



## Nyilvános Értékelő Jelentés

**Gyógyszernév:**

**KOL-PET**

**40-2800 MBq/ml oldatos injekció**

**[*metil*-<sup>11</sup>C]-kolin-klorid**

**Nemzeti eljárás**

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja:**

**DEOEC Nukleáris Medicina Intézet Radiokémiai Központ**

**Kelt: 2014. április 1.**

## TARTALOM

|                                                                                                                           |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ .....</b>                                                           | <b>3</b> |
| <b>TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....</b>                                                                                       | <b>7</b> |
| I. Bevezetés .....                                                                                                        | 8        |
| II. Minőségi szempontok                                                                                                   |          |
| II.1 Bevezetés .....                                                                                                      | 9        |
| II.2 Hatóanyag .....                                                                                                      | 9        |
| II.3 Gyógyszerkészítmény .....                                                                                            | 10       |
| II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése .....                                                 | 11       |
| III. Nem-klinikai szempontok                                                                                              |          |
| III.1 Bevezetés .....                                                                                                     | 12       |
| III.2 Farmakológia .....                                                                                                  | 12       |
| III.3 Farmakokinetika .....                                                                                               | 12       |
| III.4 Toxikológia .....                                                                                                   | 13       |
| III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés .....                                                                            | 13       |
| III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése .....                                                                        | 13       |
| IV. Klinikai szempontok                                                                                                   |          |
| IV.1 Bevezetés .....                                                                                                      | 14       |
| IV.2 Farmakokinetika .....                                                                                                | 14       |
| IV.3 Farmakodinámia .....                                                                                                 | 15       |
| IV.4 Klinikai hatásosság .....                                                                                            | 15       |
| IV.5 Klinikai biztonságosság .....                                                                                        | 16       |
| IV.6 Kockázatkezelési terv .....                                                                                          | 16       |
| IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése .....                                                                             | 19       |
| V. Végző következtetés, a terápiás előny/kockázat értékelése és javaslat .....                                            | 20       |
| Osztályozás .....                                                                                                         | 20       |
| Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával .....                                                            | 20       |
| <b>MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT</b> |          |

## NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a KOL-PET 40-2800 MBq/ml oldatos injekció gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a DEOEC Nukleáris Medicina Intézet Radiokémiai Központ.

A készítmény hatóanyaga a [*metil*-<sup>11</sup>C]-kolin-klorid.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, injekcióhoz való víz.

Tiszta, színtelen oldat.

Elsődleges csomagolása: vörös-barna színű klór-butil gumidugóval és alumíniumkupakkal lezárt, 8 ml-es, átlátszó, színtelen, steril és pirogénmentes boroszilikát injekciós üveg (Európai Gyógyszerkönyv: Ph. Eur. I. hidrolitikai osztályú).

Másodlagos csomagolóanyag: a letöltést követően az injekciós üveg másodlagos csomagolóanyagba, a sugárvédelmi szabályoknak megfelelő 30 mm falvastagságú ólomtartályba kerül, amely egy 2 mm vastagságú fémlemezről készült, kb. 1 liter űrtartalmú külső tartályban található. A tartály típusa: VG-Type A (1727).

A KOL-PET oldatos injekció radioaktív gyógyszerkészítmény, amely kizárólag diagnosztikai célra felnőttek számára alkalmazható.

A készítmény úgynevezett "pozitronemissziós tomográfia" (PET) vizsgálathoz, vagy ennek computer tomográfiával (CT) kiegészített formájához, ún. PET-CT vizsgálathoz használható. Ezzel az eljárással láthatóvá tehető egyes szövetek, kóros sejtcsoportok működése. Alkalmas prosztata daganat kiújulásának kimutatására, áttétek keresésére, az alkalmazott daganatellenes terápia eredményességének meghatározására.

A KOL-PET oldatos injekció alkalmazása során a beteg kismértékű radioaktív sugárzásnak lesz kitéve. Kezelőorvosa és nukleáris medicina szakorvosa – gondos mérlegelést követően, csak akkor –alkalmazza ezt a készítményt, ha megállapítást nyert, hogy a diagnosztikus vizsgálatból származó előnyök felülmúlják a sugárzás miatti kockázatot.

### Tudnivalók a KOL-PET oldatos injekció alkalmazása előtt

*Nem alkalmazható a KOL-PET oldatos injekció olyan betegen, aki túlérzékeny (allergiás) a készítmény bármely összetevőjére.*

*Figyelmeztetések és óvintézkedések*

Aki valamilyen vesebetegségben szenved, jelezze orvosának, mert lehetséges, hogy az változtatni fog az adandó dózison.

A prosztata jóindulatú, krónikus gyulladás okozta megnagyobbodása álpozitív eredményt adhat a KOL-PET oldatos injekcióval történő PET-vizsgálat során.

Mivel a beteg radioaktív készítményt kap, az injekció beadása utáni első 6 órában nem ajánlott a gyermekekkel, terhes nőkkel és szoptató anyákkal történő közvetlen érintkezés.

*Gyermekek és serdülők:* a készítmény biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb betegeken nem igazolták, így alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

*Idős betegek:* idős betegek vizsgálatakor is a felnőttek esetében meghatározott dózistartomány (370-1250 MBq) alkalmazandó.

#### *Egyéb gyógyszerek és a KOL-PET oldatos injekció*

Minden olyan gyógyszer, mely jelentősen befolyásolja a kolin anyagcseréjét a szervezetben, hatással lehet a vizsgálat eredményére. Ilyen gyógyszerek pl.:

- a köszvény-ellenes kolchicin,
- a prosztaták kezelésére alkalmazott hormonok, a férfi nemi hormonok hatását gátló anyagok (pl.: bicalutamid, flutamid, abirateron)

#### *A KOL-PET oldatos injekció egyidejű alkalmazása étellel és itallal*

A vizsgálat előtti 6 órás éhgyomri állapot szükséges. A sugárterhelésének csökkentése érdekében azonban a beteg igyon nagy mennyiségű vizet (1,5 liter) vagy más folyadékot a vizsgálat után és gyakran ürítse vizeletét.

#### *Terhesség, szoptatás és termékenység*

Az indikációs javallatokat figyelembe véve a készítmény kizárólag férfiak diagnosztikai vizsgálatára alkalmazandó, így rendkívül kicsi a valószínűsége annak, hogy terhes nők vagy szoptató kismamák esetében alkalmazzák a KOL-PET oldatos injekciót.

Ajánlatos a betegnek minden közeli kapcsolatot elkerülnie fiatal gyermekekkel, terhes, valamint szoptató nőkkel az injekciót követő első 6 órában.

A KOL-PET oldatos injekció hatóanyagával, a [metil-<sup>11</sup>C]kolinnal kapcsolatban nincs információ arról, hogy a kolin-PET/CT vizsgálaton átesett férfiak esetében bármiféle hatása lett volna azok termékenységére. Nagyon fontos azonban, hogy a beteg a készítmény alkalmazását követő 6 órában kerülje a szexuális kontaktust. Ennek betartásával megakadályozhatja, hogy partnere bármiféle sugárterhelést kapjon.

Habár nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a KOL-PET oldatos injekció használatát követő megtermékenyítésből születő gyermek esetében előfordulhat-e bármiféle fejlődési

rendellenesség az ionizáló sugárzás miatt, célszerű fogamzásgátlást alkalmazni a PET/CT vizsgálatot követő három hónapban.

*A készítmény hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre*

A KOL-PET oldatos injekció gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatását nem vizsgálták.

*Fontos információk a KOL-PET oldatos injekció egyes összetevőiről*

Ez a gyógyszerkészítmény milliliterenként 3,5 mg nátriumot tartalmaz. A beadott oldat térfogatától függően a nátrium mennyisége injekciónként meghaladhatja az 1 mmol-t (23 mg) is. Ezt alacsony nátrium-tartalmú diétán levő betegek esetében figyelembe kell venni.

## **Hogyan kell alkalmazni KOL-PET oldatos injekciót**

A radioaktív gyógyszerekre vonatkozó jogszabályoknak megfelelően a KOL-PET oldatos injekció alkalmazása szigorúan ellenőrzött, kórházi körülmények között történik. A készítményt megfelelően képzett és gyakorlott szakszemélyzet fogja beadni a betegnek, akik valamennyi szükséges óvintézkedést megtesznek a biztonságos alkalmazás érdekében, és részletes tájékoztatást nyújtanak majd.

A vizsgálatot felügyelő nukleáris medicina szakorvos dönt a KOL-PET oldatos injekció alkalmazandó dózisáról, amely során arra törekszik, hogy a beteg a megfelelő képalkotáshoz szükséges lehető legkisebb mennyiségű radiógyógyszert kapja.

### *Előkészítés*

Fontos, hogy a vizsgálatra történő előkészüléskor a beteg mindig az orvos utasításainak megfelelően cselekedjen. Általánosságban ügyeljen arra, hogy több folyadékot (kb. 1,5 liter) igyon, és gyakran ürítse vizeletét.

A vizsgálat előtt 6 óras éhgyomri állapot szükséges.

Amennyiben néhány órán belül más radiógyógyszerrel (például fluoro-dexoziglükózzal, vagyis FDG-vel) is végeznek vizsgálatot, az arra vonatkozó beteg-előkészítési előírásokat is figyelembe kell venni!

### *Az injekció alkalmazása*

A KOL-PET oldatos injekciót intravénásan adják be. A beadandó dózis függ a vizsgálat és kórház által használt berendezés típusától, az általános felnőtt dózis 740 MBq (megabekverel, a radioaktivitás mértékegysége), azonban egyes esetekben a dózisok nagyobbak is lehetnek.

*Az injekció alkalmazása után* ajánlatos minden közeli kapcsolatot kerülni a kezelt beteg és 18 évesnél fiatalabb gyerekek között.

### *Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél*

A készítmény biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb betegeken nem igazolták, így alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

### *Mi történik, ha az előírtnál több KOL-PET oldatos injekciót alkalmaztak Önnél*

Mivel a KOL-PET oldatos injekció alkalmazása szakorvos által szigorúan ellenőrzött körülmények között történik, a túladagolás veszélye rendkívül csekély. Amennyiben mégis túladagolás következne be, úgy a radioaktív komponens szervezetből való mielőbbi kiürülése érdekében a beteg fogyasszon minél több folyadékot és ürítse gyakran vizeletét.

### **Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így a KOL-PET oldatos injekció is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mivel a beadott anyag mennyisége igen kicsi, a fő kockázatot a sugárzás jelenti. Az ionizáló sugárzás rákot, illetve fejlődési rendellenességeket okozhat. A tapasztalatok szerint a nukleáris gyógyászatban alkalmazott diagnosztikus vizsgálatok során az alacsony szintű aktivitás miatt alig jelentkeznek nemkívánatos hatások.

### **Hogyan kell a KOL-PET oldatos injekciót tárolni?**

Legfeljebb 25°C-on az eredeti csomagolásban tárolandó. A terméket a radioaktív készítményekre vonatkozó nemzeti szabályozásokkal összhangban kell tárolni.

A készítmény gyermekektől elzárva tartandó!

A kórházi szakszemélyzet biztosítja, hogy a készítmény tárolása megfelelő körülmények között történjen, és ne használják fel a lejáratí időn túl.

## Tudományos összefoglaló

**Ez a modul a KOL-PET 40-2800 MBq/ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2014. január 28-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.**

## I. BEVEZETÉS

A Gyógyszerészeti és Egészségügyi Minőség- és Szervezetfejlesztési Intézet Országos Gyógyszerészeti Intézet főigazgatósága értékelte a KOL-PET 40-2800 MBq/ml oldatos injekció gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Nukleáris Medicina Intézet Radio-kémiai Központja.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány) került kiadásra. A KOL-PET oldatos injekció hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a [*metil*- $^{11}\text{C}$ ]-kolin-klorid, 40-2800 MBq/ml.

A készítmény terápiás javallata: kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható felnőttek esetében, pozitron emissziós tomográfia (PET) során javallott prosztatata tumorok

- helyi vagy áttéti kiújulásának keresésére magasabb PSA vérszint alapján,
- terápiakövetésére, a kezelési válasz becslésére.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

## II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

### II.1 Bevezetés

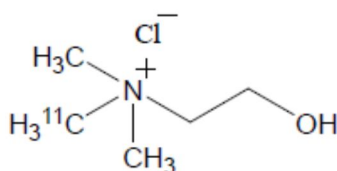
A KOL-PET 40-2800 MBq/ml gyógyszerkészítmény [metil- $^{11}\text{C}$ ]-kolin-kloridot tartalmaz hatóanyagként. A kérelem jogalapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás volt.

### II.2 Hatóanyag

A [metil- $^{11}\text{C}$ ]-kolin-klorid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Kémiai név: 2-hidroxiethyl-trimetil-ammónium-[metil- $^{11}\text{C}$ ]-klorid

Szerkezet:



A jelöletlen kolin (kolin-klorid) fehér, erősen higroszkópos, szilárd, kristályos anyag. A levegő széndioxidját megkötí. Vízben, alkoholban jól oldódik.

A [metil- $^{11}\text{C}$ ]-kolin-klorid,  $^{11}\text{C}$  radioaktív izotópot tartalmazó hatóanyag (hozzáadott hordozót nem tartalmaz).

A [ $^{11}\text{C}$ ] radionuklid fizikai jellemzői:

- fizikai felezési idő: 20,4 perc;
- az izotóp bomlása 0,96 MeV energiájú pozitron kibocsátásával ( $e^+=99,8\%$ ) megy végbe, kis részben elektronbefogással (EC: 0,2%). A pozitronok annihilálódásakor keletkező  $\gamma$ -sugárzás energiája: 511 keV.

A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan.

A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) Embergyógyászati bizottsága (CHMP) érvényes útmutatóinak.

A hatóanyag nem hivatalos a Ph. Eur.-ban. Az alkalmazott gyártástechnológia következtében a hatóanyaggyártás és a gyógyszerkészítmény gyártása nem válik el, ezért a hatóanyagra külön minőségi követelményt nem állapítottak meg.

### II.3 Gyógyszerkészítmény

A KOL-PET oldatos injekció többadagos, steril, tiszta, szintelen, mikrobiológiai tartósítószerrel nem tartalmazó izotóniás oldat. Az injekciós készítmény pH tartománya 4,5-8,5 között van. A radioaktív koncentráció a referencia időre vonatkoztatva 40-2800 MBq/ml.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja az urológiai diagnosztikában alkalmazható PET-radiofarmakon kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. A segédanyagok minősége megfelel a Ph. Eur. vonatkozó egyedi és általános cikkelyeinek. A termék mentessége a fertőző szivacsos agyvelőbetegség (TSE) kórokozójától – összhangban a Ph. Eur. vonatkozó általános cikkelyével – garantált.

A gyártás folyamatábrája és a gyártásközi vizsgálatokat is tartalmazó szöveges leírás megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely, valamint a készítmény gyártása a helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak megfelel.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerformacikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termékgyártó minőségi követelményrendszere a következő követelményeket tartalmazza: azonossági vizsgálatok (radionuklidos azonosság, felezési idő, radiokémiai azonosság), tartalmi meghatározások (radioaktív koncentráció, összes radioaktivitás), tisztasági vizsgálatok (radiokémiai, radionuklidos és kémiai tisztaság), sterilitás és bakteriális endotoxin vizsgálata.

A készítmény analitikai módszereinek leírása kellően részletes, a nem gyógyszerkönyvi módszerek validálása az ICH iránymutatásoknak megfelelő. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a követelményeknek.

A készítmény minősítéséhez alkalmazott referencia-anyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A termék csomagolása: vörös-barna színű klór-butil gumidugóval és sötétzöld PP védőkoronggal ellátott alumíniumkupakkal lezárt, 8 ml-es, átlátszó, szintelen, steril és pirogénmentes boroszilikát injekciós üveg (Ph. Eur. I. hidrolitikai osztályú).

A csomagolóanyag minősége megfelel az elsődleges csomagolóanyagokra vonatkozó Ph. Eur. cikkelynek. A másodlagos csomagolóanyag megfelel a sugárvédelmi szabályoknak.

A termék stabilitási vizsgálatait a releváns útmutatóknak megfelelően végezték. A stabilitási adatok alátámasztják a kért lejárati időt. A KOL-PET oldatos injekció felhasználhatósági ideje az az időtartam, amíg a készítmény radioaktív koncentrációja el nem éri a 40 MBq/ml-es határértéket, de legfeljebb a szintézis végétől számított 120 percen belül használható fel az első betegadag kivételének időpontjától függetlenül. A készítmény legfeljebb 25 °C-on, az eredeti sugárvédelmi csomagolásban tárolandó, a radioaktív termékekre vonatkozó nemzetközi és nemzeti követelményeknek megfelelően.

Az termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható, továbbá megfelel a radiofarmakonokra vonatkozó releváns EMA-útmutatónak (EMA/CHMP/167834/2011).

#### **II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése**

A KOL-PET 40-2800 MBq/ml oldatos injekció minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatásosságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedélye kiadásának.

### III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

#### III.1 Bevezetés

A gyógyszerkészítmény hatóanyaga egy  $^{11}\text{C}$ -radionukliddal jelzett kvaterner ammóniumsó, a [metil- $^{11}\text{C}$ ]-kolin-klorid.

A kérelem alapja a jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra való hivatkozás volt, így új nem-klinikai vizsgálatok helyett a beadvány irodalmi adatokat tartalmazott.

A nem-klinikai összefoglaló 10 hivatkozott közlemény felhasználásával készült, melyeket a kérelmező csatolt. A referenciák a 1975-2010-ig terjedő időszakot fogják át.

#### III.2 Farmakológia

A radioaktív izotóppal jelzett vegyületnek az élő szervezetben mutatott viselkedése teljesen megegyezik a nem radioaktív izotópot tartalmazóéval. A kolin egyaránt fontos a növényi és állati szervezetek számára, mivel a foszfolipidek (mint például a lecitin) szintézisének nélkülözhetetlen prekursora. A foszfolipidek valamennyi sejt falának elengedhetetlen építőkövei. Ez az esszenciális anyag fokozottan épül be az osztódó sejtek (például rosszindulatú dagاناتok) sejtfalába. A lecitin szintéziséhez vezető út első lépcsője a kolin foszforilációja. Az ATP-t foszfát donorként használva, a kolin-kináz katalizálja ezt a folyamatot. Ez az enzim az emlőszövetekben és így természetesen a humán szövetekben is – mint például a máj, agy és tüdő – megtalálható. Ezen hatásmechanizmus alapján, tumor-asszociált radiofarmakonként a kolin kiválóan alkalmas egyes gyors anyagcseréjű, burjánzó szövetek kimutatására.

#### III.3 Farmakokinetika

A [metil- $^{11}\text{C}$ ]-kolin intravénás beadást követően néhány perc alatt felvételre kerül a vérből. Legnagyobb mennyiségben a hasnyálmirigy, a vesék, a máj, a lép és a vastagbél halmozza. A vesében való megjelenése – tekintettel a vizelettel történő kiválasztás csekély voltára – inkább magához a szervhez köthető, mint sem a vizelethez.

Metabolizmusára három út a legjellemzőbb: a foszforileződés, az acetileződés és az oxidatív átalakulás. A vérből szinte kizárólag ezen utolsó folyamat során keletkező származék, a  $^{11}\text{C}$ -betain (trimetil-glicin) mutatható ki. A farmakon intravénás beadása után plató szakasz figyelhető meg, ahol a vér teljes aktivitásának nagyobb része e metabolithoz köthető,

Az injektált aktivitás kis része választódik ki a vizelettel.

A különböző szervek által felvett aktivitásokat *ex vivo* és *in vivo* patkány kísérletek eredményeit felhasználva szoftveres számításokkal határozták meg.

### III.4 Toxikológia

A KOL-PET oldatos injekcióban a hatóanyag, a [*metil*- $^{11}\text{C}$ ]-kolin olyan kis mennyiségben van jelen, hogy a kémiai toxicitás kockázatával nem kell számolni (annál is inkább, hiszen a kolinval kapcsolatban elvégzett toxikológiai vizsgálatok során a tolerálható dózisok grammos nagyságrendbe estek).

A készítmény intravénás adagolási módja (mikrobiológiai ágensek, pirogének bejutása szempontjából) fokozott kockázatot jelent például egy orális adagoláshoz képest és ezt a rizikót tovább növeli az a tény, hogy többadagos injekcióról van szó. Ez azonban megfelelő gyártástechnológiával kiküszöbölhető.

A készítmény esetében a jelölő  $^{11}\text{C}$  izotóp okozta sugár terhelése viszont figyelembe veendő.

Az egereken elvégzett toxikológiai vizsgálat során 28 napon át tartó ismételt adagolás mellett (200 mg/ttkg/nap) nem tapasztaltak eltérést a kontroll csoporthoz képest a hematológiai és klinikai-kémiai, a patológiai és a hisztopatológiai adatokban.

Genotoxicitásra, karcinogenitásra, reprodukív toxicitásra nem állnak rendelkezésre adatok a hatóanyaggal kapcsolatban.

### III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A beadvány nem tartalmaz részletes környezeti kockázatbecslést, ami megfelel a vonatkozó európai útmutatónak (EMA/CHMP/SWP/4447/00). A készítmény használata nem fokozza a környezeti terhelést.

### III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

Jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadvány esetében nem szükséges új, saját nem-klinikai vizsgálatok elvégzése. A benyújtott irodalmi összefoglalók a diagnosztikum farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai sajátosságairól megfelelőek.

A KOL-PET 40-2800 MBq/ml oldatos injekció készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

## IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

### IV.1 Bevezetés

A [*metil*-<sup>11</sup>C]-kolin-klorid, mint a pozitron emissziós tomográfia (PET) vizsgálatok során alkalmazott diagnosztikum humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem volt szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegezi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

A klinikai összefoglaló 37 közlemény felhasználásával készült. Ezek a 1982-2010-ig terjedő időszakot fogják át.

A készítmény terápiás javallata: kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható felnőttek esetében, pozitron emissziós tomográfia (PET) során javallott prosztata tumorok

- helyi vagy áttéti kiújulásának keresésére magasabb PSA vérszint alapján,
- terápiakövetésére, a kezelési válasz becslésére.

### IV.2 Farmakokinetika

A <sup>11</sup>C-kolin intravénás beadást követően néhány perc alatt felvételre kerül a vérből. Legnagyobb mennyiségben a hasnyálmirigy, a vesék, a máj, a lép és a vastagbél halmozza. A vesében való megjelenése – tekintettel a vizelettel történő kiválasztás csekély voltára – inkább magához a szervhez köthető, mint sem a vizelethez.

Metabolizmusára három út a legjellemzőbb: a foszforileződés, az acetileződés és az oxidatív átalakulás. A vérből szinte kizárólag ezen utolsó folyamat során keletkező származék, a <sup>11</sup>C-betain (trimetil-glicin) mutatható ki. A farmakon intravénás beadása után 25 perccel egy plató szakasz figyelhető meg, ahol a vér teljes aktivitásának 82 % ± 9 %-a ezen metabolithoz köthető, a 40. percben kevesebb, mint 10 % <sup>11</sup>C-kolin detektálható. (Prosztatarákos betegek artériás vérének eredményei alapján.)

Az injektált aktivitás kevesebb, mint 2 %-a választódik ki a vizelettel másfél óra alatt. A <sup>11</sup>C-kolinra jellemző clearance érték 0,014 ml/perc.

Tekintettel arra, hogy a kolin szervezetből való kiürülése rendkívül lassú folyamat (metabolizmusára a sejtekbe való beépülés az anabolikus útvonal jellemző), így a <sup>11</sup>C-kolin eliminációját a fizikai bomlása határozza meg alapvetően, ami azt jelenti, hogy effektív felezési ideje gyakorlatilag megegyezik a radionuklid felezési idejével, azaz 20,4 perc. Ennek megfelelően a teljes eliminációs idő mintegy 200 perc (10 fizikai felezési idő).

### IV.3 Farmakodinámia

A [*metil*-<sup>11</sup>C]-kolin molekulaszervezete teljesen megegyezik a nem radioaktív kolinéval – a metil-csoport szénatomja van lecserélve pozitron sugárzó <sup>11</sup>C-radionuklidra –, így mind kémiai, mind pedig biológiai-farmakológiai tulajdonságait tekintve azonosan viselkednek az élő szervezetekben. A kolin esszenciális tápanyag, számos biokémiai szintézis prekursora. Ezek közül az egyik – a diagnosztikai eljárás szempontjából legfontosabb – szerepe a sejtek membránját felépítő foszfolipidek kialakításában van. Ez a tulajdonsága teszi lehetővé, hogy a fokozott kolin-felhasználással járó folyamatok nyomjelzésére is alkalmazni tudjuk, mint például különböző daganat-típusok proliferációja anélkül, hogy a vizsgálat bármilyen módon is befolyásolná a biológiai rendszerek működését.

Azonban a [*metil*-<sup>11</sup>C]-kolin hatóanyag az injekciós készítményben olyan kis mennyiségben van jelen, hogy annak farmakológiai hatásával nem kell számolni.

### IV.4 Klinikai hatásosság

A prosztatatarák képalkotóval történő kivizsgálására ultrahangot, csontszcintigráfiát, CT és MRI vizsgálatokat használnak. Az elmúlt mintegy huszonöt évben az irodalomból ismert human vizsgálatok főként a [*metil*-<sup>11</sup>C]-kolin hatékonyságát és meglévő előnyeit igyekeztek igazolni, a már régóta arany-standardként használt <sup>18</sup>F-FDG-vel szemben. Az indikációs területeket figyelembe véve a legnagyobb betegcsoportot e vizsgálatoknál a prosztatatarákban szenvedő betegek jelentették.

Hazai ajánlásokban is feltűnt már korábban is a <sup>11</sup>C-kolin alkalmazása a prosztatatarák recidíváinak és metasztázisainak észlelésére.

A tanulmányokban – a radiofarmakon elkészítési technikái mellett - egyrészt a kolin-PET teljesítőképességét hasonlították össze más képalkotó technikákkal, másrészt a <sup>18</sup>F-FDG-vel vetették össze alkalmazhatóságát. Más közleményekben a [*metil*-<sup>11</sup>C]-kolin diagnosztikai pontosságát tisztázták biopsziával igazolt esetekben is.

Az indikációs területet jelentő urológiai tumorok ( prosztatatarák) esetében megállapították, hogy a kolin-PET/CT lényegesen jobb diagnosztikus eredményt szolgáltat, mint a radiológiai módszerek, és az álpozitív esetek száma (a szövettani vizsgálatok alapján) is lényegesen alacsonyabb volt. A benyújtott összefoglaló 53 (1555 beteget érintő), 2000 és 2012 között végzett vizsgálat metaanalízisét tartalmazta. Az összefoglaló megállapította, hogy a kolin PET és PET/CT magas érzékenységgű és specifitású technika a rekurrens prosztata carcinomás betegek lokoregionális és távoli metasztázisainak korai detektálására, valamint a betegség biokémiai megjelenésénél is nagy segítséget jelenthet a nyirokcsomók azonosításánál, elsősorban retropubicalis prostatectomia után jelentkező PSA emelkedésnél.

Androgén-deprivációs hormonkezelésben részesülő betegek esetében a [*metil*-<sup>11</sup>C]-kolinnal végzett PET/CT vizsgálat eredménye álnegatív lehet, ezért a kezelés közben nem ajánlott a diagnosztikus eljárást elvégezni. A vizsgálat különösen a hormonkezelésre jól reagáló prosztata daganatos betegek esetében ad fals eredményt.

A kolchicin szintén befolyásolhatja a kolin-PET/CT-vel történő képalkotást. A terápia kéthetes felfüggesztésével a kolchicin diagnosztikai vizsgálatra gyakorolt hatása kizárható.

Prosztatárak és áttéteinek kimutatására a készítmény a beadott irodalom alapján hatékony, így javasolt.

#### IV.5 Klinikai biztonságosság

Mivel a beadott anyag mennyisége igen kicsi, a fő kockázatot a sugárzás jelenti. Az ionizáló sugárzás rákot, illetve fejlődési rendellenességeket okozhat. A tapasztalatok szerint a nukleáris gyógyászatban alkalmazott diagnosztikus vizsgálatok során az alacsony szintű aktivitás miatt alig jelentkeznek nem kívánatos hatások.

Javasolt felnőtt dózis adása esetén (370-1250 MBq az SPC alapján) az effektív sugárterhelés 4,6 mSv. A kombinált PET/CT vizsgálatok esetén a CT használatától függően még további 4-8 mSv effektív sugárterheléssel lehet számolni (kismencedei, hasi vagy mellkas CT esetén az elnyelt effektív dózis 7-8 mSv). Az ionizáló sugárzás rákot, illetve fejlődési rendellenességeket okozhat. A tapasztalatok szerint a nukleáris gyógyászatban alkalmazott diagnosztikus vizsgálatok során azonban az alacsony szintű aktivitás miatt alig jelentkeznek nem kívánatos hatások.

A nukleáris vizsgáló eljárásokban alkalmazott sugárzás dózisegyenértéke általában kisebb, mint 20mSv. Tovább csökkenti a sugárzásból eredő káros hatások kockázatát az a tény, hogy a betegek egész életük folyamán mindössze egy, esetleg néhány alkalommal esnek át radifarmakkal végzett diagnosztikus vizsgálaton.

A szükségesnél nagyobb dózis alkalmazása esetén konkrét tünetek nem várhatóak, viszont megnő az egyes szervek sugárterhelése és ennek következtében az ionizáló sugárzáshoz köthető rákkeltő hatás valószínűsége

#### IV.6 Kockázatkezelési terv

| A biztonsági aggályok összefoglalása |                                                                                                                       |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fontos azonosított kockázatok        | Az ionizáló sugárzásból eredő kockázat, ami rákot vagy fejlődési rendellenességet okozhat.                            |
| Fontos potenciális kockázatok        | veseműködés zavara miatti fokozott sugárterhelés                                                                      |
|                                      | az intravénás injekció helytelen beadása során fellépő extravazáció                                                   |
|                                      | alacsony nátrium-tartalmú diétán levő betegek esetében kockázatot jelenthet a készítmény nátrium-tartalma (3,5 mg/ml) |
|                                      | az intravénás adagolás miatt fokozott a veszélye a pirogénnek, mikrobiológiai ágensek bejutásának                     |

| A biztonsági aggályok összefoglalása |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | túladagolás miatti fokozott sugárterhelés                                                                                                                                         |
|                                      | az interakciók (anti-androgének, kolchicin, kemoterápia) miatti álnegatív vagy álpozitív eredmény a PET-vizsgálat során                                                           |
|                                      | benignus prosztata hiperplázia esetén álpozitív diagnosztikai eredmény                                                                                                            |
|                                      | a készítmény alkalmazását követően a vizsgált személy gyermekekkel, terhes nőkkel, szoptató anyákkal való közvetlen érintkezése felesleges sugárterhelést jelent utóbbiak számára |
|                                      | az aszeptikus gyártásból és a parametrikus felszabadításból adódó fokozott kockázat pirogének, fertőző ágensek bevitelére                                                         |
| Fontos hiányzó információk           | májkárosodás esetén fellépő kockázati tényezők                                                                                                                                    |
|                                      | idős betegekre vonatkozó adatok                                                                                                                                                   |

*A Farmakovigilancia fejlesztési tervben szereplő, folyamatban lévő és tervezett további farmakovigilancia vizsgálatok/tevékenységek*

Nem terveznek további tevékenységet.

*Forgalomba hozatal utáni hatékonyság fejlesztési tervek összefoglalása*

Nem terveznek további tevékenységet.

*A kockázat-minimalizálási intézkedések összefoglaló táblázata*

| Gyógyszerbiztonsági aggály                                                                | Rutin kockázatsökkentő intézkedések                                                                                                                                                                                                                                  | Kiegészítő kockázatsökkentő intézkedések |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Az ionizáló sugárzásból eredő kockázat, ami rákot vagy fejlődési rendellenességet okozhat | Minden beteg esetében a várt diagnosztikai eredmények által indokolt lehető legkisebb sugárdózist kell alkalmazni. (ld. az SmPC 4.4. <i>Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések</i> című fejezetében az erre vonatkozó utasítást) | Nincs                                    |
| Veseműködés zavara miatti fokozott sugárterhelés                                          | Csökkent veseműködésű betegek esetén nagyon gondosan mérlegelni kell a javallatokat, mivel az ilyen betegeknél magasabb lehet a sugárterhelés. (figyelmeztetés az alkalmazási előírásban)                                                                            | Nincs                                    |
| Az intravénás injekció helytelen beadása során fellépő                                    | Az injekció beadása minden esetben megfelelően képzett szakszemélyzet által történik, erre                                                                                                                                                                           | Nincs                                    |

|                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| extravazáció                                                                                                           | utal az alkalmazási előírás is. („Radiofarmakonok átvételére, használatára és beadására kizárólag arra jogosult személyek alkalmasak, meghatározott klinikai körülmények között.”)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |
| Alacsony nátrium-tartalmú diétán levő betegek esetében kockázatot jelenthet a készítmény nátrium-tartalma (3,5 mg/ml)  | Az SmPC „Általános figyelmeztetések” alfejezete felhívja a figyelmet a készítmény nátrium-tartalmára                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Nincs |
| Az intravénás adagolás miatt fokozott a veszélye a pirogénnek, mikrobiológiai ágensek bejutásának                      | <p>Az alkalmazási előírás 12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK című része előír különböző, a készítmény sterilitásának megőrzésére szolgáló intézkedéseket, mint például az alábbiak:</p> <p>Az injekció felszívását aseptikus körülmények között kell végezni.</p> <p>A tartályt nem lehet kinyitni.</p> <p>A gumidugó fertőtlenítése után az oldatot a gumidugón keresztül kell felszívni, egyszerhasználatos, megfelelő sugárvédelmi-eszközzel ellátott injekciós fecskendő és eldobható steril tű használatával. Elővigyázatosság és gondosság szükséges a sterilitás megőrzésére, valamint az injekció sugárvédelmi szabályoknak megfelelő tárolására</p> | Nincs |
| Túladagolás miatti fokozott sugárterhelés                                                                              | A túladagolásból eredő kockázatot nagymértékben csökkenti az a tény, hogy az ampullából kivett injekció aktivitását a betegnek való beadást megelőzően minden esetben ellenőrizni kell dóziskalibrátor segítségével. Az esetleges túladagolás esetére vonatkozóan az SPC tartalmaz információkat: Amennyiben túladagolás következne be, a betegben lévő mennyiséget a radionuklid eltávolításának fokozásával, forszírozott diurézissel és gyakori vizelettel csökkenteni kell.                                                                                                                                                                                                          | Nincs |
| Az interakciók (anti-androgének, kolhicin, kemoterápia) miatti álnegatív vagy álpozitív eredmény a PET-vizsgálat során | Az alkalmazási előírás figyelmeztet a potenciális interakciókra és javasolja az adott terápia (pl. kolhicin-terápia) felfüggesztését az álnegatív vagy álpozitív diagnosztikai eredmények elkerülésére.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nincs |

|                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Benignus prosztata hiperplázia esetén álpozitív diagnosztikai eredmény                                                                                                            | Az SmPC külön kiemeli a „4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések” című fejezetében, hogy a prosztata jóindulatú, krónikus gyulladás okozta megnagyobbodása álpozitív eredményt adhat a KOL-PET oldatos injekcióval történő PET-vizsgálat során. | Nincs |
| A készítmény alkalmazását követően a vizsgált személy gyermekekkel, terhes nőkkel, szoptató anyákkal való közvetlen érintkezése felesleges sugárterhelést jelent utóbbiak számára | Az alkalmazási előírás felhívja a figyelmet arra, hogy a vizsgálatot követően a beteg közvetlen környezetében lévő személyek felesleges sugárterhelést szenvedhetnek el és ennek megelőzésére 6 órán belül kerülni kell a kontaktust gyermekekkel és terhes nőkkel.                     | Nincs |
| Az aszeptikus gyártásból és a parametrikus felszabadításból adódó fokozott kockázat pirogénok, fertőző ágensek bevitelére                                                         | A megfelelő gyártási körülmények biztosítása és a szabvány műveleti utasításokban foglaltak betartása/betartatása.                                                                                                                                                                      | Nincs |

#### IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A  $^{11}\text{C}$ -kolin-nal történő PET/CT vizsgálat pontosan képes detektálni és lokalizálni a prosztata carcinoma és elkülöníteni a benignus hiperpláziától, a krónikus prostatitis-től vagy a normál prosztata szövetből. A maximális tumoralis  $^{11}\text{C}$ -kolin felvétel a prosztata tumor stádium beosztásához is alkalmazható.

Az FDG-vel végzett összehasonlító tanulmányok során bebizonyosodott, hogy a prosztatatumorok helyi vagy áttéti kiújulásának keresésénél, terápiakövetésnél, a kezelési válasz becslésénél a kolin jobb diagnosztikus értékkel bír.

A benyújtott adatok meggyőzőek és bizonyítják a [*metil*- $^{11}\text{C}$ ]-kolin-klorid jól megalapozott gyógyászati alkalmazását.

Klinikai szempontból a KOL-PET 40-2800 MBq/ml oldatos injekció forgalomba hozatali engedélye megadható.

## **V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT**

A beadvány a [*metil*-<sup>11</sup>C]-kolin-klorid 40-2800 MBq/ml aktivitású készítménye.

A kért javallat: kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható felnőttek esetében, pozitron emissziós tomográfia (PET) során javallott prosztatata tumorok

- helyi vagy áttéti kiújulásának keresésére magasabb PSA vérszint alapján,
- terápiakövetésére, a kezelési válasz becslésére.

A kérelem a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapult, amelyet a benyújtott irodalmi adatok kellőképpen alátámasztottak.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

### **Osztályozás**

Kizárólag rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer.

### **Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival**

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.



## VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

| Tárgy | Iktatószám | A termékinformációt érinti: | Az eljárás megkezdésének kelte | Az eljárás befejezésének kelte | Engedélyezve vagy elutasítva | Értékelő jelentés csatolva: |
|-------|------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
|       |            |                             |                                |                                |                              |                             |
|       |            |                             |                                |                                |                              |                             |