores.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad a dosis única y genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Gelatina hidrolizada
Acetato sódico anhidro
Cloruro sódico

Tras el marcaje radiactivo, la solución obtenida contiene también, como excipiente, ácido clorhídrico.

6.2 Incompatibilidades

El marcaje radiactivo de moléculas portadoras con cloruro de galio (^{68}Ga) es muy sensible a la presencia de trazas de impurezas metálicas. Solo deben emplearse jeringas y agujas de jeringa capaces de reducir al mínimo la cantidad de trazas de impurezas metálicas (por ejemplo, agujas no metálicas o recubiertas de silicona - no incluidas). Deben seguirse las instrucciones del generador.

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Tras la reconstitución y el marcaje radiactivo: conservar en posición vertical por debajo de 25 °C y usar dentro de un plazo de 4 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar de forma inmediata. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de uso y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y el marcaje radiactivo del medicamento, ver sección 6.3.

La conservación de radiofármacos se realizará conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial (de vidrio tipo I) de 10 ml multidosis e incoloro, cerrado con un tapón de goma (de bromobutilo) y sellado con un cierre de apertura fácil (de aluminio), con disco protector (de polipropileno).

Tamaño del envase: 5 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencia general

Tras el marcaje radiactivo de Isoprotrace, deben adoptarse las medidas protectoras habituales para radiofármacos.

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado en centros asistenciales designados. Su recepción, conservación, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas.

El contenido del vial está destinado exclusivamente para ser utilizado en la preparación de galio (^{68}Ga)-gozetotida y no debe administrarse directamente al paciente sin efectuar primero el procedimiento de preparación.

Para consultar las instrucciones sobre el marcaje radiactivo del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se ve afectada la integridad del vial, no se debe utilizar el medicamento.

El contenido del equipo antes de la preparación extemporánea no es radiactivo. Sin embargo, tras la adición de la solución de galio (^{68}Ga), la preparación final deberá mantenerse en un blindaje adecuado.

Tras la reconstitución y el marcaje radiactivo, Isoprotrace contiene una solución inyectable estéril de galio (^{68}Ga)-gozetotida con una actividad de hasta 1 369 MBq. La solución inyectable de galio (^{68}Ga)-gozetotida contiene también ácido clorhídrico que proviene de la solución de cloruro de galio (^{68}Ga).

La administración de radiofármacos supone un riesgo para otras personas por la radiación externa o la contaminación por derrames de orina, vómitos, etc. Por lo tanto, deben adoptarse las medidas de protección radiológica conforme a la legislación nacional.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará conforme a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.141

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>

DOSIMETRÍA

La solución de galio (^{68}Ga) se obtiene a partir de un generador de radionucleidos de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ y el galio (^{68}Ga) se desintegra con un periodo de semidesintegración de 67,71 minutos a zinc-68 estable mediante emisión de positrones seguido de una energía de aniquilación de 511 keV..

Los datos dosimétricos se han estudiado en varios ensayos mostrando resultados consistentes. En un estudio realizado por Sandgren y cols. (2019), cuatro pacientes adultos con cáncer de próstata y BCR fueron evaluados dosimétricamente con técnicas de imagen tridimensional con galio (^{68}Ga)-gozetotida, empleando el software OLINDA/EXM con coeficientes de actividad integrada-tiempo estimados a partir de

pruebas de PET/TAC secuenciales durante las 5 horas posteriores a la administración. Las dosis promedio de radiación absorbida por los órganos y la dosis efectiva de galio (^{68}Ga)-gozetotida se proporcionan en la siguiente tabla:

Tabla 4: Medianas de las dosis estimadas de radiación absorbida de galio (^{68}Ga)-gozetotida (mGy/MBq). Todos los valores son en varones adultos, a menos que se indique lo contrario.

Órgano	Mediana (mGy/MBq)	Mín. (mGy/MBq)	Máx. (mGy/MBq)
Glándulas suprarrenales	0,05185	0,0431	0,098
Cerebro	0,00791	0,00628	0,00891
Mamas	0,00853	0,00763	0,00898
Pared del colon	0,01365	0,0129	0,0147
Endostio (superficie ósea)	0,0109	0,00927	0,011
Región endotorácica	0,00537	0,0047	0,0546
Cristalino	0,00502	0,00407	0,04091
Pared de la vesícula biliar	0,02935	0,0234	0,0373
Pared del corazón	0,02685	0,0239	0,0324
Riñones	0,2075	0,0248	0,288
Hígado	0,0588	0,043	0,077
Pulmón	0,01635	0,0151	0,0191
Ganglios linfáticos	0,01685	0,0157	0,0215
Músculo	0,00862	0,00709	0,00881
Esófago	0,01375	0,0132	0,016
Mucosa bucal	0,00836	0,00723	0,0128
Ovarios*	0,01585	0,0146	0,0189
Páncreas	0,0199	0,0184	0,0218
Próstata	0,01385	0,0112	0,0203
Médula ósea roja (activa)	0,01495	0,0146	0,0167
Glándulas salivales	0,10885	0,0748	0,891
Piel	0,00632	0,00536	0,0066
Pared del intestino delgado	0,014	0,0131	0,0152
Bazo	0,0528	0,0372	0,108
Pared del estómago	0,0156	0,0143	0,0166
Testículos	0,008175	0,00678	0,0085
Timo	0,008435	0,00702	0,0853
Tiroides	0,00984	0,00912	0,0119
Pared de la vejiga urinaria	0,04585	0,0267	0,0814
Útero/cuello uterino*	0,0153	0,0127	0,0222
Dosis efectiva (mSv/MBq)	0,02305	0,0209	0,0333

*valor en mujer adulta

Las estimaciones se calcularon en función de los coeficientes de actividad integrada/tiempo presentados en la publicación de Sandgren y cols. (2019) utilizando el software IDAC-Dose 2.1.

La dosis efectiva se calcula conforme a la publicación 103 de la ICRP.

La dosis efectiva resultante de la administración de una actividad promedio de 2 MBq/kg a un varón que pese 80 kg es de 3,5 mSv.

Para una actividad máxima administrada de 259 MBq, las dosis de radiación típicas que reciben órganos críticos como los riñones, el hígado y la vejiga urinaria son de 62,2, 13,73 y 14,77 mGy, respectivamente.

Estas dosis de radiación son debidas a la administración de galio (^{68}Ga)-gozetotida únicamente. Si se utiliza el TAC o bien una fuente de transmisión para corregir la atenuación, la dosis de radiación aumentará en una cantidad variable según la técnica empleada.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Las extracciones se deberán realizar bajo condiciones asépticas. Deberán seguirse las precauciones de seguridad habituales para el manejo de materiales radiactivos.

No se debe abrir el vial antes de desinfectar el tapón; la solución deberá extraerse a través de dicho tapón mediante una jeringa de uso único provista de un blindaje de protección adecuado y una aguja estéril desechable, o bien mediante un sistema de aplicación automatizado autorizado.

Si se ve afectada la integridad de este vial, no debe utilizarse el medicamento.

Únicamente deberá utilizarse Isoprotrace con una solución de cloruro de galio (^{68}Ga) procedente de los generadores aprobados que figuran en la siguiente lista (ver la descripción de preparación).

Materiales utilizados en el proceso de preparación (no suministrados):

- Filtro de 0,2 μm (para ser utilizado como venteo cuando sea necesario, en función del generador empleado)
- Aguja 20G x 2 $\frac{3}{4}$ " (*es obligatorio usar una aguja recubierta o no metálica, o bien un punzón de plástico*)
- Aguja 23G x 1" (*es obligatorio usar una aguja recubierta o no metálica, o bien un punzón de plástico*)
- Toallitas de alcohol estériles

Preparación para la aplicación multidosis

Isoprotrace se suministra a como un equipo de reactivos de un solo vial.

La preparación de la solución de galio (^{68}Ga)-gozetotida ha de efectuarse conforme al siguiente procedimiento aséptico:

Para la reconstitución y marcaje radiactivo con el generador GalliaPharm de Eckert & Ziegler:

- Antes de su uso, deje que el vial de Isoprotrace alcance la temperatura ambiente durante un mínimo de 10 minutos.
- Retire el cierre de la parte superior del vial, limpie el tapón del vial con una toallita de alcohol adecuada para desinfectar la superficie y deje que se seque al aire.
- Coloque el vial en un blindaje apropiado.
- Conecte un filtro de ventilación de 0,2 μm a una aguja estéril corta (p. ej., de 1") e insértela en el vial. Alternativamente, puede emplearse un punzón de plástico de venteo estéril para conectar la vía de salida del generador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ en el siguiente paso.
- Conecte el terminal de Luer macho de la vía de salida del generador a una aguja de elución estéril más larga (p. ej., 2 $\frac{3}{4}$ ") o utilice un punzón de plástico de venteo estéril.
- Inserte la aguja de elución estéril (o un punzón de plástico de venteo estéril) en el vial a través del tapón de goma.
- Eluya el generador directamente al vial conforme a las instrucciones de uso del generador GalliaPharm, a fin de obtener un volumen neto de 5 mL de eluido en el vial. Realice la elución manualmente o mediante una bomba.
- Desconecte el vial del generador extrayendo la aguja de elución y la aguja de venteo con el filtro de venteo de 0,2 μm del tapón de goma; a continuación, remueva el vial con movimientos circulares e inviértalo durante 15-30 segundos para disolver su contenido.
- Deje el vial en posición vertical a temperatura ambiente durante 5 minutos.
- Al cabo de 5 minutos, mida el vial que contiene el galio (^{68}Ga)-gozetotida para determinar la radiactividad total utilizando un activímetro, calcule la concentración de radiactividad y anote el resultado.
- La solución está lista para su uso tras un control de calidad satisfactorio.
- Antes de utilizar, inspeccione visualmente la solución detrás de una pantalla blindada por motivos de radioprotección. Utilice únicamente soluciones transparentes sin partículas visibles.

- m. Conserve el vial con la solución de galio (^{68}Ga)-gozetotida en posición vertical en un blindaje de plomo por debajo de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su uso. En el momento de la administración, el producto debe extraerse de forma aséptica, y deben observarse las normas de radioprotección. La dosis del paciente debe medirse utilizando un sistema de medición de radiactividad adecuado inmediatamente antes de administrarla al paciente. Deberá tomarse nota también de los datos de administración del producto.
- n. Tras la reconstitución y el marcaje radiactivo, así como para un control de calidad satisfactorio, la solución inyectable de galio (^{68}Ga)-gozetotida se puede diluir con agua para preparaciones inyectables o una solución inyectable de 9 mg/mL ($0,9\%$) de cloruro sódico hasta obtener un volumen final de 10 mL .

Para la reconstitución y el marcaje radiactivo con el generador GalliAd de IRE ELiT:

- a. Antes de su uso, deje que el vial de Isoprotrace alcance la temperatura ambiente durante un mínimo de 10 minutos.
- b. Retire el cierre de la parte superior del vial, limpie el tapón del vial con una toallita de alcohol adecuada para desinfectar la superficie y deje que se seque al aire.
- c. Coloque el vial en un blindaje apropiado.
- d. Utilizando una jeringa acoplada con una aguja muy fina (máx. 29G ; por ejemplo, una jeringa de insulina), inyecte $0,5\text{ mL}$ de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial a través del contorno del tapón. El uso de una aguja muy fina es esencial para mantener la presión negativa en el interior del vial.
- e. Utilice un nuevo recipiente de agua para preparaciones inyectables a fin de evitar la introducción de impurezas metálicas.
- f. Retire la jeringa y reconstituya el contenido del vial.
- g. Conecte el terminal de Luer macho de la vía de salida del generador a una aguja de elución estéril no metálica o con recubrimiento (p. ej., 20G).
- h. Gire el botón del generador a la posición de carga y espere un mínimo de 10 segundos. A continuación, vuelva a girar el botón a su posición inicial.
- i. Inserte la aguja de elución en el vial a través del tapón de goma.
- j. Eluya el generador directamente al vial conforme a las instrucciones de uso del generador GalliAd, a fin de obtener un volumen neto de $1,1\text{ mL}$ de eluido en el vial reconstituido.
- k. Desconecte el vial del generador extrayendo la aguja de elución. Remueva el vial con movimientos circulares e invértalo durante $15\text{-}30$ segundos para disolver su contenido.
- l. Deje el vial en posición vertical a temperatura ambiente durante un mínimo de 5 minutos.
- m. Al cabo de 5 minutos, mida el vial que contiene el galio (^{68}Ga)-gozetotida para medir la radiactividad total utilizando un activímetro, calcule la concentración de radiactividad y anote el resultado.
- n. La solución está lista para su uso tras un control de calidad satisfactorio.
- o. Antes de utilizar, inspeccione visualmente la solución detrás de una pantalla blindada por motivos de radioprotección. Utilice únicamente soluciones transparentes sin partículas visibles.
- p. Conserve el vial con la solución de galio (^{68}Ga)-gozetotida en posición vertical en un blindaje de plomo por debajo de $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su uso. En el momento de la administración, el producto debe extraerse de forma aséptica, y deben observarse las normas de radioprotección. La dosis del paciente debe medirse utilizando un sistema de medida de radiactividad adecuado inmediatamente antes de administrarla al paciente. Deberá tomarse nota también de los datos de administración del producto.
- q. Tras la reconstitución y el marcaje radiactivo, así como para un control de calidad satisfactorio, la solución inyectable de galio (^{68}Ga)-gozetotida se puede diluir con agua para preparaciones inyectables o una solución inyectable de 9 mg/mL ($0,9\%$) de cloruro sódico hasta obtener un volumen final de 10 mL . Se requiere una dilución a un volumen mínimo de 4 mL para reducir la osmolalidad.

La solución de galio (^{68}Ga)-gozetotida se mantiene estable durante un máximo de 4 horas tras su preparación. Por ello, la solución radiomarcada puede usarse en un plazo de 4 horas tras su preparación según la radiactividad requerida para la administración.

La eliminación de los residuos radiactivos debe efectuarse conforme a la normativa local pertinente.

Control de calidad

a. *Materiales y equipo:*

- Fase móvil – 77 g/L de solución de acetato de amonio en agua: Metanol (50:50 V/V).
- Tiras iTLC-SG de fibra de vidrio (p. ej., Agilent SGI001)
- Activímetro/cámara de ionización o radiocromatógrafo para lectura de tiras en capa fina (radio-TLC, por sus siglas en inglés).

b. *Proceso de control de calidad*

Utilización del radiocromatógrafo-TLC

- Transfiera la fase móvil a una cámara de desarrollo para TLC, hasta una profundidad de 3 a 4 mm. Cubra la cámara y deje que el vapor se equilibre durante un mínimo de 5 minutos. Se recomienda encarecidamente el uso de disolventes recién preparados.
- Prepare una tira TLC de 10 cm de largo y 1 cm de ancho.
- Dibuje unas líneas finas a 1 cm de la parte inferior de la tira (punto de referencia), a 5 cm y a 9,5 cm.
- Utilizando una jeringa conectada a una aguja fina, tome una muestra de galio (⁶⁸Ga)-gozetotida y aplique una gota (aproximadamente 5 µl) en el punto de referencia de la tira.
- Procese la tira en la cámara de desarrollo hasta que el disolvente alcance la última línea, a 9,5 cm de la parte inferior de la tira.
- Retire la tira iTLC y léala con el radiocromatógrafo-TLC.
- Calcule la pureza radioquímica mediante la integración de los picos en el cromatograma.
Especificaciones del factor de retención (R_f):
 - Galio (⁶⁸Ga)-gozetotida = 0,8 – 1,0
 - Otras especies de galio (⁶⁸Ga) = 0,0 – 0,2

Técnica de corte y conteo

- Transfiera la fase móvil a una cámara de desarrollo para TLC, hasta una profundidad de 3 a 4 mm. Cubra la cámara y deje que el vapor se equilibre durante un mínimo de 5 minutos. Se recomienda encarecidamente el uso de disolventes recién preparados.
- Prepare una tira iTLC de 10 cm de largo y 1 cm de ancho.
- Dibuje unas líneas finas a 1,5 cm de la parte inferior de la tira (punto de referencia), a 5,5 cm y a 9,5 cm.
- Utilizando una jeringa conectada a una aguja fina, tome una muestra de galio (⁶⁸Ga)-gozetotida y aplique una gota (aproximadamente 5 µL) en el punto de referencia de la tira.
- Procese la tira en la cámara de desarrollo hasta que el disolvente alcance la última línea, a 9,5 cm de la parte inferior de la tira.
- Corte la tira iTLC por la línea intermedia (5,5 cm) en dos piezas (*ver la siguiente ilustración*) y mida la tasa de cuentas de cada pieza en la cámara de ionización o el activímetro.
- Calcule la pureza radioquímica con la fórmula:

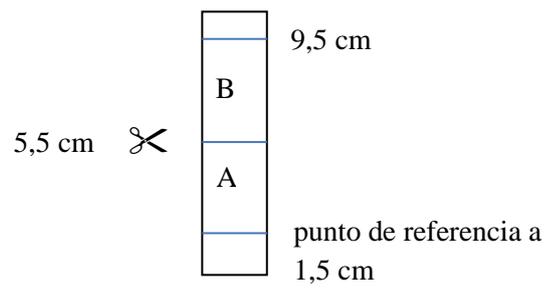
$$\% \text{ de galio } (^{68}\text{Ga}) \text{ gozetotida} = \frac{\text{Actividad en la parte superior}}{\text{Actividad en ambas partes}} \times 100$$

Criterios de aceptación:

Galio (⁶⁸Ga)-gozetotida ≥ 97 %

Otras especies de galio (⁶⁸Ga) ≤ 3 %

Método de corte y conteo:



$$\% \text{de galio } ({}^{68}\text{Ga}) \text{ gozetotida} = \frac{B}{A + B} \times 100$$