

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Radelumin 2000 MBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution contient 2000 MBq de [¹⁸F]PSMA-1007, à la date et à l'heure de calibration (HCA).

Un flacon de 10 mL contient 0,3 à 10 mL de la solution, correspondant à 600-20000 MBq à la date et à l'heure de calibration (HCA).

Un flacon de 15 mL contient 0,3 à 15 mL de la solution, correspondant à 600-30000 MBq à la date et à l'heure de calibration (HCA).

Un flacon de 20 mL contient 0,3 à 20 mL de la solution, correspondant à 600-40000 MBq à la date et à l'heure de calibration (HCA).

Le radionucléide fluor-18 décroît en oxygène-18 stable avec une demi-vie d'environ 110 minutes en émettant un positon (rayonnement de 634 keV), suivi d'un rayonnement d'annihilation photonique de 511 keV.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque mL contient jusqu'à 5 mg de sodium, jusqu'à 0,1 mg de potassium et jusqu'à 80 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide et incolore ou légèrement jaune, sans particules visibles avec un pH compris entre 4,5 et 8,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Radelumin est indiqué pour la détection de lésions positives à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) par tomographie par émission de positons (TEP) chez des adultes atteints d'un cancer de la prostate (CP) dans les situations cliniques suivantes :

- Stadification initiale des patients présentant un CP à haut risque avant un traitement curatif initial,
- Suspicion de récurrence du CP chez les patients présentant une augmentation du taux sérique d'antigène spécifique de la prostate (PSA) après un traitement curatif initial,

4.2 Posologie et mode d'administration

Radelumin doit être administré par des professionnels de la santé dûment qualifiés et uniquement dans un établissement de médecine nucléaire agréé.

Posologie

Adultes

L'activité de [¹⁸F]PSMA-1007 recommandée pour un adulte varie de 3,6 à 4,4 MBq/kg de masse corporelle (soit 252-308 MBq pour un adulte de 70 kg), selon le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition.

L'activité maximale à injecter ne doit pas dépasser 450 MBq.

Le volume maximal de solution à injecter ne doit pas dépasser 10 mL.

Sujets âgés

Aucun ajustement d'activité n'est requis.

Patients en insuffisance rénale

L'emploi de Radelumin n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Patients en insuffisance hépatique

L'emploi de Radelumin n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de [¹⁸F]PSMA-1007 dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L'activité de [¹⁸F]PSMA-1007 doit être mesurée avec un activimètre juste avant l'injection.

Le volume d'injection maximal recommandé de Radelumin est de 10 mL.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Acquisition des images

Le patient doit être placé en décubitus dorsal, avec les bras au-dessus de la tête, si possible. Une TDM ou IRM doit être obtenue pour la correction de l'atténuation et la localisation anatomique des foyers vus en TEP. L'examen TEP doit commencer 90 à 120 minutes après la fin de l'injection. Il est recommandé de commencer l'acquisition à partir de la mi-cuisse vers le sommet du crâne.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Justification du bénéfice/risque individuel

Pour chaque patient, l'exposition aux radiations doit être justifiée par le bénéfice attendu. La dose de rayonnement absorbée doit dans tous les cas être la plus faible possible pour obtenir l'information diagnostique recherchée.

A ce jour, aucune donnée n'existe pour éclairer la prise en charge de la maladie des patients à haut risque lorsque la TEP/TDM au PSMA est utilisée pour la stadification initiale.

Interprétation des images

Les images de [¹⁸F]PSMA-1007 doivent être interprétées par des spécialistes de médecine nucléaire dûment formés à la TEP au [¹⁸F]PSMA-1007.

Les images de TEP [¹⁸F]PSMA-1007 doivent être interprétées visuellement. Une suspicion de présence de tissu cancéreux dans les sites typiques de récurrence du cancer de la prostate est fondée sur la fixation du [¹⁸F]PSMA-1007 sur ces sites par rapport à celle du bruit de fond, associée avec les informations provenant de la TDM et/ou de l'IRM correspondante. Il convient de prendre en considération la fixation physiologique connue des traceurs ciblant le PSMA.

Il a été rapporté la détection des récurrences du cancer de la prostate grâce au [¹⁸F]PSMA-1007 dans la loge de la prostate, les ganglions lymphatiques régionaux, les ganglions lymphatiques à distance, le squelette, les tissus mous et les organes viscéraux.

L'impact de la mesure quantitative/semi-quantitative de la fixation du [¹⁸F]PSMA-1007 comme outil pour l'interprétation des images n'a pas été évalué.

Des erreurs d'interprétation des images de TEP au [¹⁸F]PSMA-1007 peuvent se produire.

La fixation de [¹⁸F]PSMA-1007 n'est pas spécifique du cancer de la prostate et peut se produire dans des tissus normaux (voir rubrique 5.2), dans d'autres types de cancer et dans des processus non-malins, menant potentiellement à des résultats faussement positifs. Une fixation physiologique modérée à élevée du PSMA est observée dans les reins, les glandes lacrymales, le foie, les glandes salivaires, la vésicule biliaire, la rate et le pancréas. Les résultats faussement positifs incluent, mais s'en s'y limiter, d'autres types de cancer (p. ex. le carcinome rénal, le carcinome hépatocellulaire, le cancer du sein), les maladies osseuses bénignes (p. ex. la maladie de Paget), les processus inflammatoires actifs des ganglions lymphatiques, les maladies bénignes de la thyroïde, les inflammations hépatiques, les prostatites, l'hyperplasie bénigne de la prostate, les gliomes et les fractures des côtes lors de la consolidation. Les ganglions peuvent imiter les ganglions lymphatiques. La fixation osseuse focale non spécifique a été rapportée dans certains cas avec [¹⁸F]PSMA-1007 sans corrélation morphologique sur le scan TDM principalement dans les côtes. L'examen attentif de l'historique des maladies du patient, d'autres résultats de laboratoire et le contrôle des corrélations TDM doit être appliqués dans les cas de fixation osseuse non spécifique afin d'évaluer la présence de métastases osseuses potentielles.

Les performances diagnostiques du [¹⁸F]PSMA-1007 peuvent être affectées par les taux sériques de PSA, les traitements ciblant les récepteurs aux androgènes, le stade de la maladie et la taille des ganglions lymphatiques malins (voir rubrique 5.1). Les lésions inférieures à 4 mm risquent de passer inaperçues en raison de la résolution spatiale limitée de la TEP/TDM.

Un complément d'examen, qui peut inclure une évaluation histopathologique des lésions suspectées, devrait être envisagée le cas échéant.

Après l'examen

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre le patient et les jeunes enfants et les femmes enceintes pendant les 12 heures suivant l'injection.

Mises en garde spécifiques

Ce médicament contient jusqu'à 50 mg de sodium pour l'activité injectée (10 mL), équivalent à 2,5 % de la dose maximale par jour de 2 g de sodium recommandée par l'OMS pour un adulte. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime hyposodé.

Ce médicament contient jusqu'à 1 mg de potassium pour l'activité injectée (10 mL), ce qui correspond à moins de 1 mmol, ce qu'on peut considérer comme pratiquement sans potassium.

Ce médicament contient jusqu'à 800 mg d'éthanol par pour l'activité injectée (8 % w/v). Cette quantité dans 10 mL de ce médicament est équivalente à ≤ 20 mL de bière ou ≤ 8 mL de vin. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui ont une alcoolodépendance confirmée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Radelumin n'est pas indiqué pour une utilisation chez la femme.

Fertilité

Des études sur la fertilité n'ont pas été réalisées.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Radelumin contient une très faible quantité d'alcool qui pourrait réduire l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines chez certaines personnes sensibles.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité de [¹⁸F]PSMA-1007 a été évalué chez 191 patients atteints d'un cancer de la prostate suspecté d'être récurrent biologique (étude ABX-CT-301), et avec des résultats de plus de 1000 patients publiés dans la littérature

Aucun effet indésirable n'a été signalé à ce jour.

L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. La dose efficace étant de 8,6 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 450 MBq de [¹⁸F]PSMA-1007 est administrée, la probabilité de survenue de ces effets indésirables est faible.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
------------------------------------	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

En cas de surdosage de [¹⁸F]PSMA-1007, le spécialiste en médecine nucléaire en charge de l'examen doit prendre les mesures nécessaires pour que la radioexposition du patient soit maintenue à une valeur généralement admise pour les examens diagnostiques de médecine nucléaire ou de radiologie. Ces mesures varient d'un patient à l'autre selon l'état clinique et l'importance du surdosage et peuvent se limiter à une simple surveillance. Il peut s'avérer utile d'estimer la dose efficace résultante.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la détection des tumeurs, code ATC : V09IX17.

Mécanisme d'action

[¹⁸F]PSMA-1007 est un peptidomimétique synthétique spécifique de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui contient le pharmacophore Glu-NH-CO-NH-Lys. Il se lie avec une grande affinité au site enzymatique de PSMA, qui est surexprimé dans la plupart des cellules cancéreuses de la prostate et est internalisé après la liaison. En raison de l'internalisation, une accumulation de [¹⁸F]PSMA-1007 a lieu dans les cellules cancéreuses de la prostate.

Effets pharmacodynamiques

A la concentration molaire correspondant aux activités recommandées pour les examens de diagnostic, [¹⁸F]PSMA-1007 paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

Efficacité et sécurité cliniques

Stadification initiale :

Dans l'étude prospective de Hermsen et al. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(11): 3929-3937), 99 patients adultes de sexe masculin (âge moyen 68,1 ± 6,6 ans) présentant un CP confirmé par biopsie et présentant un risque intermédiaire (35/99) et haut (64/99), indiqués pour un curage ganglionnaire pelvien étendu (CGPe), ont subi une TEP/TDM au [¹⁸F]PSMA-1007. Les images TEP/TDM ont été évalués par deux lecteurs indépendants et le CGPe a servi de standard de référence histopathologique. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de l'imagerie TEP/TDM au [¹⁸F]PSMA-1007 pour la détection des métastases ganglionnaires sont présentées dans le tableau 1. Les ganglions lymphatiques non détectés par TEP/TDM, mais envahis par le CP à l'histopathologie, avaient un diamètre moyen de 3,5 mm (IC 95 % : 3,0-4,1 mm).

Dans l'étude rétrospective de Sprute et al. (J Nucl Med. 2021 ; 62(2):208-213), 96 patients adultes de sexe masculin (âge moyen 69,5 ans) ont subi une TEP/TDM au [¹⁸F]PSMA-1007 pour la stadification (87/96) ou la récurrence (9/96), suivie d'un CGPe ou d'une lymphadectomie de sauvetage.

L'analyse des images TEP/TDM et leur corrélation histopathologique ont été évaluées par chaque centre. En cas de discordance, une lecture consensuelle par deux médecins de médecine nucléaire de l'hôpital universitaire de Heidelberg a été effectuée. Des analyses de sous-groupes ont été réalisées pour différentes tailles de ganglions lymphatiques (toutes tailles confondues, ganglions lymphatiques > 3 mm). Le tableau 1 présente la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de l'imagerie TEP/TDM au [¹⁸F]PSMA-1007 basées sur l'analyse des données patients et des lésions pour détecter les métastases des ganglions lymphatiques.

Tableau 1: Performance diagnostique de la TEP/TDM [¹⁸F]PSMA-1007 pour la détection des métastases ganglionnaires dans la stadification initiale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate confirmé par biopsie.

	Basée sur le patient N=96 (Hermsen et al.)	Basée sur les lésions N=1746 ganglions lymphatiques disséqués (Sprute et al.)	Basée sur les lésions (ganglions lymphatiques >3 mm) N=1746 ganglions lymphatiques disséqués (Sprute et al.)	Basée sur le patient N=96 (Sprute et al.)	Basée sur le patient (ganglions lymphatiques >3mm) N=96 (Sprute et al.)
Sensibilité (IC à 95 %)	53,3 % (34,4-71,7 %)	71,2 %	81,7 %	50,0 %	64,3 %
Spécificité (IC à 95 %)	89,9 % (80,2-95,8 %)	99,5 %	99,6 %	89,7 %	91,2 %
VPP (95% CI)	69,6 % (51,2-83,3 %)	91,3 %	92,4 %	66,7 %	75,0 %
VPN (95% CI)	81,6 % (75,0-86,8 %)	97,9 %	98,9 %	81,3 %	86,1 %

Suspicion de récurrence du cancer de la prostate

Les données essentielles sur l'efficacité proviennent de 190 patients évalués dans l'étude randomisée, ouverte et croisée ABX-CT-301, dans six centres différents en France. Les patients étaient des hommes adultes et âgés (âge moyen 68,7, tranche d'âge 49-84), présentant une suspicion de récurrence du cancer de la prostate, sur la base de concentrations sériques élevées de PSA après un traitement curatif initial pour un cancer de la prostate localisé (les principaux traitements curatifs étaient la prostatectomie avec le curage ganglionnaire pelvien (48,7 %), la prostatectomie (32,8 %) et la

radiothérapie (y compris la radiothérapie externe et la curiethérapie) avec ou sans hormonothérapie (16,4 %))

Il s'agissait d'une étude avec comparateur: la TEP avec le [¹⁸F]PSMA-1007 a été comparée à la TEP avec la fluorocholine (¹⁸F).

Les images TEP/TDM obtenues chez chaque patient avec ces deux radiopharmaceutiques ont été interprétées par trois lecteurs indépendants en insu, et les résultats observés ont été comparés à un étalon de référence composite (cSOR), l'étendue de la maladie étant déterminée par un groupe d'experts en insu des deux examens TEP/TDM.

La performance diagnostique de la TEP/TDM au [¹⁸F]PSMA-1007 et à la fluorocholine (¹⁸F) a été caractérisée par le taux de détection (concordance des résultats de lecture positifs avec le cSOR) et est présentée dans le tableau 2.

Le taux de détection moyen pour tous les lecteurs était de 77 % pour le [¹⁸F]PSMA-1007 et de 57 % pour la fluorocholine (¹⁸F), la différence étant statistiquement significative (odds ratio 2,61 ; 95% intervalle de confiance 1,97-3,45 ; p<0,0001). Les taux de détection stratifiés selon la concentration sérique de PSA sont également présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Taux de détection des lésions du cancer de la prostate, lecture en insu avec le cSOR comme référence, niveau patient

	N	[¹⁸ F]PSMA-1007	Fluorocholine (¹⁸ F)	Odds Ratio [¹⁸ F]PSMA-1007/Fluorocholine (¹⁸ F) (95 % IC)
Taux de détection total	179	77,0 %	56,5 %	2,61 (1,97-3,45)
PSA < 0,5 ng/mL	43	56,6 %	38,8 %	2,10 (1,13-3,89)
0.5 ≤ PSA < 1,0 ng/mL	25	82,7 %	42,7 %	6,88 (3,35-14,13)
1.0 ≤ PSA < 2,0 ng/mL	33	80,8 %	49,5%	4,31 (2,26-8,24)
PSA ≥ 2,0 ng/mL	78	84,6 %	73,5 %	2,01 (1,27-3,19)

Dans l'analyse basée sur les régions du corps, il y avait 78 régions chez 72 patients présentant des cSOR-lésions confirmées de cancer de la prostate. Les régions les plus fréquemment affectées étaient le bassin (n=59, y compris la loge de la prostate, les ganglions lymphatiques pelviens et le squelette pelvien), suivi de la colonne vertébrale (n=6). Les autres régions ont été affectées chez 0-3 patients chacune (tableau 3).

Tableau 3: Taux de détection des lésions du cancer de la prostate, lecture insu avec le cSOR comme référence, au niveau régions du corps.

	N	[¹⁸ F]PSMA-1007	Fluorocholine (¹⁸ F)	Odds Ratio [¹⁸ F]PSMA-1007/Fluorocholine (¹⁸ F) (95% IC)
Taux de détection toutes régions	78	77,8 %	59,0 %	2,43 (1,48-4,00)
Bassin	59	82,5 %	59,3 %	
Colonne vertébrale	6	77,8 %	61,1 %	

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le [¹⁸F]PSMA-1007 est distribué immédiatement après l'administration par voie intraveineuse. Chez les sujets sains, le compartiment sanguin contenait en moyenne 76 %, 22 %, 12 % et 8 % de l'activité injectée à 2 minutes, 1 heure, 2 heures et 3 heures après l'injection.

Fixation aux organes

[¹⁸F]PSMA-1007 est fixé préférentiellement par les cellules cancéreuses de la prostate par rapport aux tissus normaux environnants. Une heure après l'injection, les lésions cancéreuses sont mises en évidence et leur fixation augmente jusqu'à 3 heures après l'injection. La médiane du SUVmax dans les lésions du cancer de la prostate chez les patients présentant une récurrence biologique est comprise entre 4 et 40 environ.

La plus forte fixation du [¹⁸F]PSMA-1007 dans les organes non ciblés a été rapportée pour les reins, les glandes salivaires, les glandes lacrymales, le foie, la rate, la vésicule biliaire et le pancréas jusqu'à 3 h après l'injection (médiane SUVmean d'environ 5-30). L'activité dans le cerveau est négligeable.

Elimination

La principale voie d'élimination est la voie hépatobiliaire.

Dans l'étude de Giesel et col. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017; 44(4):678-688), chez 3 volontaires sains, l'élimination par voie urinaire a été minime et en moyenne 2,4 % de la radioactivité administrée ont été éliminés durant les 6 heures après l'injection.

Des études sur le métabolisme de [¹⁸F]PSMA-1007 n'ont pas été réalisées.

Demi-vie

La demi-vie effective dépend principalement de la courte demi-vie physique du fluor (¹⁸F), qui est d'environ 110 minutes, plutôt que de la demi-vie biologique de la molécule porteuse.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique
Phosphate monopotassique
Chlorure de sodium
Chlorure de potassium
Ascorbate sodique
Éthanol anhydre
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3 Durée de conservation

12 heures à compter de la date et heure de calibration (HCA).

Radelumin 2000 MBq/mL doit être utilisé au plus tôt 2 heures après l'HCA.

Après le premier prélèvement

La stabilité chimique et physique après le premier prélèvement a été démontrée pour la solution injectable Radelumin 2000 MBq/mL pendant 12 heures à partir de l'heure de calibration

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture/de retrait/dilution de la dose exclut le risque de contamination microbiologique. S'il n'est

pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après le premier prélèvement, utiliser avant l'heure de péremption.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Le stockage des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Radelumin est fourni dans des flacons de 10 mL, 15 mL ou 20 mL en verre transparent, type I, fermés par un bouchon en caoutchouc adapté à des perforations multiples et scellés par un opercule.

Présentations:

1 flacon de 10 mL multidose contient de 0,3 mL à 10 mL, soit de 600 MBq à 20000 MBq de la date et heure de calibration (HCA).

1 flacon de 15 mL multidose contient de 0,3 mL à 15 mL, soit de 600 MBq à 30000 MBq de la date et heure de calibration (HCA).

1 flacon de 20 mL multidose contient de 0,3 mL à 20 mL, soit de 600 MBq à 40000 MBq de la date et heure de calibration (HCA).

Flacon multidose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

La réception, l'utilisation et l'administration des radiopharmaceutiques ne peuvent être effectuées que par des personnes autorisées dans des locaux spécialement équipés et habilités. La réception, le stockage, l'utilisation, le transfert et l'élimination sont soumis à la réglementation en vigueur et/ou aux autorisations appropriées de l'organisme officiel compétent.

La préparation d'un médicament radiopharmaceutique doit tenir compte des principes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Pour les instructions d'utilisation du médicament, voir la section 12.

Si, à un moment quelconque de la préparation de ce médicament, l'intégrité du flacon est compromise, il ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de façon à minimiser le risque de contamination de ce médicament et la radioexposition des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissures, etc. Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ABX advanced biochemical compounds Biomedizinische Forschungsreagenzien GmbH
Heinrich-Glaeser-Str. 10-14
01454 Radeberg
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

10 ml: BE661419
15 ml: BE661420
20 ml: BE661421

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03/05/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d' autorisation : 03/2023

11. DOSIMETRIE

Les doses de rayonnement absorbées estimées pour les patients adultes après injection intraveineuse de [¹⁸F]PSMA-1007 sont indiquées dans le tableau 4. Les valeurs ont été calculées à partir des données de distribution chez les humains à l'aide du logiciel OLINDA/EXM (Organ Level Dose Assessment/Exponential Modeling) version 2.1. La dose efficace a été calculée selon les facteurs de pondération des organes définis dans la publication 103 de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR-103).

Tableau 4: Doses estimées de radiation absorbées pour les patients atteints d'un cancer de la prostate recevant [¹⁸F]PSMA-1007

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)
Cerveau	0,0030
Yeux	0,0072
Testicules	0,0074
Cellules ostéogéniques	0,0101
Muscles	0,0103
Ensemble du corps	0,0103
Thymus	0,0106
Moelle osseuse rouge	0,0121
Rectum	0,0145
Poumons	0,0147
Thyroïde	0,0151
Estomac	0,0170
Côlon supérieur	0,0176
Œsophage	0,0187
Paroi de la vessie	0,0212
Côlon inférieur	0,0239

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)
Paroi cardiaque	0,0259
Intestin grêle	0,0334
Surrénales	0,0349
Glandes salivaires	0,0642
Pancréas	0,0677
Rate	0,0851
Foie	0,0883
Reins	0,1030
Paroi de la vésicule biliaire	0,1400
Dose efficace	
Dose efficace (mSv/MBq) (CIPR-103)	0,0191

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 280 MBq (à un adulte de masse corporelle 70 kg) est d'environ 5,3 mSv.

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité maximale recommandée de 450 MBq est d'environ 8,6 mSv.

Pour une activité de 280 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques la vésicule biliaire, les reins et le foie sont respectivement de 39 mGy, 29 mGy, et de 25 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Le prélèvement du volume adéquat de solution doit être effectué dans des conditions d'asepsie. Le flacon ne doit pas être ouvert. Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée à travers le septum à l'aide d'une seringue stérile à usage unique munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique ou à l'aide d'un système de préparation automatisé agréé.

Si l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Radelumin peut être dilué avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) immédiatement avant l'utilisation.

Contrôle qualité

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides et exemptes de particules peuvent être utilisées.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Radelumin 2000 MBq/mL oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 2.000 MBq [¹⁸F]PSMA-1007 op de activiteitsreferentietijd (ART).

Eén injectieflacon van 10 ml bevat 0,3 tot 10 ml oplossing, overeenkomend met 600-20.000 MBq op de activiteitsreferentietijd (ART).

Eén injectieflacon van 15 ml bevat 0,3 tot 15 ml oplossing, overeenkomend met 600-30.000 MBq op de activiteitsreferentietijd (ART).

Eén injectieflacon van 20 ml bevat 0,3 tot 20 ml oplossing, overeenkomend met 600-40.000 MBq op de activiteitsreferentietijd (ART).

Fluor (¹⁸F) vervalt tot stabiele zuurstof (¹⁸O) met een halfwaardetijd van 110 minuten door vrijgave van positronstraling met een maximale energie van 634 keV, gevolgd door positronannihilatiestraling van 511 keV.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml oplossing bevat tot 5 mg natrium, tot 0,1 mg kalium en tot 80 mg ethanol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze of lichtgele oplossing zonder zichtbare deeltjes, met een pH-waarde tussen 4,5 en 8,5.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Radelumin is geïndiceerd voor de detectie van prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve laesies met positronemissietomografie (PET) bij volwassenen met prostaatkanker (PCa) in de volgende klinische settings:

- primaire stadiëring van patiënten met hoog-risico-PCa voorafgaand aan primaire curatieve therapie;
- vermoedelijk recidief van PCa bij patiënten met toenemende serumwaarden van prostaatspecifiek antigeen (PSA) na primaire curatieve therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Radelumin dient te worden toegediend door bevoegde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en alleen in een daarvoor ingerichte nucleaire medische ruimte.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen activiteit van [¹⁸F]PSMA-1007 voor een volwassene is 3,6-4,4 MBq/kg lichaamsgewicht (d.w.z. 252-308 MBq voor een patiënt van 70 kg), naargelang van het gebruikte cameratype en de acquisitiemodus.

De maximale geïnjecteerde activiteit mag niet hoger dan 450 MBq zijn.

Het maximale volume aan oplossing voor injectie mag niet groter dan 10 ml zijn.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Nierfunctiestoornis

Radelumin is niet onderzocht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Radelumin is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van [¹⁸F]PSMA-1007 bij pediatrische patiënten.

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

De activiteit van [¹⁸F]PSMA-1007 moet direct voorafgaand aan de injectie met een activimeter worden gemeten.

Het aanbevolen maximale injectievolume van Radelumin is 10 ml.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Beeldacquisitie

De patiënt moet in rugligging worden geplaatst met de armen boven het hoofd, indien mogelijk. Er moet een CT- of MRI-scan worden uitgevoerd voor attenuatiecorrectie en anatomische correlatie. De PET-scan moet 90 minuten tot 120 minuten na voltooiing van de injectie worden gestart. Het is aanbevolen de beeldacquisitie te starten vanaf het midden van de dij en vervolgens op te schuiven naar de top van de schedel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

Tot op heden zijn er geen uitkomstgegevens om de verdere behandeling van patiënten met een hoog

risico op ziekte te adviseren wanneer PSMA PET/CT wordt gebruikt voor primaire stadiëring.

Interpretatie van [¹⁸F]PSMA-1007-beelden

[¹⁸F]PSMA-1007-beelden dienen te worden geïnterpreteerd door passend opgeleide nucleair geneeskundig specialisten die opgeleid zijn voor [¹⁸F]PSMA-1007-PET.

PET-beelden met [¹⁸F]PSMA-1007 moeten visueel worden geïnterpreteerd. Het vermoeden van kankerweefsel in locaties die typisch zijn voor recidief van prostaatkanker is gebaseerd op de opname van [¹⁸F]PSMA-1007 op deze locaties in vergelijking met de achtergrond en vergelijkende evaluatie van informatie van overeenkomstige CT en/of MRI. Typische patronen van bekende fysiologische opname van PSMA-gerichte tracers dienen in aanmerking te worden genomen.

De detectie van recidief van prostaatkanker in de prostaat/het prostaatbed, regionale lymfeklieren, niet-regionale lymfeklieren, bot, weke delen en viscerale organen met behulp van [¹⁸F]PSMA-1007 is gerapporteerd.

De impact van kwantitatieve/semikwantitatieve meting van opname van [¹⁸F]PSMA-1007 als hulpmiddel bij de interpretatie van beelden is niet beoordeeld.

Fouten bij de interpretatie van beelden kunnen bij PET met [¹⁸F]PSMA-1007 optreden.

De opname van [¹⁸F]PSMA-1007 is niet specifiek voor prostaatkanker en kan voorkomen in normale weefsels (zie rubriek 5.2), bij andere typen van kanker en niet-maligne processen, wat mogelijk kan leiden tot fout-positieve bevindingen. Matige tot hoge fysiologische PSMA-opname wordt waargenomen in de nieren, traanklieren, lever, speekselklieren, galblaas, milt en alvleesklier. Fout-positieve bevindingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, andere soorten kanker (bijv. niercelcarcinoom, hepatocellulair carcinoom, borstkanker), goedaardige botziekten (bijv. de ziekte van Paget), ontstekingsprocessen in geactiveerde lymfeklieren, goedaardige schildklierziekten, leverontsteking, prostatitis, goedaardige prostaathyperplasie, gliomen en herstellende ribfracturen. Ganglia kunnen lymfeklieren nabootsen. In sommige gevallen met [¹⁸F]PSMA-1007 is focale niet-specifieke opname in bot gemeld zonder morfologisch correlaat op CT, voornamelijk in de ribben. De ziektegeschiedenis van de patiënt, andere laboratoriumresultaten en controle op CT-correlaten dienen in gevallen van niet-specifieke opname in bot zorgvuldig in overweging te worden genomen om de aanwezigheid van mogelijke botmetastasen te evalueren.

De diagnostische prestatie van [¹⁸F]PSMA-1007 kan worden beïnvloed door serum-PSA-waarden, behandelingen die gericht zijn op de androgeenreceptor, ziektestadium en grootte van kwaadaardige lymfeklieren (zie rubriek 5.1). Laesies kleiner dan 4 mm kunnen vanwege de beperkte ruimtelijke resolutie van PET/CT over het hoofd worden gezien.

Verder onderzoek, dat histopathologische evaluatie van de vermoedelijke laesies kan omvatten, dient waar van toepassing te worden overwogen.

Na de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen dient gedurende de eerste 12 uur na de injectie te worden beperkt.

Bijzondere waarschuwingen

Dit geneesmiddel bevat tot 50 mg natrium per geïnjecteerde activiteit (10 ml), overeenkomend met 2,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene. Bij patiënten met een natriumarm dieet moet men hiermee rekening houden.

Dit middel bevat tot 1 mg kalium per geïnjecteerde activiteit (10 ml), wat minder is dan 1 mmol per dosis, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat tot 800 mg ethanol per geïnjecteerde activiteit (8% gew./vol.). De hoeveelheid per 10 ml van dit middel komt overeen met minder dan 20 ml bier of 8 ml wijn. Bij patiënten met een bekende alcoholafhankelijkheid moet men hiermee rekening houden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en borstvoeding

Radelumin is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Radelumin bevat een zeer kleine hoeveelheid alcohol die bij sommige gevoelige personen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, kan verminderen.

4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van [¹⁸F]PSMA-1007 werd geëvalueerd bij 191 patiënten met vermoede biochemisch recidiverende prostaatcancer (ABX-CT-301-onderzoek) en bij meer dan 1.000 in de literatuur gepubliceerde patiënten.

Er zijn tot nu toe geen bijwerkingen gemeld.

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met inductie van kanker en mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis 8,6 mSv is wanneer de maximale aanbevolen dosis van 450 MBq [¹⁸F]PSMA-1007 wordt toegediend, is er naar verwachting een kleine kans dat deze bijwerkingen zullen optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	----------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

In het geval van overdosering van straling met [¹⁸F]PSMA-1007 dient de nucleair geneeskundig specialist die het onderzoek uitvoert de nodige maatregelen te nemen om te zorgen dat de blootstelling van de patiënt aan straling op een waarde wordt gehouden die in het algemeen aanvaard is voor diagnostische nucleair geneeskundige of radiologische onderzoeken. Deze maatregelen zullen per patiënt verschillend zijn, afhankelijk van de klinische toestand en de mate van overdosering, en kan beperkt zijn tot eenvoudige bewaking. Het kan nuttig zijn om de effectieve dosis die werd toegediend te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie, ATC-code: V09IX17

Werkingsmechanisme

[¹⁸F]PSMA-1007 is een synthetisch peptidomimeticum dat het prostaatspecifieke membraanantigeen- (PSMA-)farmacofoor Glu-NH-CO-NH-Lys bevat. Het bindt met hoge affiniteit aan het enzymatisch centrum van PSMA, dat in de meeste prostaatkankercellen tot overexpressie wordt gebracht, en wordt na binding geïnternaliseerd. Vanwege het internaliseren vindt versterkte accumulatie van [¹⁸F]PSMA-1007 in prostaatkankercellen plaats.

Farmacodynamische effecten

In de molaire concentraties die overeenkomen met de aanbevolen activiteiten lijkt [¹⁸F]PSMA-1007 geen farmacodynamische activiteit te hebben.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Primaire stadiëring

In het prospectieve onderzoek door Hermsen et al. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(11): 3929-3937) werden 99 volwassen mannelijke patiënten (gemiddelde leeftijd 68,1 ± 6,6 jaar) met door middel van biopsie aangetoonde PCa als ziekte met een gemiddeld (35/99) en hoog risico (64/99), geïndiceerd voor uitgebreide bekkenlymfeklierdissectie (ePLND), blootgesteld aan [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT. PET/CT-scans werden geëvalueerd door twee onafhankelijke beoordelaars en ePLND diende als de histopathologische referentiestandaard. De op de patiënt gebaseerde gevoeligheid, specificiteit, positieve voorspellende waarde (PPV) en negatieve voorspellende waarde (NPV) van [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT-beeldvorming voor de detectie van lymfekliermetastase worden weergegeven in tabel 1. Lymfeklieren die niet met PET/CT werden gedetecteerd, maar waarin PCa was binnengedrongen, hadden een gemiddelde diameter van 3,5 mm (95% BI 3,0-4,1 mm).

In het retrospectieve onderzoek door Sprute et al. (J Nucl Med. 2021; 62(2):208-213) werden 96 volwassen mannelijke patiënten (gemiddelde leeftijd 69,5 jaar) blootgesteld aan [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT voor stadiëring (87/96) of recidief (9/96), gevolgd door ePLND of sparende lymfadenectomie. PET/CT-beeldanalyse en de histopathologische correlatie ertussen werden geëvalueerd door elk individueel centrum en in geval van een verschil in inzicht werd een consensus-aflazing gedaan door twee nucleair geneeskundigen van het universitair ziekenhuis van Heidelberg. Subgroepanalyses werden uitgevoerd voor verschillende lymfekliergrootten (alle grootten, lymfeklieren > 3 mm). De op de patiënt gebaseerde gevoeligheid, specificiteit, PPV en NPV van [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT-beeldvorming worden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: diagnostische prestatie van [¹⁸F]PSMA-1007-PET/CT voor detectie van lymfekliermetastase bij primaire stadiëring bij patiënten met door biopsie aangetoonde prostaatkanker

	Op de patiënt gebaseerd N=99 (Hermsen et al.)	Op laesie gebaseerd N=1.746 verwijderde lymfeklieren (Sprute et al.)	Op laesie gebaseerd (lymfeklieren >3 mm) N=1.746 verwijderde lymfeklieren (Sprute et al.)	Op de patiënt gebaseerd N=96 (Sprute et al.)	Op de patiënt gebaseerd (lymfeklieren >3 mm) N=96 (Sprute et al.)
Gevoeligheid (95% BI)	53,3% (34,4-71,7%)	71,2%	81,7%	50,0%	64,3%
Specificiteit (95% BI)	89,9% (80,2-95,8%)	99,5%	99,6%	89,7%	91,2%
PPV (95% BI)	69,6% (51,2-83,3%)	91,3%	92,4%	66,7%	75,0%
NPV (95% BI)	81,6% (75,0-86,8%)	97,9%	98,9%	81,3%	86,1%

Vermoedelijk PCa-recidief

De voornaamste werkzaamheidsgegevens zijn verkregen bij 190 patiënten die geëvalueerd werden in het gerandomiseerde, open-label cross-overonderzoek ABX-CT-301 in zes verschillende centra in Frankrijk. Patiënten waren volwassen en oudere mannen (gemiddelde leeftijd 68,7 jaar, spreiding 49-84) die zich presenteerden met vermoedelijk recidief van prostaatkanker op basis van verhoogde

serum-PSA-spiegels na aanvankelijke curatieve behandeling voor gelokaliseerde prostaatkanker (voornaamste curatieve behandelingen waren prostatectomie met dissectie van bekkenlymfeklieren (48,7%), prostatectomie (32,8%) en bestraling (inclusief bestraling met externe bundel en brachytherapie) met of zonder hormoontherapie (16,4%)). Het onderzoek was een actief vergelijkingsonderzoek: PET/CT met [¹⁸F]PSMA-1007 werd vergeleken met PET/CT met fluorcholine (¹⁸F).

PET/CT-beelden die bij elke patiënt met de twee radiofarmaca waren verkregen, werden geïnterpreteerd door drie onafhankelijke geblindeerde aflezers, en de waargenomen resultaten werden vergeleken met een 'composite standard of truth' (cSOT), waarbij de omvang van de ziekte werd bepaald door een panel van experts die voor beide PET/CT-scans geblindeerd waren.

De diagnostische prestatie van PET/CT met [¹⁸F]PSMA-1007 en fluorcholine (¹⁸F) werd gekarakteriseerd als detectiepercentage (overeenstemming van de positieve afleesresultaten met de cSOT) en staat weergegeven in tabel 2. Het gemiddelde detectiepercentage voor alle aflezers was 77% voor [¹⁸F]PSMA-1007 en 57% voor fluorcholine (¹⁸F) en het verschil was statistisch significant (odds ratio 2,61; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,97-3,45); p < 0,0001). Detectiepercentages gestratificeerd naar serum-PSA-spiegels worden ook in tabel 2 weergegeven.

Tabel 2: detectiepercentage van prostaatkankerlaesies, geblindeerde aflezing met cSOT als referentie, patiëntniveau

	N	[¹⁸ F]PSMA-1007	Fluorcholine (¹⁸ F)	Odds ratio [¹⁸ F]PSMA-1007/fluorcholine (¹⁸ F) (95% BI)
Detectiepercentage totaal	179	77,0%	56,5%	2,61 (1,97-3,45)
Detectiepercentage naar serum-PSA-spiegel				
PSA < 0,5 ng/ml	43	56,6%	38,8%	2,10 (1,13-3,89)
0,5 ≤ PSA < 1,0 ng/ml	25	82,7%	42,7%	6,88 (3,35-14,13)
1,0 ≤ PSA < 2,0 ng/ml	33	80,8%	49,5%	4,31 (2,26-8,24)
PSA ≥ 2,0 ng/ml	78	84,6%	73,5%	2,01 (1,27-3,19)

In de analyse op basis van gebied waren er 78 gebieden bij 72 patiënten met cSOT-bevestigde prostaatkankerlaesies. De vaakst getroffen gebieden waren bekken (n = 59, inclusief prostaatkapsel, bekkenlymfeklieren en bekkenskelet), gevolgd door ruggengraat (n = 6). Andere gebieden waren getroffen bij elk 0-3 patiënten (tabel 3).

Tabel 3: detectiepercentage van prostaatkankerlaesies, geblindeerde aflezing met cSOT als referentie, gebiedsniveau

	N	[¹⁸ F]PSMA-1007	Fluorcholine (¹⁸ F)	Odds ratio [¹⁸ F]PSMA-1007/fluorcholine (¹⁸ F) (95% BI)
Detectiepercentage alle gebieden	78	77,8%	59,0%	2,43 (1,48-4,00)
Bekken	59	82,5%	59,3%	
Ruggengraat	6	77,8%	61,1%	

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

[¹⁸F]PSMA-1007 distribueert zich onmiddellijk na toediening via de bloedsomloop. Bij gezonde proefpersonen bevatte het bloed gemiddelden van 76, 22, 12 en 8% van de geïnjecteerde activiteit na respectievelijk 2 minuten, 1 uur, 2 uur en 3 uur na injectie.

Opname door organen

[¹⁸F]PSMA-1007 wordt bij voorkeur opgenomen in prostaatkankercellen vergeleken met omringende normale weefsels. Eén uur na injectie worden tumorlaesies zichtbaar en neemt de opname tot 3 uur na injectie toe. De mediane SUV_{max} in prostaatkankercellen bij patiënten met biochemisch recidief werd gerapporteerd als tussen ongeveer 4 en 40.

De hoogste opname van [¹⁸F]PSMA-1007 in niet-doelcellen werd gerapporteerd voor nieren, speekselklieren, traanklieren, lever, milt, galblaas en alvleesklier tot 3 u na injectie (mediane SUV_{mean} ongeveer 5-30). De activiteit in de hersenen is verwaarloosbaar.

Eliminatie

De eliminatie gebeurt voornamelijk via de hepatobiliaire route.

In het onderzoek van Giesel et al. (Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017; 44(4):678-688) bij 3 gezonde vrijwilligers was de eliminatie via de urine minimaal en werd gemiddeld 2,4% van de toegediende radioactiviteit gedurende de 6 uur na injectie geëlimineerd.

Er is geen onderzoek gedaan naar het metabolisme van [¹⁸F]PSMA-1007.

Halfwaardetijd

De effectieve halfwaardetijd hangt meer af van de korte fysische halfwaardetijd van fluor (¹⁸F), die ongeveer 110 minuten is, dan de biologische halfwaardetijd van het dragermolecuul.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit niet-klinische gegevens van conventioneel toxiciteitsonderzoek met enkelvoudige doses, veiligheidsfarmacologisch onderzoek en genotoxiciteitsonderzoek is geen bijzonder risico voor mensen gebleken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaat
Kaliumdiwaterstoffosfaat
Natriumchloride
Kaliumchloride
Natriumascorbaat
Ethanol, watervrij
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

12 uur vanaf activiteitsreferentietijd (ART).

Radelumin 2000 MBq/mL dient op zijn vroegst 2 uur na de ART te worden gebruikt.

Na eerste keer opzuigen

De chemische en fysische stabiliteit na de eerste keer opzuigen is aangetoond voor Radelumin 2000 MBq/mL oplossing voor injectie voor 12 uur na de activiteitsreferentietijd.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen/dosis opzuigen/verdunding het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet

onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Na de eerste keer opzuigen gebruiken vóór de uiterste gebruikstijd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Radelumin wordt geleverd in 10 ml, 15 ml of 20 ml heldere glazen injectieflacons van type 1 met rubberen stop die geschikt zijn voor meerdere keren doorboren, en afgesloten met een dop.

Presentaties:

Eén injectieflacon van 10 ml voor meervoudige dosering bevat 0,3 tot 10 ml oplossing, overeenkomend met 600-20.000 MBq op de activiteitsreferentietijd (ART).

Eén injectieflacon van 15 ml voor meervoudige dosering bevat 0,3 tot 15 ml oplossing, overeenkomend met 600-30.000 MBq op de activiteitsreferentietijd (ART).

Eén injectieflacon van 20 ml voor meervoudige dosering bevat 0,3 tot 20 ml oplossing, overeenkomend met 600-40.000 MBq op de activiteitsreferentietijd (ART).

Injectieflacon voor meervoudige dosering.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, de verplaatsing en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaca moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 12.

De injectieflacon mag niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van het geneesmiddel beschadigd raakt.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van de operators tot een minimum wordt beperkt. Effectieve afscherming is verplicht.

De toediening van radiofarmaca creëert een risico voor andere personen door externe straling of verontreiniging via urine, braken enz. Daarom moeten voorzorgsmaatregelen voor stralingsbescherming in overeenstemming met nationale voorschriften worden genomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ABX advanced biochemical compounds Biomedizinische Forschungsreagenzien GmbH
Heinrich-Glaeser-Str. 10-14
01454 Radeberg
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

10 ml: BE661419
15 ml: BE661420
20 ml: BE661421

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/05/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 03/2023

11. DOSIMETRIE

De geschatte geabsorbeerde stralingsdoses voor volwassen patiënten na intraveneuze injectie van [¹⁸F]PSMA-1007 staan weergegeven in tabel 4. Waarden werden berekend uit distributiegegevens bij mensen met gebruik van OLINDA/EXM- (Organ Level Dose Assessment/Exponential Modeling) software versie 2.1. De effectieve dosis werd berekend volgens de orgaanwegingsfactoren gedefinieerd in publicatie 103 van de International Commission on Radiological Protection (ICRP-103).

Tabel 4: Geschatte geabsorbeerde stralingsdoses voor prostaatkankerpatiënten die [¹⁸F]PSMA-1007 kregen

Orgaan	Dosis geabsorbeerd per toegediende activiteit (mGy/MBq)
Hersenen	0,0030
Ogen	0,0072
Testikels	0,0074
Osteogene cellen	0,0101
Spier	0,0103
Totaal lichaam	0,0103
Thymus	0,0106
Rood beenmerg	0,0121
Rectum	0,0145
Longen	0,0147
Schildklier	0,0151
Buik	0,0170
Bovenste deel van het colon	0,0176
Slokdarm	0,0187
Urineblaaswand	0,0212
Onderste deel van het colon	0,0239

Orgaan	Dosis geabsorbeerd per toegediende activiteit (mGy/MBq)
Hartwand	0,0259
Dunne darm	0,0334
Bijnieren	0,0349
Speekselklieren	0,0642
Alvleesklier	0,0677
Milt	0,0851
Lever	0,0883
Nieren	0,1030
Galblaaswand	0,1400
Effectieve dosis	
Effectieve dosis (mSv/MBq) (ICRP103)	0,0191

De effectieve dosis die voortkomt uit toediening van de aanbevolen activiteit van 280 MBq (voor een volwassene met een lichaamsgewicht van 70 kg) is ongeveer 5,3 mSv.

De effectieve dosis die voortkomt uit toediening van de maximale aanbevolen activiteit van 450 MBq is ongeveer 8,6 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 280 MBq zijn de typische stralingsdoses voor de kritieke organen galblaas, nieren en lever respectievelijk ongeveer 39 mGy, 29 mGy en 25 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Het opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te worden gedaan. De injectieflacons mogen niet vóór desinfectie van de stop worden geopend, de oplossing dient via de stop te worden opgezogen met gebruik van een injectiespuit voor een enkelvoudige dosis, voorzien van een geschikte afscherming en een steriele wegwerpnaald of met gebruik van een goedgekeurd geautomatiseerd toedieningssysteem.

Het product mag niet worden gebruikt als de injectieflacon beschadigd is.

Radelumin kan onmiddellijk vóór gebruik worden verdund met steriele natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0,9%).

Kwaliteitscontrole

De oplossing moet voorafgaand aan toediening geïnspecteerd worden. Alleen heldere oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.