



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

FDG KEDOI

40-7000 MBq oldatos injekció

(2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-D-glükóz)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Kaposvári Egyetem - PET Medicopus Kft.

Kelt: 2016. augusztus 10.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	7
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	15
IV.3 Farmakodinámia	16
IV.4 Klinikai hatásosság (alkalmazhatóság)	16
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	17
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	17
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések	18
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	18
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás.....	19
V.2 Osztályozás.....	19
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	20
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az FDG KEDOI 40-7000 MBq oldatos injekció gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és alkalmazhatóság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Kaposvári Egyetem - PET Medicopus Kft.

A készítmény hatóanyaga a 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-D-glükóz. 1 ml injekciós oldat (egy üveg tartalma) 40 – 7000 MBq 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-D-glükózt tartalmaz a kalibráció napján és idején.

Egyéb összetevők: dinátrium-hidrogén-citrát-hemihidrát, trinátrium-citrát-dihidrát, nátrium-klorid, etanol és injekcióhoz való víz.

Elsődleges csomagolóanyag: steril, pirogénmentes, többadagos boroszilikát injekciós üveg (Európai Gyógyszerkönyv – a továbbiakban Ph. Eur. – I. hidrolitikai osztályú), szilikon gumidugóval, Al záró elemmel lezárva.

Az injekciós üveg másodlagos csomagolóanyagba, a sugárvédelmi szabályoknak megfelelő 30 mm falvastagságú ólomtartályba kerül

Ez a gyógyszer radiofarmakológiai készítmény, amely kizárólag diagnosztikai célokra alkalmazható.

Az FDG KEDOI oldatos injekció hatóanyagát arra tervezték, hogy a szervezet bizonyos részeiről a hatóanyag által kibocsátott sugárzáson alapuló felvételeket lehessen készíteni.

Azt követően, hogy a beteg megkapta a kis mennyiségű FDG KEDOI oldatos injekciót, a speciális kamerával készített diagnosztikai felvételek lehetővé teszik az orvos számára, hogy azonosítsa a szervezetben a betegség által érintett helyeket, illetve a betegség előrehaladását.

Tudnivalók az FDG KEDOI oldatos injekció alkalmazása előtt

Nem alkalmazható az FDG KEDOI oldatos injekció olyan betegen, aki allergiás a 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-D-glükóz-ra vagy a gyógyszer egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az FDG KEDOI oldatos injekció alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy nukleáris medicina szakorvossal:

- aki cukorbeteg és betegsége éppen nincs egyensúlyban,
- akinek jelenleg fennálló fertőző, illetve gyulladásos betegsége van,
- aki vesebetegségben szenved.

Az alábbi esetekben figyelmeztetni kell a nukleáris medicina szakorvost: ha a beteg

- terhes, illetve ha fennáll nála a terhesség lehetősége
- szoptat,
- 18 év alatti.

Egyéb gyógyszerek és az FDG KEDOI oldatos injekció

Feltétlenül tájékoztatni kell a kezelőorvost, vagy a vizsgálatot felügyelő nukleáris medicina szakorvost minden – jelenleg vagy a közelmúltban szedett, valamint szedni tervezett – egyéb gyógyszerekről, mivel ezek zavarhatják a felvételek értelmezését. Ezek különösen:

- minden olyan gyógyszer, amely befolyásolhatja a vércukor-szintet, mint pl.: bizonyos gyulladáscsökkentő gyógyszerek (kortikoszteroidok), az epilepszia kezelésre használatos gyógyszerek (valproát, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál), az idegrendszerre ható bizonyos gyógyszerek (adrenalin, noradrenalin, dopamin, stb.);
- glükóz, inzulin, a vér alakos elemeinek újratermelődését fokozó gyógyszerek

Az FDG KEDOI oldatos injekció egyidejű alkalmazása ételekkel vagy italokkal

Ezt a készítményt csak minimum 4 órás éhezés után szabad beadni a betegnek. A készítmény beadása előtt a vér cukorszintjét meg kell határozni; a magas vércukor-szint (hiperglikémia) nagymértékben megnehezítheti a leletező orvos diagnosztikai munkáját.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Abban az esetben, ha a beteg feltételezhetően terhes, kimaradt egy menstruációja, vagy szoptat, tájékoztatni kell erről kezelőorvosát, vagy a vizsgálatot felügyelő nukleáris medicina szakorvost.

Az orvos csak abban az esetben dönt a vizsgálat elvégzése mellett terhesség alatt, ha arra abszolút szükség van.

A beteg a vizsgálat utáni első 12 órában semmi esetre se szoptassa meg gyermekét, ilyenkor az anyatejet le kell fejni, és ki kell önteni. Ezt követően is csak akkor folytathatja a szoptatást, ha erről a vizsgálatot felügyelő nukleáris medicina szakorvosával konzultált.

Az FDG KEDOI oldatos injekció beadása előtt a betegnek:

- kerülnie kell minden terheléssel járó fizikai aktivitást,
- bőségesen kell vizet fogyasztani a vizsgálat előtti 4 órában,
- legalább 4 órát éhgyomorral kell lennie.

Az FDG KEDOI oldatos injekció beadása után a beteg:

- az első 12 órában kerülje a közeli érintkezést kisgyermekkel és terhes nőkkel,
- vizeletét gyakran ürítse, hogy a termék minél hamarabb kiürüljön a szervezetéből.

A radiofarmakológiai termékek alkalmazására, kezelésére és megsemmisítésére szigorú szabályok vonatkoznak. Az FDG KEDOI oldatos injekciót csak kórházban lehet alkalmazni. Ezt a készítményt csak olyan ember használhatja, és adhatja be a betegnek, aki képesítést szerzett

annak biztonságos használatáról. A gondozást végző egészségügyi szakember különös figyelmet fordít a készítmény biztonságos alkalmazására, és tájékoztatja a beteget az elvégzendő lépésekről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az FDG KEDOI oldatos injekció vélhetően semmilyen sem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

FDG KEDOI oldatos injekció etanolt és nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény kis mennyiségű, kevesebb, mint 100 mg etanolt (alkoholt) tartalmaz adagonként.

Az injekció beadásának körülményei és időpontja szerint a készítmény nátrium-tartalma meghaladhatja 3,2 mmol-t (74 mg) adagonként. Nátriumszegény diétán lévő betegek esetén ezt figyelembe kell venni.

Hogyan kell alkalmazni az FDG KEDOI oldatos injekciót?

A beteg vizsgálatát felügyelő nukleáris medicina szakorvos dönti el, hogy az adott esetben milyen mennyiségben kell alkalmazni az FDG KEDOI oldatos injekciót. Ez a kívánt diagnosztikai információ megszerzéséhez szükséges lehető legkisebb mennyiség lesz. A felnőttek számára ajánlott beadandó mennyiség 100 – 400 MBq között változik (a beteg testsúlyának, az alkalmazott kamera típusának és a gyűjtési módnak a függvényében). A megabecquerel (MBq) a radioaktivitás metrikus rendszerbeli mértékegysége.

Alkalmazás gyermekek esetén

Gyermekek esetén a beadandó mennyiséget a gyermek testsúlya alapján fogják meghatározni.

Az FDG KEDOI oldatos injekció beadása

Az FDG KEDOI oldatos injekciót intravénásan alkalmazzák. Egyetlen injekció elegendő, hogy a kezelőorvos által előírt vizsgálatot elvégezzék. A betegnek az injekció beadása után sok folyadékot kell innia, és közvetlenül a vizsgálat előtt vizeletét ki kell ürítenie.

A beteg a vizsgálat alatt maradjon teljes nyugalomban, fekvődjön kényelmesen, ne olvasson, és ne beszéljen.

A vizsgálat időtartama: a kezelőorvos tájékoztatja a beteget a vizsgálat átlagos időtartalmáról. Általában véve az FDG KEDOI oldatos injekciót egyszeri vénás injekció formájában kapják meg 45-60 perccel a leképezés megkezdése előtt. A felvétel – a kamerának köszönhetően – 30-60 percig tart.

Mi történik, ha több FDG KEDOI oldatos injekciót adnának be, mint amennyi szükséges lett volna?

A túladagolás szinte kizárt, mivel a beteg az FDG KEDOI oldatos injekcióból csak egyszeri dózisban részesül, amit szakorvos felügyelete mellett, pontosan mérnek ki.

Ha mégis túladagolás történne, a beteget akkor is megfelelő kezelésben részesítik. A vizsgálatot felügyelő szakorvos ebben az esetben kérni fogja, hogy igyon bőségesen folyadékot annak érdekében, hogy az FDG KEDOI kiürülését felgyorsítsa (mivel a gyógyszer fő kiválasztási útja valóban a vesén keresztül, a vizelettel történik).

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer így az FDG KEDOI oldatos injekció is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A betegnek beadott radiofarmakológiai készítmény következtében szervezetét kismértékű ionizáló sugárzás éri, ami nagyon kis kockázati többletet jelent a későbbiekben rosszindulatú daganat vagy öröklődő rendellenesség előfordulására. Az kezelőorvos úgy ítélte meg, hogy az a klinikai előny, amit a radiofarmakológiai készítménnyel végzett vizsgálat jelent a beteg számára nagyobb, mint a sugárzás okozta kockázat.

Hogyan kell az FDG KEDOI oldatos injekciót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 25°C-on, az eredeti sugárvédelmi csomagolásban tárolandó.

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

A radioaktív gyógyszereket a radioaktív készítményekre vonatkozó nemzeti szabályozásokkal összhangban kell tárolni.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az FDG KEDOI 40-7000 MBq oldatos injekció forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2015. november 18-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

A kérelmező az Európai Parlament és a Tanács az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/EK irányelvének 10a cikke, valamint az ezzel harmonizált magyar jogszabály: az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005 (IX. 18.) EüM rendeletben foglaltak alapján (7. § (10) bekezdés szerinti) kérelmet nyújtott be.

A minőségre, a relatív ártalmatlanságra és az alkalmazhatóságra vonatkozó adatok értékelése után az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyezte az FDG KEDO I 40-70000 MBq/ml oldatos injekció forgalomba hozatalát.

A készítmény jól megalapozott gyógyászati felhasználáson alapuló beadványú gyógyszerként került engedélyezésre.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Kaposvári Egyetem - PET Medicopus Diagnosztikai és Kutató Kft.

A készítmény hatóanyaga: 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-D-glükóz.

A készítmény javallatai: kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható. A 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-D-glükóz- alkalmazási területe a pozitron emissziós tomográfia (PET) vizsgálat.

Az alkalmazás és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban (SmPC) található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az FDG KEDOI oldatos injekció gyógyszerkészítmény 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxi-D-glükózt tartalmaz hatóanyagként.

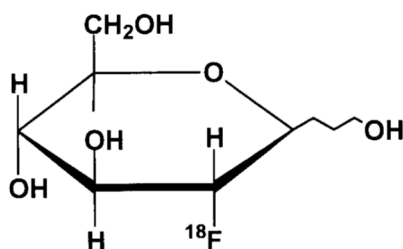
A kérelem a hatóanyag és készítménye jól megalapozott gyógyászati felhasználására való hivatkozáson alapult.

II.2 Hatóanyag

A 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxi-D-glükóz hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Kémiai név: 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxi-D-glükóz

Szerkezet:



A 2-[^{18}F]fluoro-2-deoxi-D-glükóz ^{18}F radioaktív izotópot tartalmazó hatóanyag (hozzáadott hordozót nem tartalmaz).

Fizikai jellemzői:

- a [^{18}F] fizikai felezési ideje: 109,7 perc;
- a [^{18}F] izotóp bomlása 635 keV energiájú pozitron kibocsátásával (97%) illetve elektron befogással (EC: 3%) megy végbe;
- a pozitronok annihilálódásakor keletkező γ -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.

Az alkalmazott gyártástechnológia következtében a hatóanyaggyártás és a gyógyszerkészítmény gyártása nem válik el, ezért a hatóanyagra külön minőségi követelményt nem állapítottak meg.

II.2 Gyógyszerkészítmény

Az FDG KEDOI oldatos injekció többadagos, steril, tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

Az injekciós készítmény pH tartománya 4,5-8,5 között van. A radioaktív koncentráció a referencia időre vonatkoztatva 40-7000 MBq/ml.

Csomagolása: steril, pirogénmentes, többadagos boroszilikát injekciós üveg (Ph. Eur. I. hidrolitikai osztályú), szilikon gumidugóval, Al záró elemmel lezárva. Az injekciós üveg másodlagos csomagolóanyaga, a sugárvédelmi szabályoknak megfelelő 30 mm falvastagságú ólomtartály.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja egy optimális radioaktív koncentrációt biztosító, többadagos, intravénás gyógyszerbeviteli módnak megfelelő PET-radiofarmakon kifejlesztése volt, melyet megfelelően dokumentáltak. A készítmény végső minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását a vizsgált összetételek gyógyszerészeti vizsgálatainak eredményei alátámasztják.

A fejlesztés eredményeképpen a készítmény a következő segédanyagokat tartalmazza: nátrium-hidrogén-citrát-hemihidrát, trinátrium-citrát-dihidrát, nátrium klorid, etanol 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 szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely, valamint a készítmény gyártása a helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak megfelel.

A készítmény hivatalos a Ph. Eur.-ban (Fluodeoxyglucose (18F) injection). A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) Q6A iránymutatásának. A termékgyártó minőségi követelmény-rendszere a következőket tartalmazza: mechanikai szennyező (szálvizsgálat), pH, azonossági vizsgálatok (radionuklidos azonosság, felezési idő, radiokémiai azonosság), tartalmi meghatározások (radioaktív koncentráció, összes radioaktivitás), tisztasági vizsgálatok (radiokémiai tisztaság, radionuklidos és kémiai tisztaság, kriptofix-tartalom, maradék oldószerek), sterilitás és bakteriális endotoxin-vizsgálat. 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 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. Az FDG KEDOI 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 14 órán 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.

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

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az FDG KEDOI oldatos injekció minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejáratú idő végéig bizonyított a hatóanyag és a készítmény megfelelő minősége. A gyártás és a minőségi előírások kellően alátámasztják a termék biztonságosságát és alkalmazhatóságát.

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

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A 2- ^{18}F -fluoro-deoxi-D-glükóz [^{18}F]FDG farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, emiatt nem volt szükséges további nem-klinikai farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai vizsgálat elvégzése a hatóanyaggal a készítmény kockázat/haszon arányának eldöntéséhez. Szakirodalmon alapuló értékelés készült, mely összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyagok és kombinációjuk fenti tulajdonságairól. A szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai uniós és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A [^{18}F]FDG pozitron emissziós képalkotásban történő felhasználásának alapja az, hogy a glükóztól eltérően vesz részt a sejtek anyagcsere-folyamataiban, különböző foszforilált származékok – főleg fludezoxiglükóz-6-foszfát – formájában a sejten belül csapdába esik. A [^{18}F]FDG a sejtekbe a glükózhoz hasonlóan jut be. Felvételében inzulin-dependens transzporterek (GLUT-4: (szív)izom illetve zsírszövet) valamint inzulintól független transzporterek (GLUT-1, GLUT-3: agyszövet) vesznek részt.

A sejtekbe bejutott [^{18}F]FDG-t a hexokináz enzim irreverzibilis folyamatban FDG-6-foszfáttá alakítja. A hexokináz enzim alacsony KM értéke biztosítja, hogy a folyamat alacsony FDG-koncentráció esetén is gyorsan lezajlik. Az így keletkezett molekula töltéssel rendelkezik, ezért nem tud átmenni a sejtmembránon. A keletkezett FDG-6-foszfát nem illetve csak kis mértékben szubsztrátja a glükolízis enzimeinek, így tovább csak kis mértékben metabolizálódik. Sem egekben, sem sertésekben nem lehetett glikogénbe vagy nukleotidokba beépült származékát kimutatni. A molekula fenti tulajdonságainak köszönhetően az élénkebb glükóz-anyagcseréjű sejtek nagyobb arányban veszik fel, ami lehetőséget biztosít ezen sejtek megjelenítésére PET kamerák segítségével.

A FDG-KEDOI oldatos injekció hatóanyaga a készítményben olyan kis mennyiségben van jelen, hogy annak farmakológiai hatásával nem kell számolni.

III.3 Farmakokinetika

A készítmény intravénásan kerül alkalmazásra, ezért biohasznosulása 100 %.

Mivel a [^{18}F]FDG egy glükóz-analóg, amely mindazon sejtekben koncentrálnak, amelyek glükózt használnak elsődleges energiaforrásként például azon tumoros sejtekben, amelyek magas glükóz anyagcserével rendelkeznek illetve a hibernált szívizomszövet, ami szabad zsírsavak helyett glükolízisből fedezi energiaszükségletét. A szervezet többi szövete kisebb mértékben veszi fel az FDG-t illetve a vérből is gyorsan eliminálódik, ami lehetővé teszi a kóros elváltozások alacsony háttérzaj melletti leképezését.

A [^{18}F]FDG jórészt változatlan formában ürül ki a vizelettel.

III.4 Toxikológia

A [^{18}F]FDG toxicitása nagyrészt a radioaktivitásának tudható be. A készítmény esetében ez utóbbi sokkal lényegesebb, tekintve, hogy az alkalmazott betegdózisok kémiai anyagmennyisége elhanyagolható. Dozimetriai adatok alapján az egyes szervek sugárterheléséből következtetni lehet a sugárzás károsító hatásának valószínűségére.

A készítmény nem kerül rendszeres, vagy folyamatos beadásra, A betegek többsége élete során legfeljebb egy vagy néhány ilyen vizsgálatban vesz részt. Továbbá a felnőtt dózis (370-550 MBq) adása esetén az effektív sugárterhelés kb. 7,5 mSv (a természetes háttérsugárzás okozta egyéni éves effektív dózis 1-10 mSv; a világátlag 2,4 mSv).

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A készítményt – radioaktív jellegére való tekintettel – csak megfelelően képzett személyzet és a szükséges engedélyekkel rendelkező intézmények használhatják a helyileg hatályos sugárvédelmi előírások betartása mellett. Ezért a környezet sugárterhelésének kockázata elhanyagolható.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A nem klinikai összefoglaló irodalmi adatok felhasználásával készült, további vizsgálatok nem történtek. Az áttekintett irodalmi adatok alapján mellékhatások és biztonságosság tekintetében új, nem klinikai kétségek nem merültek fel.

Az FDG KEDOI 40-7000 MBq készítmény forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból nem kifogásolható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A [^{18}F]FDG jól ismert és szerte a világon széles körben alkalmazott hatóanyag, mellyel kapcsolatban nagy mennyiségű klinikai tapasztalat létezik.

Terápiás javaslatok: ez a gyógyszerkészítmény kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható. A [^{18}F]FDG alkalmazási területe a pozitron emissziós tomográfia (PET) vizsgálat.

Onkológia

Azoknál a betegeknél használható, akiknél az onkológiai kivizsgálás folyamán olyan elváltozásokat kívánnak kimutatni, melyek az érintett szervekben, szövetekben fokozott glukóz anyagcserével járnak. Az alábbi javallatok megfelelően dokumentálva vannak.

Diagnózis

- Soliter tüdőgócok meghatározása.
- Ismeretlen kiindulású, például nyaki nyirokcsomó-megnagyobbodás, illetve máj- vagy csontáttétek kapcsán felfedezett rák kimutatása.
- Hasnyálmirigy-terime jellegének meghatározása.

Stádium-meghatározás

- Fej és nyak területén lévő rákok, beleértve a biopsziához nyújtott célzási segítséget.
- Primer tüdőrák.
- Lokálisan előrehaladott emlőrák.
- Nyelőcsőrák.
- Hasnyálmirigy-karcinóma.
- Vastagbél- és/vagy végbélrák, különösen a recidívák ismételt stádiumbeosztásánál.
- Malignus lymphoma.
- Malignus melanoma, Breslow $>1,5$ mm, illetve az első diagnóziskor nyirokcsomó-át-tétellel rendelkezők.

Terápiás válasz monitorozása

- Malignus lymphoma.
- Fej és nyak területén lévő rákok

Kimutatás recidívák megalapozott gyanúja esetén

- Magas malignitású (III vagy IV) glioma.
- Fej és nyak területén lévő rákok.
- Pajzsmirigy rák (nem-medulláris): megnövekedett thyroglobulin szérumszint és negatív egész-test radioaktív jód scintigráfiát követően.
- Primer tüdőrák.
- Emlőrák.
- Hasnyálmirigyrák.
- Vastagbél- és/vagy végbélrák.
- Petefészekrák.
- Malignus lymphoma
- Malignus melanoma.

Kardiológia

Kardiológiai indikációban a diagnosztikai cél az életképes miokardiális szövet kimutatása, amely a jelzett glukózt megfelelő mértékben felveszi, de csökkent perfúziót mutat. Előzőleg a csökkent perfúzió igazolására van szükség, a megfelelő véráramlás-meghatározó módszereket alkalmazva: a myocardium életképességének értékelése, olyan súlyos bal kamrai elégtelenségben szenvedő betegeknél, akik revaszkularizációra várnak, amennyiben a hagyományos képalkotó módszerek náluk nem értékelhetők.

Neurológia

A neurológiai javallatban a diagnosztikai cél az interiktális glukóz-hipometabolizmus kimutatása: epileptogén góc helyzetének meghatározása a partialis temporális epilepsziában szenvedő betegek műtét előtti vizsgálatában.

Fertőző és gyulladásos betegségek

Fertőző és gyulladásos betegségekben a diagnosztikai cél a kórosan magas aktivált fehérvérsejt-tartalmú szövetek vagy anatómiai struktúrák kimutatása. Fertőző és gyulladásos betegségekben a következő indikációk vannak megfelelően dokumentálva.

Ismeretlen eredetű lázas megbetegedés etiológiájának feltárásában a kóros gócok lokalizálása.

Fertőzés diagnosztizálása az alábbi esetekben:

- A csont és/vagy a környező struktúrák feltételezett krónikus fertőzése: osteomyelitis, spondylitis, diskitis, vagy osteitis olyan esetekben is, amikor fém implantátum van jelen.
- Diabeteses betegeknél a lábfej gyanítható Charcot-féle neuroarthropathiája, osteomyelitis és/vagy lágszöveti fertőzése esetén.
- Fájdalommal járó csípőprotézis esetén.
- Vasculáris protézisek esetén.
- AIDS betegeknél láz esetén.

Gyulladás kiterjedésének meghatározásában:

- Sarcoidosisban.
- Gyulladásos bélbetegségek esetén.
- Nagy ereket is érintő vasculitis esetén.

Terápiakövetés: nem-reszekálható alveoláris echinococcosis esetén, a parazita által érintett aktív területek azonosítására a gyógyszeres kezelés alatt és annak befejezését követően később.

IV.2 Farmakokinetika

A készítmény intravénásan kerül alkalmazásra, ezért biohasznosulása 100 %.

Mivel a [¹⁸F]FDG egy glukóz-analóg, amely mindazon sejtekben koncentrálik, amelyek glukózt használnak elsődleges energiaforrásként például azon tumoros sejtekben, amelyek magas

glükóz anyagcserével rendelkeznek illetve a hibernált szívizomszövet, ami szabad zsírsavak helyett glükolízisből fedezi energiaszükségletét. A szervezet többi szövete kisebb mértékben veszi fel az FDG-t illetve a vérből is gyorsan eliminálódik, ami lehetővé teszi a kóros elváltozások alacsony háttérzaj melletti leképezését.

A [^{18}F]FDG jórészt változatlan formában ürül ki a vizelettel.

Farmakokinetikai gyógyszerkölcsonhatások: mivel az FDG felszívódása részben inzulin dependens transzporterek segítségével történik, ezért mindazok a gyógyszerek, melyek a vércukor illetve inzulin szintre hatnak, befolyásolhatják az FDG felszívódását. A magas vércukorszint illetve az alacsony inzulinszint egyaránt csökkenti az FDG szövetekbe történő felvételét, ami álnegatív diagnózishoz vezethet.

IV.3 Farmakodinámia

A [^{18}F]FDG az intenzív glükóz metabolizmust folytató sejtekben felhalmozódik és ezáltal egy-szeri leképezéssel a metabolizmus foka megállapítható. A FDG a glükózzal kompetitív módon, glükóz transzporterek segítségével jut a sejtekbe, ahol a hexokináz FDG-6-foszfáttá foszfori-lálja, de ez a glükózzal ellentétben a glükóz-6-foszfátáz enzimnek már nem szubsztrátja, a to-vábbi metabolizmusban nem vesz részt, így felhalmozódik a sejtekben. Idővel egyensúlyi álla-pot alakul ki, ekkor elkészítve egy ún. statikus PET felvételt (általában a felvételek elkészítésére a radiofarmakon beadása után 45-90 perccel kerül sor), az adott területen detektálható FDG dúsulás mértéke arányos a glükóz metabolizmus intenzitásával.

A diagnosztikai célokra felhasznált koncentrációkban a [^{18}F]FDG nem rendelkezik semmilyen farmakodinámiás aktivitással.

IV.4 Klinikai hatásosság (alkalmazhatóság)

A PET-CT készülékek előnye, hogy a strukturális leképezés adatait és a metabolikus informá-ciókat együtt, ugyanabban a testhelyzetben, egy időben regisztrálják, ezáltal javítva a diagnosz-tikai pontossága a külön elemzett PET és CT-képekkel szemben.

Ma a legfontosabb molekuláris radiofarmakon az FDG, a leggyakoribb molekuláris képalkotó módszer az FDG-PET.

A FDG-PET vizsgálatok 90%-át *onkológiai* vizsgálatok teszik ki. A metabolikus PET képalko-tás, funkcionális jellegéből adódóan, a hagyományos anatómiai képalkotó eljárásoknál koráb-ban detektálja az elváltozást, még mielőtt strukturális eltérést okoznának. Széleskörű alkalmazásának oka az, hogy a malignus daganatok sejtei fokozott energiaigényüket fokozott glükóz felhasználás révén elégítik ki, ezért FDG-PET-tel számos malignus daganat jól ábrázolódik a PET felvételeken. Apró (akár 4-5 mm-es), egyéb képalkotó módszerekkel ki nem mutatható metasztázisok is felderíthetők – ez a staging és a restaging számára lényeges – és elkülöníthető a lokális recidíva és a posztoperatív vagy posztirradiációs hegyszövet. Szerepe van a terápia ha-tásosságának korai megítélésében és a sugárterápia pontosabb tervezésében is.

Az FDG-PET a *kardiológiában* alkalmas a hibernált – életjelenséget nem mutató, de nem elhalt (a súlyosan iszkémiás szívizomzat hipoperfundált, de glükóz (FDG) felvétele fokozott, mert a zsírsav-égetésre nem áll rendelkezésére elegendő oxigén) – szívizomzat kimutatására, ezzel a revaszkularizációs beavatkozások indoklására.

Az FDG-PET hasznos a *neuropszichiátriában* is. Alkalmas lehet a terápia-rezisztens parciális (temporális) epilepszia gócének lokalizálásában, agydaganatok műtéte, sugárterápiája után a tumor recidíva kimutatásában. Műtét tervezésében nagy segítséget nyújt az FDG-t alkalmazó PET-CT, mivel a rohamok közötti időszakban a kóros neuronok glükóz / FDG felvétele csökkent.

A *gyulladásos* folyamatok vizsgálatára (lokalizáció, kiterjedés vizsgálata, terápiakövetés) is alkalmazzák, minthogy a gyulladásban résztvevő aktivált sejtek is fokozottan vesznek fel FDG-t.

IV.5 Klinikai biztonságosság

Az [^{18}F]FDG diagnosztikum toxicitása a sugárdózishoz köthető. Az ionizáló sugárzás növeli a rák és a fejlődési rendellenességek kialakulásának esélyét. A kritikus szervek minden korosztályban hasonlóan emelkedett a sugárterhelésnek vannak kitéve. A kritikus szervek a húgyutak és húgyhólyag, szív, pancreas, lép és tüdő. A különböző szervek abszorbeált dózisa kis mértékben változik különböző korcsoportokban. Az abszorbeált dózisok közötti különbségek oka a korfejlődés (a szervek eltérő nagysága, lokalizációja, metabolizáló tulajdonsága). A szokásos alkalmazott dózisok 70 kg-os beteg esetén: 100-400 MBq, emellett a betegeket érő sugárterhelés: 1,9- 7,6mSv, emiatt az említett káros hatások előfordulásának valószínűsége nagyon csekély.

A készítmény aktivitását a betegnek történő beadás előtt pontosan megméri, A maximálisan beadható betegdózis meghatározott: javasolt értéke 550 MBq.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	A radioaktív hatóanyag által kibocsátott ionizáló sugárzás.
	Az interakciók (kemoterápia, vér alakos elemeinek újratermelését fokozó gyógyszerek, inzulin, glükóz) miatti álnegatív vagy álpozitív eredmény a PET-vizsgálat során.

	Magas vércukorszint esetén álnegatív diagnosztikai eredmény.
Fontos lehetséges kockázatok	Fogamzó képes korú nőkben alkalmazva, fel nem ismert terhesség esetén felesleges sugárterhelést jelent a magzat számára.
	A készítmény alkalmazását követően a vizsgált személy gyermekekkel, terhes nőkkel való közvetlen érintkezése felesleges sugárterhelést jelent utóbbiak számára.
	Veseműködés zavara miatti fokozott sugárterhelés.
	Gyógyszerelési hibák: - az intravénás injekció helytelen beadása során a készítmény az érpályán kívülre kerül, vagy - túlادagolás miatti fokozott sugárterhelés.
Hiányzó információ	Nincs.

Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése, és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ilyen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény SmPC-jében, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban találhatóak.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A 15/2012. (VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtania mindaddig, amíg az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) erről másképpen nem rendelkezik.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A kérelmező irodalmi közleményekkel és a hatóanyagokra vonatkozó vizsgálatok eredményeivel alátámasztott dokumentációt nyújtott be, melyek bizonyítják a készítmény klinikai hatékonyságát és biztonságosságát.

Több adat igazolja az FDG PET-CT fontos, olykor pótolhatatlan klinikai értékét a radioterápiás tervezésben, a betegek optimális kiválasztásában, a céltérfogat meghatározásban, a terápiás hatás mérésében, a személyre szabott terápiák kialakításában, a betegek követésében, a különböző daganat lokalizációkba, a radioterápia tervezése során a távoli metasztázisok tisztázásában.

Klinikai szempontból a forgalomba hozatali engedély kiadható.

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

V.1 Összefoglalás

A beadvány a 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxi-D-glükóz ([¹⁸F]FDG) jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra hivatkozó készítménye. A kért javallat: kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható. A [¹⁸F]FDG alkalmazási területe a pozitron emissziós tomográfia (PET) vizsgálat.

A kérelmező és a forgalomba hozatali engedély jogosultja a Kaposvári Egyetem - PET Medicus Diagnosztikai és Kutató Kft.

A ¹⁸F-ral jelzett vegyületek közül a gyakorlati PET diagnosztika számára a [¹⁸F]FDG a leglényegesebb. Ennek mintegy 90%-át onkológiai (PET-CT) diagnosztikára, a maradék 10%-ot neurológiai és kardiológiai diagnosztikára használják a hazai gyakorlatban is, már mintegy 15 éve.

A jelölő ¹⁸F izotóp okozta sugárterhelés figyelembe veendő. Felnőtt dózis (100-550 MBq) adása esetén 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. 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 20 mSv. Tovább csökkenti a sugárzásból eredő káros hatások kockázatát az a tény, hogy a betegek egész életük folyamán általában egy, esetleg néhány alkalommal esnek át radiofarmakkal végzett diagnosztikus vizsgálaton.

A készítmény dokumentációja megfelelő klinikai és nem klinikai áttekintést nyújt a készítmény alkalmazásához. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A benyújtott dokumentáció formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A hatóanyagra vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer

V.3 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: