

1. LEGEMIDLETS NAVN

Illuccix 25 mikrogram preparasjonssett til radioaktive legemidler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 25 mikrogram gozetotid (som trifluoracetatsalt).

Radionukliden er ikke en del av settet.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hetteglasset med væske inneholder 42 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til radioaktive legemidler som inneholder:

- Ett hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: Hetteglasset inneholder et hvitt lyofilisert pulver.
- Ett hetteglass med væske: Hetteglasset inneholder en klar, fargeløs oppløsning.
- Ett tomt hetteglass: Hetteglasset er sterilt, vakuumsforseglet og brukes til radiomerking av settet.

For radiomerking med gallium (^{68}Ga)-kloridløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Illuccix, etter radiomerking med gallium-68, er indikert for deteksjon av prostataspesifikt membranantigen (PSMA)-positive lesjoner med positronemisjonstomografi (PET) hos voksne med prostatakreft (PCa) i følgende kliniske miljøer:

- Primær vurdering av pasienter med høyrisiko PCa før primær kurativ behandling.
- Mistenkt tilbakevendende PCa hos pasienter med økende nivåer av serum prostataspesifikt antigen (PSA) etter primær kurativ behandling.
- Identifisering av pasienter med PSMA-positiv progressiv metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) som PSMA-måltrettet behandling er indisert for (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal kun administreres av opplært helsepersonell med teknisk ekspertise i bruk og håndtering av nukleærmedisinske avbildningsmidler og kun i et utpekt nukleærmedisinsk anlegg. PET/CT-bilder skal kun tolkes av lesere som er opplært i tolkningen av PET/CT-bilder med gallium (^{68}Ga) (se pkt. 4.4).

Dosering

Voksne

Anbefalt injisert aktivitet er 1,8–2,2 MBq per kilogram kroppsvekt (tilsvarende 126 til 154 MBq for en voksen som veier 70 kg) med en minimumsdose på 111 MBq opptil en maksimal dose på 259 MBq.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen data med gallium (^{68}Ga) gozetotid hos pasienter med moderat til alvorlig/sluttstadium nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering anses nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Illucix i den pediatriske populasjonen.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er for intravenøs og flerdosebruk. Det skal rekonstitueres og radiomerkes før det administreres til pasienten.

Etter rekonstituering og radiomerking skal gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning administreres som en langsom enkel intravenøs bolus etterfulgt av en intravenøs skylling med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre full dosetilførsel. Lokal ekstravasasjon som resulterer i utilsiktet strålingseksposering for pasienten og bildeartefakter skal unngås. Administreringshastigheten avhenger av den venøse toleransen til lav pH-løsning, som hovedsakelig er avhengig av blodstrømmen i venen som brukes til injeksjonen.

Radioaktiviteten til gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning i sprøyten skal måles med en dosekalibrator umiddelbart før og etter administrering til pasienten. Dosekalibreringen må kalibreres og overholde internasjonale standarder.

For klargjøring av pasienten, se pkt. 4.4.

For instruksjoner om rekonstituering og radiomerking av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Bildetaking

Pasienten skal plasseres i ryggleie med armene over hodet når det er mulig. En lavdose computertomografi (CT) eller magnetresonanstomografi (MR)-skanning skal tas for attenuasjonskorrigering og anatomisk korrelasjon. PET-skanning skal begynne 60 min etter intravenøs administrering av gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning, med et akseptabelt område på 50 til 100 min.

Intervallet mellom intravenøs administrering av gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning, og avbildning skal registreres. PET må inkludere en helkroppssinnhenting fra midt på låret til toppunktet for å utnytte den reduserte gallium (^{68}Ga) gozetotide ligandaktiviteten i urinblæren etter tømning før skanning.

Innhenting skal fortsette fra den nedre enden av det aksiale synsfeltet kranialt, i en tredimensjonal (3D) modus med en innhentingstid på vanligvis 2–4 min per sengeposisjon. Generelt skal PET-dekningen være identisk med det anatomiske CT-skanningsområdet. Typisk er den totale skannetiden mellom 20–30 minutter.

Bilderekonstruksjon

Bildetaking skal utføres i 3D-innhentingsmodus med passende datakorrigeringer. CT- eller MR-skanning kan brukes for attenuasjonskorrigering. PET-rekonstruksjon skal utføres med og uten attenuasjonskorrigering for å identifisere potensielle artefakter forårsaket av korreksjonsalgoritmen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor noen av bestanddelene i den merkede radioaktive legemiddelløsningen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Mulighet for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Hvis det oppstår overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner, må administreringen av legemidlet avbrytes umiddelbart og intravenøs behandling initieres, om nødvendig. For å muliggjøre umiddelbar handling i nødstilfeller, må de nødvendige legemidlene og utstyret, som endotrakealtube og ventilator, være umiddelbart tilgjengelig.

Individuell fordel/risikobegrunnelse

For hver pasient må strålingseksponeringen være forsvarlig med den sannsynlige fordel. Aktiviteten som administreres skal i hvert tilfelle være så lav som rimelig oppnåelig for å oppnå den nødvendige diagnostiske informasjonen.

Til dags dato finnes det ingen resultatdata for å informere påfølgende behandling av pasienter med høyrisikosykdom når PSMA PET/CT brukes for primærstadielinndeling.

Erfaring med bruk av gallium (^{68}Ga) gozetotid PET for utvelgelse av pasienter for PSMA-basert behandling er begrenset til pasienter med progressiv metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC) som har blitt behandlet med androgenreseptor (AR) signalveihemming og taksanbasert kjemoterapi, og for valg av pasienter for behandling med lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan. Fordelsrisikoforhold er kanskje ikke generaliserbart for andre typer PSMA-basert behandling og pasienter med mCRPC med ulike tidligere behandlinger.

Strålingsrisiko

Gallium (^{68}Ga) gozetotid bidrar til pasientens samlede langsiktige kumulative strålingseksponering, som er forbundet med økt risiko for kreft. Sikker håndtering, rekonstituering og radiomerking skal sikres for å beskytte pasienter og helsepersonell mot utilsiktet strålingseksponering (se pkt. 6.6 og 12).

Nedsatt nyrefunksjon

Nøye vurdering av nytte/risiko-forholdet hos pasienter med moderat til alvorlig/sluttstadium av nedsatt nyrefunksjon er nødvendig siden det ikke finnes data (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

For informasjon om bruk i den pediatriske populasjonen, se pkt. 4.2.

Klargjøring av pasienten

For å oppnå bilder av beste kvalitet og for å redusere strålingseksponeringen, bør pasienter oppfordres til å drikke tilstrekkelige mengder (med f.eks. oralt inntak av 500 ml vann 2 timer før innhenting), og tømme blæren før og etter PET-undersøkelsen.

Tolkning av gallium (^{68}Ga) gozetotide PET-bilder

PET-bilder med gallium (^{68}Ga) gozetotid skal tolkes av visuell vurdering. Mistanke om ondartede lesjoner er basert på gallium (^{68}Ga) gozetotid-opptak sammenlignet med vevsbakgrunn.

Gallium (^{68}Ga) gozetotid-opptak er ikke spesifikt for prostatakreft og kan forekomme i normalt vev (se pkt. 5.2), andre typer kreft og ikke-maligne prosesser, som potensielt kan føre til falske positive funn. Moderat til høyt fysiologisk PSMA-opptak er notert i nyrene, lakrimalkjertlene, leveren, spyttkjertlene og urinblæreveggen. Falske positive funn inkluderer, men er ikke begrenset til, nyrecellekarsinom, hepatocellulært karsinom, brystkreft, lungekreft, godartede beinsykdommer (f.eks. Pagets sykdom), pulmonell sarkoidose/granulomatose, gliomer, meningiomer, paragangliomer og neurofibromer. Ganglia kan etterligne lymfeknuter.

Den diagnostiske ytelsen til gallium (^{68}Ga) gozetotide kan påvirkes av serum PSA-nivåer, androgen-reseptor-mårettede behandlinger, sykdomsstadium og størrelse på maligne lymfeknuter (se pkt. 5.1).

Gallium (^{68}Ga) PET-bilder av gozetotid skal kun tolkes av lesere som har fått riktig opplæring i tolkningen av PET-bilder med gallium (^{68}Ga)-gozetotid. Funn på gallium (^{68}Ga) gozetotid PET-bilder skal alltid tolkes i sammenheng med og bekreftes med andre diagnostiske metoder (inkludert histopatologi) før påfølgende endring i pasientadministrasjon startes.

Hvis innhentet, skal ikke kontrastforsterket CT brukes til dempningskorrigering, siden jodinnholdet kan indusere feil dempningskorrigering.

Etter prosedyren

Nær kontakt med spedbarn og gravide kvinner bør begrenses i løpet av de første 2 timene etter injeksjonen.

Pasienten bør oppfordres til å drikke tilstrekkelige mengder vann og late vannet så ofte som mulig i løpet av de første timene etter skanning for å redusere unødvendig strålingseksponering, spesielt for blæren.

Spesifikke advarsler

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder opptil 42 mg natrium per dose. Dette tilsvarer 2,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Sur pH og ekstravasasjon

Lav pH av gallium (^{68}Ga) gozetotid kan føre til reaksjoner på injeksjonsstedet etter administrering. Utsiktet ekstravasasjon kan forårsake lokal irritasjon på grunn av løsningens sure pH. Tilfeller av ekstravasasjon skal håndteres i henhold til institusjonens retningslinjer.

Forholdsregler med hensyn til miljøfare er i pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Gitt at den administrerte mikrodosen, og gitt at betydelig hepatisk metabolisme er usannsynlig, er risikoen for klinisk signifikante farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner svært lav. Reduksjonen i signal fra urinblæren som ble sett ved samtidig administrering av furosemid, antydte at bruk av furosemid og muligens andre diuretika kan redusere spredningsalvorlighetsgraden i gallium (^{68}Ga) gozetotid PET.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Gallium (^{68}Ga) gozetotid er ikke indisert til bruk hos kvinner. Det finnes ingen data om bruk av gallium (^{68}Ga) gozetotid hos kvinner. Reproduktive toksisitetsstudier av dyr har ikke blitt utført med gallium (^{68}Ga) gozetotid. Alle radioaktive legemidler, inkludert gallium (^{68}Ga) gozetotid, har imidlertid potensial til å forårsake fosterskade.

Amming

Gallium (^{68}Ga) gozetotid er ikke indisert til bruk hos kvinner. Det finnes ingen data om effektene av gallium (^{68}Ga) gozetotid på nyfødte/spedbarn som dier eller på melkeproduksjon. Studier på amming har ikke blitt utført på dyr med gallium (^{68}Ga) gozetotid.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av gallium (^{68}Ga) gozetotid på human fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gallium (^{68}Ga) gozetotid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Strålingsdosen med gallium (^{68}Ga) gozetotid PET/CT er kombinasjonen av strålingseksponering fra det radioaktive legemidlet og CT.

Eksponering for ioniserende stråling er knyttet til kreftinduksjon og et potensial for utvikling av arvelige defekter. Siden den effektive dosen er 3 mSv når den maksimale anbefalte aktiviteten på 2,2 MBq per kilogram kroppsvekt administreres, forventes disse bivirkningene å forekomme med lav sannsynlighet.

Bivirkningstabell

Følgende liste over bivirkninger er basert på erfaring fra kliniske studier (677 forsøkspersoner). Bivirkninger vises etter organklasser og frekvens i Tabell 1 og defineres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger etter organklasser og frekvens

MedDRA organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Forbigående hyperamylasemi	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, reaksjon på injeksjonsstedet*	Sjeldne

*som hematom på injeksjonsstedet, varme på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose har blitt rapportert.

Ved administrering av en strålingsoverdose med gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning, skal den absorberte dosen til pasienten reduseres der det er mulig ved å øke elimineringen av radionukliden fra kroppen ved tvungen diurese og hyppig vannlating.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: radiofarmaka til diagnostisk bruk, andre diagnostiske radiofarmaka for tumordeteksjon, ATC-kode: V09IX14

Virkningsmekanisme

Gallium (^{68}Ga) gozetotid binder seg spesifikt til det prostataspesifikke membranantigenet (PSMA), dvs. til cellene som uttrykker PSMA, inkludert maligne prostatakreftceller, som overuttrykker PSMA. Gallium-68 er en radionuklid med et emisjonsutbytte som muliggjør PET-avbildning. Basert på signalintensiteten, indikerer PET-bilder innhentet med gallium (^{68}Ga) gozetotid, tilstedeværelse av PSMA-protein i vev.

Farmakodynamiske effekter

Ved de kjemiske konsentrasjonene som brukes til diagnostiske undersøkelser ser ikke gallium (^{68}Ga) gozetotid ut til å ha noen farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det viktigste beviset på diagnostisk effekt stammer fra studiene nevnt nedenfor for:

Primær vurdering av pasienter med høyrisiko prostatakraft før primær kurativ behandling

En stor, primær faseinndelt, prospektiv, multisenter, enarmet, fase 3-studie (Hope et al., 2021) ble utført ved 2 institusjoner: UCLA (NCT03368547) og UCSF (NCT02611882 og NCT02919111) hos 764 menn (median [interkvartilt område] alder: 69 [63–73] år) med middels til høyrisiko prostatakraft, og 277 av 764 (36 %) undergikk deretter prostatektomi med lymfeknudedisseksjon (effektanalysekohort). Studien vurderte diagnostisk nøyaktighet av gallium (^{68}Ga) gozetotid PET/CT-avbildning for oppdagelsen av nodale metastaser i bekken sammenlignet med histopatologi på tidspunkt for radikal prostatektomi og lymfeknudedisseksjon i bekken (PLND). Alle pasientene gjennomgikk en enkelt gallium (^{68}Ga) gozetotid-injeksjon med målinjisert aktivitet på 185 MBq (tillatt område: 111–259 MBq), og pasientene fikk en gjennomsnittlig (SD) på 196 (35) MBq. Studiens primære endepunkt var sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi (PPV) og negativ prediktiv verdi (NPV) for gallium (^{68}Ga) gozetotid PET/CT-avbildning for deteksjon av regionale nodale metastaser sammenlignet med patologi ved radikal prostatektomi på en per-pasient-basis ved bruk av nodal regional korrelasjon (venstre, høyre, annet). Totalt 75 av 277 pasienter (27 %) hadde regional bekkenknutemetastase funnet på patologi (pN1). På et per-pasient-nivå var sensitiviteten, spesifisiteten, PPV og NPV av gallium (^{68}Ga) gozetotid PET/CT basert på de fleste avlesningene henholdsvis 40 % (95 % KI: 34, 46), 95 % (95 % KI: 92, 97), 75 % (95 % CI: 70, 80) og 81 % (95 % KI: 76, 85).

På et per-region-nivå var inter-reader-samsvar betydelig for høyre-sidige noder ($\kappa = 0,61$; 95 % KI, 0,55–0,67) og venstre-sidige noder ($\kappa = 0,66$; 95 % KI, 0,60–0,71). For andre noder var det moderat inter-reader-samsvar ($\kappa = 0,52$; 95 % KI, 0,46–0,58).

I van Kalmthout et al. (2020) gjennomgikk 103 voksne mannlige pasienter med biopsiutprøvd prostatakreft og mellomliggende- og høyrisikofunksjoner indikert for forlenget lymfeknutedisseksjon i bekkenet (ePLND) gallium (^{68}Ga) gozetotid PET/CT-avbildning. PET/CT-skanninger ble lest av to uavhengige blindede lesere og ePLND var histopatologireferansestandard for 96 av 103 (93 %) pasienter. Pasientbasert sensitivitet, spesifisitet, PPV og NPV av gallium (^{68}Ga) gozetotid PET/CT-avbildning for å oppdage lymfeknutemetastase (LNM) er oppsummert i Tabell 2.

Tabell 2: Effekresultater i primær stadium hos pasienter med biopsiutprøvd prostatakreft

	Pasientbasert N=96¹
Sensitivitet (95 % KI)	42 % (27, 58)
Spesifisitet (95 % KI)	91 % (79, 97)
PPV	77 % (54, 91)
NPV	68 % (56, 78)

¹ Evaluerbar populasjon

Inter-reader-avtale var $\kappa = 0,67$ for de 2 uavhengige blindede leserne. Av de 67 LNM-analyserte ble 26 detektert ved gallium (^{68}Ga) gozetotid PET/CT, noe som resulterte i 38,8 % nodebasert sensitivitet. Median diameter på det metastatiske avsetningen i disse registrerte LNM var 7 mm (område: 0,3–35). PET-avlesningen utelot 41 LNM med en median metastatisk avleiring på 3,0 mm (område: 0,5 til 35,0).

Mistenkt tilbakevendende prostatakreft hos pasienter med økende nivåer av serum PSA etter primær kurativ behandling

PSMA-BCR-studien (Fendler et al., 2019) var en enkeltarmet, prospektiv studie som inkluderte 635 voksne mannlige pasienter med en median alder på 69 år (44–95 år) med biokjemisk tilbakefall (BCR) etter radikal prostatektomi (n=262; 41 %), strålebehandling (n=169; 27 %), eller begge (n=204; 32 %). BCR ble definert av serum PSA på $\geq 0,2$ ng/ml mer enn 6 uker etter prostatektomi eller ved en økning i serum PSA på minst 2 ng/ml over nadir etter endelig strålebehandling. Pasienter hadde median PSA-nivå på 2,1 ng/ml over nadir etter strålebehandling (område: 0,1–1 154 ng/ml). I effektivitetskohorten hadde 223 pasienter (35,1 %) informasjon om sammensatt referansestandard (CRS), dvs. en kombinasjon av oppfølgingsdata fra histopatologisk analyse (primært endepunkt), avbildning (CT, MR og/eller beinskanning) og serieserum PSA ved en median varighet på 9 måneder. Histopatologi alene som referansestandard (SOT) var tilgjengelig for 93 pasienter (14,6 %). PET/CT-skanninger ble avlest av tre uavhengige lesere som var blindet for annen klinisk informasjon enn typen av primærbehandling og siste serum PSA-nivå.

Deteksjon av PSMA-positive lesjoner forekom hos 475 av 635 (75 %) pasienter som fikk gallium (^{68}Ga) gozetotid og høyere deteksjonsrate (DR) ble observert hos pasienter med høyere innledende PSA-nivåer i området 38 % (n=136) hos pasienter med PSA < 0,5 ng/ml til 97 % (n=173) hos pasienter med PSA $\geq 5,0$ ng/ml.

Diagnostisk ytelse på pasientbasis (på hvilket som helst sted) og som referansestandard er presentert i Tabell 3.

Tabell 3: Diagnostisk ytelse av gallium (^{68}Ga) gozetotid hos BCR-pasienter

	Kompositt referansestandard N=223¹	Histopatologi referansestandard N=93¹
Sensitivitet per pasient (95 % KI)	I/R	92 % (84, 96)
Sensitivitet per region (95 % KI)	I/R	90 % (82, 95)
PPV per pasient (95 % KI)	92 % (88, 95)	84 % (75, 90)
PPV per region (95 % KI)	92 % (88, 95)	84 % (76, 91)

¹ Evaluerbar populasjon

Gallium (^{68}Ga) gozetotid PET resulterte i en relevant innvirkning på pasientbehandling hos mer enn halvparten av pasientene som gjennomgikk PET-skanning for lokalisering av biokjemisk tilbakevendende prostatakreft (Fendler *et al.*, 2020).

Identifisering av pasienter med PSMA-positiv progressiv mCRPC som PSMA-måltrettet behandling er indikert for

VISION-studien (NCT03511664) var en prospektiv, randomisert, multisenter, åpen fase III-studie som brukte gallium (^{68}Ga) gozetotid PET-skanning ved screening for å evaluere PSMA-positivitet hos 1 003 voksne mannlige pasienter med prostatakreftlesjoner og velge pasienter til behandling med lutetium (^{177}Lu) vipivotid tetraxetan. Avbildningskriteriene var at det gjorde det mulig for pasienter med PSMA-positiv mCRPC å motta livsforlengende behandling på grunnlag av bare én PET-skanning pluss konvensjonell avbildning med en sentral leser som definerer PSMA-positivitet på grunnlag av denne enkle PET-skanningen. Forbedret generell overlevelse og radiografisk progresjonsfri overlevelse ble rapportert i PSMA-måltrettet behandlingsarm.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Illucix i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved visualiseringen av prostataspesifikt membranantigen i prostatakreft.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper er avledet fra blod/plasma og urinclearance av gallium (^{68}Ga) gozetotid fra en enkelt klinisk studie (Jamar, *et al.*, 2016) hos 3 forsøkspersoner.

Distribusjon

Gallium (^{68}Ga) gozetotid biodistribusjon i normale organer er relativt rask, noe som står for det anbefalte 60 min intervall (akseptabelt område 50 til 100 min) for opptakstid mellom injeksjon av sporstoffet og PET-avbildningen.

Organopptak

Gallium (^{68}Ga) gozetotid tas fortrinnsvis opp i prostatakreftceller med overuttrykt PSMA. Signifikant annet enn målvevsopptak var høyest for nyrene, urinblæreveggen, lakrimal kjertler, spyttkjertler, tynntarm, milt og lever med gjennomsnittlig absorberte doser på mellom 0,456 og 0,022 mGy/MBq i synkende rekkefølge, med de første 2 organene som indikerer at den primære utskillelsesveien er via urinveiene.

Biotransformasjon

Basert på *in vitro*-data gjennomgår gallium (^{68}Ga) gozetotid, ubetydelig lever- og nyremetabolisme.

Eliminasjon

Renalt opptak av gallium (^{68}Ga) gozetotide indikerte utskillelsesveien til radiotracer via nyrebanen. Omtrent 43 % av aktiviteten til gallium (^{68}Ga) gozetotide elimineres fra kroppen av urin innen 3 timer etter injeksjon.

Halveringstid

Basert på gallium (^{68}Ga) gozetotid biologisk og terminal halveringstid i blod på 4,4 t og på den fysiske halveringstiden på 68 minutter, er den resulterende gallium (^{68}Ga) gozetotid effektiv halveringstid 54 minutter.

Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt karakterisert. Gallium (^{68}Ga) gozetotide-farmakokinetikk forventes imidlertid ikke å påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon i noen klinisk relevant grad (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En toksikologisk studie hos rotter har vist at med en enkel intravenøs injeksjon på 86 mikrog gozetotid per kg kroppsvekt ble det ikke observert noen bivirkninger. Basert på den høyest forventede kliniske dosen på 25 mikrog gozetotid (0,5 mikrog/kg; basert på 50 kg voksen) og NOAEL av gozetotid i rotten på 86 mikrog/kg, ble det oppnådd en sikkerhetsmargin på 28-fold basert på kroppsoverflate.

Mutagenisitet og langtidsstudier av karsinogenisitet har ikke blitt utført.

Ingen reproduktive eller utviklingsmessige toksisitetsstudier har blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

D-Mannose

Løsemiddel

Vann til injeksjonsvæsker

Natriumacetat

Saltsyre

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 12.

6.3 Holdbarhet

Preparasjonssett: 2 år.

Etter radiomerking: 2 timer. Ikke oppbevar over 25 °C eller frys løsningen etter radiomerking.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart når det er rekonstituert og radiomerket. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er holdbarhet og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) før rekonstituering.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og radiomerking av legemidlet, se pkt. 6.3.

Oppbevaring av radioaktive legemidler skal være i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive materialer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Illuccix leveres som preparasjonssett til radioaktive legemidler av gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning.

For bruk med Eckert & Ziegler GalliaPharm germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-generator, inneholder esken:

- Ett hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: Hetteglasset inneholder 25 mikrogram gozetotid.
- Ett hetteglass med væske som inneholder 2,5 ml acetatbuffer.
- Ett tomt hetteglass, sterilt, vakuumforseglet.
- Etikett for radiomerket produktskjerming.

For bruk med IRE ELiT Galliad germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-generator, inneholder esken:

- Ett hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: Hetteglasset inneholder 25 mikrogram gozetotid.
- Ett hetteglass med væske som inneholder 6,4 ml acetatbuffer.
- Ett tomt hetteglass, sterilt, vakuumforseglet.
- Etikett for radiomerket produktskjerming.

Hvert hetteglass er et glasshetteglass med kapasitet 10 ml, laget av type I, lukket med en gummipropp og forseglet med en farget hette.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generell advarsel

Radioaktive legemidler skal kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i utpekte kliniske miljøer. Deres mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon er underlagt forskriftene og/eller de aktuelle lisensene til den kompetente offisielle organisasjonen.

Radioaktive legemidler skal klargjøres på en måte som tilfredsstiller både strålingssikkerhet og farmasøytiske kvalitetskrav. Passende aseptiske forholdsregler skal tas.

Innholdet i hetteglassene er kun beregnet til bruk ved klargjøring av gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning og skal ikke administreres direkte til pasienten uten først å gjennomgå klargjøringsprosedyren (se pkt. 12).

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

Innholdet i settet før rekonstituering og radiomerking er ikke radioaktivt. Imidlertid, etter at gallium (^{68}Ga) klorid Ph. Eur. legges til, tilstrekkelig skjerming av det endelige preparatet må opprettholdes.

Etter rekonstituering og radiomerking inneholder Illuccix en steril injeksjonsvæske, oppløsning, av gallium (^{68}Ga) gozetotid ved en aktivitet på opptil 1 315 MBq. Gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning inneholder også saltsyre som er avledet fra gallium-68 kloridoppløsning.

Gallium (^{68}Ga) gozetotid er en steril, klar, fargeløs oppløsning for intravenøs administrering, praktisk talt fri for synlige partikler og med pH mellom 4,0 og 5,0.

Passende aseptiske forholdsregler skal tas ved uttak og administrering av gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning.

Administrasjonsprosedyrer skal utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemidlet og bestråling av operatørene. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Hvis hetteglassene på noe tidspunkt i klargjøringen av dette legemidlet er kompromittert, skal de ikke brukes.

Administrasjon av radioaktive legemidler skaper risiko for andre personer fra ekstern stråling eller kontaminering fra søl av urin, oppkast osv. Forholdsregler for strålingsbeskyttelse i henhold til nasjonale forskrifter må derfor tas.

For instruksjoner om rekonstituering og radiomerking av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

TELIX INNOVATIONS S.A.
Rue de Hermée, 255
4040 Herstal
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15454

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. februar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

20.02.2025

11. DOSIMETRI

Gallium-68 produseres ved hjelp av en germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-generator og nedbrytninger med en halveringstid på 68 min for å stabilisere sink-68. Gallium-68 forfaller som følger:

- 89 % gjennom positron-emisjon med en gjennomsnittlig energi på 836 keV etterfulgt av fotoniske annulasjonsstrålinger på 511 keV (178 %),
- 10 % gjennom orbital elektronfangst (røntgen- eller Auger-emisjoner),
- 3 % til og med 13 gammaoverganger fra 5 spente nivåer.

Estimerte strålingsabsorberte doser per injeksjonsaktivitet for organer og vev hos voksne pasienter etter en intravenøs bolus av gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning, studert i fase I-studien, er vist i Tabell 4. Programvaren OLINDA-EXM ble brukt til å beregne absorberte organdoser i henhold til metoden Committee on Medical Internal Radiation Dose (MIRD), og effektiv dose i henhold til ICRP (International Commission on Radiological Protection) publikasjon 103.

Nyrene var de organene som fikk den høyeste absorberte dosen. Ytterligere organer med høyere dose var urinblære, tynntarmen og spyttkjertler.

Tabell 4: Estimert gjennomsnittlig strålingsabsorbert dose per injeksjonsaktivitet i utvalgte organer og vev hos voksne etter en gallium- (^{68}Ga)-gozetotiddose

Voksne organ/vev	Beregnet gjennomsnittlig absorbert dose per injeksjonsaktivitet (mGy/MBq)
Binyre	0,012
Hjerne	0,001
Bryster	0,006
Galleblære	0,012
Hjerte	0,013
Nyrer	0,456
Lever	0,022
Nedre kolon	0,010
Lunger	0,008
Muskel	0,008
Osteogene celler	0,013
Pankreas	0,011
Rød beinmarg	0,012
Spyttkjertler	0,096
Hud	0,006
Tynntarm	0,057
Milt	0,037
Mage	0,009
Testikler	0,007
Thymus	0,007
Skjoldbruskkjertel	0,007
Total kropp	0,011
Øvre tykktarm	0,013
Urinblære	0,112
Effektiv dose (mSv/MBq)	0,0162

Den effektive dosen som følge av administreringen av en 2,2 MBq per kilogram kroppsvekt er omtrent 3 mSv (Fendler *et al.*, 2017).

For en administrert aktivitet på 185 MBq er den typiske strålingsdosen til målorganene henholdsvis 84, 21, 18 og 11 mGy for nyrene, urinblære, spyttkjertlene og tynntarmen.

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Klargjøringssmetode

Trinn 1: Rekonstitusjon og radiomerking

Illuccix gjør det mulig med direkte klargjøring av gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning med eluate fra en av følgende generatorer (se nedenfor for spesifikke bruksanvisninger for hver generator):

- Eckert & Ziegler GalliaPharm germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) generator
- IRE-ELiT Galliad germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-generator

Gallium (^{68}Ga) kloridoppløsning eluat fra generator er i samsvar med kravene i Ph. Eur. monografi 2464, gallium (^{68}Ga) kloridløsning for radiomerking. Bruksanvisningen fra produsenten av germanium-68/gallium-68-generatoren skal også følges.

Klargjøringen av gallium (^{68}Ga) gozetotide injeksjonsvæske, oppløsning skal gjøres i henhold til følgende aseptiske prosedyre:

- Bruk egnet skjerming for å redusere strålingseksponering.
- Bruk vanntette hansker hele tiden under klargjøring og kvalitetskontroll av gallium (^{68}Ga) gozetotid.
- Sett etiketten for radiomerket produkt på skjermingen.
- Fjern flipp-av-lappen fra pulverglasset (gozetotid), hetteglasset med væske (acetatbuffer) og det tomme hetteglasset, tørk av toppen av hvert hetteglass med alkohol for å desinfisere overflaten og la proppene tørke.
- Bruk kun plastsprøyter til klargjøring og administrering. Ikke bruk sprøyter med gummistempel.

Rekonstitusjon og radiomerking med Eckert & Ziegler GalliaPharm-generator

Rekonstituering av hetteglass med pulver

1. Sett en steril 10 ml sprøyte med nål inn i hetteglasset med væske og trekk opp 2,5 ml acetatbuffer som finnes i hetteglasset.
2. Injiser innholdet av 10 ml sprøyten inn i pulverglasset.
3. Roter forsiktig hetteglasset med pulver for å sikre at produktet er grundig oppløst.

Eluering av generator og oppsamling av galliumklorid (^{68}Ga)

1. Klargjør en sprøyte som inneholder 5 ml steril ultrarent 0,1 M HCl som følger med GalliaPharm-generatoren for eluering.
2. Stikk hull på det tomme hetteglasset med en steril nål koblet til et 0,2 mikron sterilt ventilt filter for å opprettholde atmosfærisk trykk i hetteglasset under rekonstitusjonsprosessen.
3. Koble hannlueren på utløpsslangen på GalliaPharm-generatoren til en steril nål.
4. Koble det tomme hetteglasset direkte til uttaksslangen på GalliaPharm-generatoren ved å skyve nålen gjennom gummiseptumet og plassere hetteglasset i en strålingsbeskyttet beholder.
5. Eluer generator direkte inn i det tomme hetteglasset i henhold til bruksanvisningen for GalliaPharm-generatoren. Utfør elueringen manuelt eller ved hjelp av en pumpe. Samle 5 ml eluat.
6. På slutten av elueringen kobler du generator fra det tomme hetteglasset ved å fjerne nålen fra gummiseptumet.

Radiomerking

1. Sett en steril 10 ml sprøyte med en nål inn i hetteglasset med pulver som inneholder oppløst gozetotid og trekk opp innholdet i hetteglasset.
2. Overfør innholdet i 10 ml sprøyten til det tomme hetteglasset som inneholder galliumklorid (^{68}Ga).
3. Vent i 5 minutter på at radiomerkingen skal finne sted ved romtemperatur.

På slutten av radiomerkingstrinnet inneholder hetteglasset 7,5 ml gallium (^{68}Ga) gozetotid.

Fortsett deretter med trinn 2.

Rekonstitusjon og radiomerking med IRE ELiT Galliad-generator

Rekonstituering av hetteglass med pulver

1. Sett en steril 10 ml sprøyte med nål inn i hetteglasset med væske og trekk opp 6,4 ml acetatbuffer som finnes i hetteglasset.
2. Injiser innholdet av 10 ml sprøyten inn i pulverglasset.
3. Roter forsiktig hetteglasset med pulver for å sikre at produktet er grundig oppløst.

Eluering av generator og oppsamling av galliumklorid (^{68}Ga)

1. Koble hannlueren på uttaksslangen på Galliad-generatoren til en steril nål.

2. Eluer generatoren direkte inn i den tomme flasken i henhold til bruksanvisningen for Galliad-generatoren. Samle 1,1 ml eluat.
3. På slutten av elueringen kobler du generator fra det tomme hetteglasset ved å fjerne nålen fra gummiseptumet.

Radiomerking

1. Sett en steril 10 ml sprøyte med en nål inn i hetteglasset med pulver som inneholder oppløst gozetotid og trekk opp innholdet i hetteglasset.
2. Overfør innholdet i 10 ml sprøyten til det tomme hetteglasset som inneholder galliumklorid (^{68}Ga).
3. Vent i 5 minutter på at radiomerkingen skal finne sted ved romtemperatur.

På slutten av radiomerkingstrinnet inneholder hetteglasset 7,5 ml gallium (^{68}Ga) gozetotid.

Fortsett deretter med trinn 2.

Trinn 2: Etter radiomerking

1. Etter 5 minutter med radiomerking, analyser hetteglasset som inneholder gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning for total radioaktivitetskonsentrasjon ved hjelp av en dosekalibrering og registrer resultatet.
2. Utfør kvalitetskontroller i henhold til de anbefalte metodene for å kontrollere samsvar med spesifikasjonene (se trinn 3).
3. Oppbevar Illucix-hetteglasset som inneholder gallium (^{68}Ga), gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning, stående i en beholder med blyskjold ved romtemperatur til det skal brukes.

Trinn 3: Spesifikasjoner og kvalitetskontroll

Utfør kvalitetskontrollene bak et blyglasskjold for radiobeskyttelsesformål. Gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning skal kun brukes hvis akseptkriteriene som er presentert i Tabell 5 er oppfylt.

Tabell 5: Spesifikasjoner for gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning

Test	Analytisk metode	Godkjenningskriterier
Utseende	Visuell inspeksjon	Klar, fargeløs oppløsning, praktisk talt fri for synlige partikler
pH	pH-strimler eller pH-meter	4,0 til 5,0
Radiokjemisk renhet Fri og kolloidale gallium-68-arter	Umiddelbar tynnsjiktskromatografi (iTLC, se detaljer nedenfor)	$\leq 3 \%$

Fastslå merkingseffektiviteten til gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning, ved å utføre tynnsjiktskromatografi (iTLC).

Utfør iTLC ved hjelp av iTLC SG-strimler og bruk av ammoniumacetat 1M: Metanol (1:1 V/V) som mobilfase.

iTLC-metode:

1. Utvikle umiddelbart iTLC SG-strimmelen over 2/3 av platen.
2. Måling:
 - a. Skjæreteknikk:

Mål hver del med radioaktivitets-dosekalibreringen.

Beregn mengden (i prosent) av frie og kolloidale gallium-68-arter i løsningen ved hjelp av formelen:

$$\% \text{ Fri og kolloidal gallium (}^{68}\text{Ga)-arter} = \frac{\text{Aktivitet nedre del}}{\text{Aktivitet nedre del} + \text{Aktivitet øvre del}} \times 100$$

b. Skanneteknikk:

Skann iTLC SG-strimmelen med en radiometrisk iTLC-skanner.

Beregn effektiviteten av merkingen ved å integrere toppene på kromatogrammet.

Spesifikasjonene for retensjonsfaktoren (R_f) er:

- Frie og kolloidale gallium-68-art, $R_f = 0$ til 0,2
- Gallium (^{68}Ga) gozetotid, $R_f = 0,8$ til 1,0

Trinn 4: Administrasjon

- Aseptisk teknikk og strålingsskjerming skal brukes ved tilbaketrekking og administrering av gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning.
- Før bruk må den klargjorte gallium (^{68}Ga)-gozetotid injeksjonsvæsken, oppløsning, inspiseres visuelt for injeksjon bak et blyglassdeksel for radiobeskyttelsesformål. Kun oppløsninger som er klare, fargeløse og praktisk talt fri for synlige partikler skal brukes.
- Bruk en enkeltdosesprøyte utstyrt med en steril nål og beskyttende beskyttelse, og trekk aseptisk ut den klargjorte gallium (^{68}Ga) gozetotid injeksjonsvæsken, oppløsningen, før administrering.
- Den totale radioaktiviteten i sprøyten skal verifiseres med en dosekalibrering umiddelbart før og etter administrering av gallium (^{68}Ga)-gozetotid injeksjonsvæske, oppløsning, til pasienten. Dosekalibreringen må kalibreres og overholde internasjonale standarder.
- Radioaktivt avfall må destrueres i samsvar med relevante nasjonale forskrifter.