

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Illuccix 25 mikrogram beredningssats för radioaktivt läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Injektionsflaskan med pulver till injektionsvätska, lösning innehåller 25 mikrogram gozetotid (som trifluoracetatsalt).

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

Hjälpämne med känd effekt

Injektionsflaskan med vätska innehåller 42 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Beredningssats för radioaktivt läkemedel som innehåller:

- En injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning: injektionsflaskan innehåller ett vitt frystorkat pulver.
- En injektionsflaska med vätska: injektionsflaskan innehåller en klar, färglös lösning.
- En tom injektionsflaska: injektionsflaskan är steril, vakuumsluten och används för radiomärkning av satsen.

För radiomärkning med gallium(⁶⁸Ga)-kloridlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Efter radiomärkning med gallium-68 är Illuccix avsett för detektion av prostataspecifika membranantigen (PSMA)-positiva lesioner med positronemissionstomografi (PET) hos vuxna med prostatacancer (PCa) i följande kliniska situationer:

- Stadiindelning av patienter med högrisk-PCa före primär kurativ behandling.
- Misstänkt recidiv av PCa hos patienter med förhöjda nivåer av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum efter primär kurativ behandling.
- Identifiering av patienter med PSMA-positiv progressiv metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), för vilka PSMA-riktad behandling är indicerad (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel ska endast administreras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal med teknisk kunskap om användning och hantering av medel för nukleärmedicinsk avbildning och endast i en därför avsedd nukleärmedicinsk lokal. PET-/DT-bilder ska endast tolkas av granskare med utbildning i tolkning av PET-/DT-bilder från avbildning med gallium (⁶⁸Ga) (se avsnitt 4.4).

Dosering

Vuxna

Rekommenderad injicerad aktivitet är 1,8-2,2 MBq per kilogram kroppsvikt (motsvarande 126-154 MBq för en vuxen som väger 70 kg) med en minsta dos på 111 MBq upp till en högsta dos på 259 MBq.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt. Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Illuccix för en pediatrik population.

Administreringssätt

Detta läkemedel är avsett för intravenös användning och flerdosanvändning. Det ska beredas och radiomärkas innan det administreras till patienten.

Efter beredning och radiomärkning ska lösningen med gallium(⁶⁸Ga)-gozetotid administreras som en långsam intravenös bolusinjektion. Injektionen ska följas av en intravenös spolning med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning för att säkerställa fullständig tillförsel av dosen. Lokal extravasering som leder till oavsiktlig strålningsexponering för patienten och avbildningsartefakter ska undvikas. Administreringshastigheten beror på den venösa tolerabiliteten för lösningar med lågt pH-värde, vilket huvudsakligen beror på blodflödet i den ven som används för injektionen.

Radioaktiviteten i sprutan med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning ska mätas med en doskalibrator omedelbart före och efter administrering till patienten. Doskalibratoren måste kalibreras och följa internationella standarder.

För patientförberedelse, se avsnitt 4.4.

Anvisningar om beredning och radiomärkning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Avbildning

Patienten ska placeras i ryggläge med armarna ovanför huvudet när så är möjligt. En avbildning med lågdos-datortomografi (DT) eller magnetisk resonanstomografi (MR) ska utföras för att korrigera för attenuering och anatomisk korrelation. PET-skanning ska påbörjas 60 minuter efter intravenös administrering av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning, med ett acceptabelt intervall på 50-100 minuter.

Tiden mellan intravenös administrering av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning och avbildning ska registreras. PET-avbildning ska omfatta en helkroppsskanning med början vid mitten av låret och vidare upp till vertex för att utnyttja den reducerade gallium(⁶⁸Ga)gozetotid-ligandaktiviteten i urinblåsan efter urintömning före skanning.

Avbildningen ska utgå från den nedre änden av det axiala synfältet i kraniell riktning, i tredimensionellt (3D) läge med en avbildningstid på vanligtvis 2-4 minuter per bordsposition. Totalt

sett ska PET-täckningen vara identisk med det anatomiska DT-intervallet. Den totala avbildningstiden är vanligtvis mellan 20-30 minuter.

Bildrekonstruktion

Avbildningen ska utföras i 3D-läge med lämpliga datakorrigeringar. DT- eller MR-bilderna kan användas för attenueringskorrigering. PET-rekonstruktion ska utföras med och utan attenueringskorrigering för att identifiera potentiella artefakter orsakade av korrigeringsalgoritmen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller mot någon av komponenterna i det märkta radioaktiva läkemedlet.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner uppstår måste administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling sättas in, om nödvändigt. För att möjliggöra omedelbara åtgärder i akuta situationer måste nödvändiga läkemedel och utrustning som endotrakealtub och ventilator finnas direkt tillgängliga.

Individuell nytta-riskmotivering

För varje patient måste strålningsexponeringen kunna motiveras av den sannolika nyttan. Den administrerade radioaktiviteten ska, i varje enskilt fall, vara så låg som rimligen är möjligt för att inhämta den diagnostiska information som krävs.

Hittills finns inga data till stöd för efterföljande behandling av patienter med högrisksjukdom, när PSMA PET/DT används för primär stadieindelning.

Erfarenhet av användning av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid vid PET för urval av patienter för PSMA-baserad behandling är begränsad till patienter med progredierande, metastaserande kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) som har behandlats med androgenreceptorhämmare (AR-hämmare) och taxanbaserad kemoterapi, samt för urval av patienter för behandling med lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotid-tetraxetan. Nyttariskförhållandet kan inte användas generellt för andra typer av PSMA-baserad behandling och patienter med mCRPC som tidigare fått annorlunda behandlingar.

Strålningsrisk

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid bidrar till patientens totala långsiktiga kumulativa strålningsexponering, som är förknippad med en ökad risk för cancer. Procedurer för säker hantering, beredning och radiomärkning ska säkerställas för att skydda patienter och vårdpersonal från oavsiktlig strålningsexponering (se avsnitten 6.6 och 12).

Nedsatt njurfunktion

Nyttarisk-förhållandet måste noga övervägas hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursvikt eftersom det inte finns några data (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

Patientförberedelse

För att få bilder av bästa kvalitet och för att minska strålningsexponeringen ska patienterna uppmanas att dricka tillräckligt mycket (t.ex. oralt intag av 500 ml vatten 2 timmar före avbildningen) och att tömma urinblåsan före och efter PET-undersökningen.

Tolkning av PET-bilder från avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid

PET-bilder från avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid ska tolkas genom visuell bedömning. Misstanke om maligna lesioner baseras på upptag av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid i jämförelse med vävnadsbakgrund.

Upptag av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid är inte specifikt för prostatacancer och kan förekomma i normal vävnad (se avsnitt 5.2), vid andra typer av cancer och icke-maligna processer, vilket potentiellt kan leda till falskt positiva fynd. Måttligt till högt fysiologiskt PSMA-upptag noteras i njurarna, tårkörtlarna, levern, spottkörtlarna och urinblåsans vägg. Falskt positiva fynd inkluderar, men är inte begränsade till, njurcellskarcinom, hepatocellulärt karcinom, bröstcancer, lungcancer, benigna skelettsjukdomar (t.ex. Pagets sjukdom), pulmonell sarkoidos/granulomatos, gliom, meningiom, paragangliom och neurofibrom. Ganglier kan efterlikna lymfkörtlar.

Den diagnostiska prestandan hos gallium(⁶⁸Ga)gozetotid kan påverkas av PSA-nivåer i serum, androgenreceptorriktade behandlingar, sjukdomsstadium och storlek på maligna lymfkörtlar (se avsnitt 5.1).

PET-bilder från avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid ska endast tolkas av granskare med lämplig utbildning i tolkningen av PET-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid. Fynd på PET-bilder från avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid ska alltid tolkas tillsammans med och bekräftas genom andra diagnostiska metoder (inklusive histopatologi) innan efterföljande förändring i en patients behandling påbörjas.

Om kontrastförstärkt DT har utförts ska den inte användas för attenueringskorrigering, eftersom jodinhåll kan framkalla felaktig attenueringskorrigering.

Efter undersökningen

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska begränsas under de första 2 timmarna efter injektionen.

Patienten ska uppmanas att dricka tillräckligt med vatten och urinera så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen för att minska onödig strålningsexponering, särskilt för urinblåsan.

Särskilda varningar

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller upp till 42 mg natrium per dos, motsvarande 2,1 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av 2 gram natrium för vuxna.

Lågt pH-värde och extravasering

Lågt pH-värde av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid kan leda till reaktioner vid injektionsstället efter administrering. Oavsiktlig extravasering kan orsaka lokal irritation på grund av lösningens låga pH-värde. Fall av extravasering ska hanteras i enlighet med klinikens riktlinjer.

Försiktighetsåtgärder med avseende på miljörisk finns i avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Med tanke på den administrerade mikrodosen och med tanke på att signifikant hepatisk metabolism är osannolik, är risken för kliniskt signifikanta farmakokinetiska

läkemedelsinteraktioner mycket låg. Den minskning av signalen från urinblåsan som setts vid samtidig administrering av furosemid, tydde på att användningen av furosemid och möjligen andra diuretika, skulle kunna minska svårighetsgraden av spridning vid PET med gallium(⁶⁸Ga).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid är inte avsett för kvinnor. Det finns inga data från användningen av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid hos kvinnor. Inga reproduktionstoxikologiska djurstudier har utförts med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid. Alla radioaktiva läkemedel, inklusive gallium(⁶⁸Ga)gozetotid, kan dock orsaka fosterskada.

Amning

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid är inte avsett för kvinnor. Det finns inga data om effekterna av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid på nyfödda/spädbarn eller på mjölkproduktion. Inga laktationsstudier har utförts på djur med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid på människans fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gallium (⁶⁸Ga)-gozetotid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Stråldosen med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid vid PET/DT är kombinationen av strålningsexponeringen från det radioaktiva läkemedlet och DT-undersökningen.

Exponering för joniserande strålning är kopplad till cancerinduktion och en risk för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dosen är 3 mSv, när den högsta rekommenderade aktiviteten på 2,2 MBq per kilogram kroppsvikt administreras, förväntas sannolikheten för att dessa biverkningar ska inträffa vara låg.

Lista i tabellform över biverkningar

Följande lista över biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska studier (677 deltagare). Biverkningar visas efter organsystemklass och frekvens i Tabell 1 och definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar enligt klassificering av organsystem och frekvens

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Metabolism och nutrition	Övergående hyperamylasemi	Sällsynta
Magtarmkanalen	Förstoppning	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni, reaktion vid injektionsstället*	Sällsynta

*Till exempel hematom vid injektionsstället, värmekänsla vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats.

I händelse av överdosering ska stråldosen om möjligt reduceras genom att elimineringen av radionukliden påskyndas via forcerad diures och frekvent miktion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diagnostiska radiofarmaka, övriga diagnostiska radiofarmaka för tumördetektion, ATC-kod: V09IX14

Verkningsmekanism

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid binder specifikt till prostataspecifikt membranantigen (PSMA), dvs. till de celler som uttrycker PSMA, inklusive maligna prostatacancerceller, som överuttrycker PSMA. Gallium-68 är en radionuklid med en emission som möjliggör PET-avbildning. Baserat på signalernas intensitet påvisar PET-bilder som erhållits med gallium(⁶⁸Ga)-gozetotid förekomsten av PSMA-protein i vävnader.

Farmakodynamisk effekt

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar verkar gallium (⁶⁸Ga)-gontotid inte ha någon farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

De viktigaste bevisen på diagnostisk effekt härrör från nedanstående studier för:

Primär stadieindelning av patienter med högrisk-prostatacancer före primär kurativ behandling

En stor, prospektiv, primär stadieindelande, multicenter, enarmad, fas 3-studie (Hope et al., 2021) utfördes vid två kliniker: UCLA (NCT03368547) och UCSF (NCT02611882 och NCT02919111) hos 764 män (median [interkvartil intervall] ålder: 69 [63-73] år) med mellan- till högrisk-prostatacancer, varav 277 av 764 (36 %) därefter genomgick prostatektomi med lymfkörteldissektion (effektanalyskohort). Studien utvärderade diagnostisk noggrannhet vid PET-/DT-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid för detektion av pelvin körtelmetastaser jämfört med histopatologi i samband med radikal prostatektomi och pelvin lymfkörtelutrymning (pelvic lymph node dissection, PLND). Alla patienter genomgick en enda injektion med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid med en injicerad målaktivitet på 185 MBq (tillåtet intervall: 111-259 MBq) och patienterna fick ett genomsnitt (SD) på 196 (35) MBq. Studiens primära resultatmått var sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde

(PPV) och negativt prediktivt värde (NPV) för PET-/DT-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid för detektion av regionala körtelmetastaser jämfört med patologi vid radikal prostatektomi på per-patient-basis med hjälp av regional körtelkorrelation (vänster, höger, annan). Totalt 75 av 277 patienter (27 %) hade regional pelvin körtelmetastas funnen genom patologi (pN1). På per-patient-nivå var sensitivitet, specificitet, PPV och NPV för PET-/DT-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid baserat på flertalet granskningar 40 % (95 % KI: 34; 46), 95 % (95 % KI: 92; 97), 75 % (95 % KI: 70; 80) respektive 81 % (95 % KI: 76; 85).

På per-region-nivå var överensstämmelsen mellan granskare betydande för högersidiga körtlar ($\kappa = 0,61$; 95 % KI, 0,55-0,67) och vänstersidiga körtlar ($\kappa = 0,66$; 95 % KI, 0,60-0,71). För andra körtlar var överensstämmelsen mellan granskare måttlig ($\kappa = 0,52$; 95 % KI, 0,46-0,58).

I Van Kalmthout et al. (2020) genomgick 103 vuxna manliga patienter med biopsibekräftad mellan- och högrisk-prostatacancer indikerad för utökad pelvin lymfkörtelutrymning (extended pelvic lymph node dissection, ePLND) PET-/DT-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid. PET-/DT-avbildningar tolkades av två oberoende blindade granskare och ePLND var den histopatologiska referensstandard för 96 av 103 (93 %) patienter. Patientbaserad sensitivitet, specificitet, PPV och NPV för PET-/DT-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid för detektion av lymfkörtelmetastaser (lymph node metastasis, LNM) sammanfattas i Tabell 2

Tabell 2: Effekresultat vid primär stadieindelning hos patienter med biopsibekräftad prostatacancer

	Patientbaserad N = 96 ¹
Sensitivitet (95 % KI)	42 % (27; 58)
Specificitet (95 % KI)	91 % (79; 97)
PPV	77 % (54; 91)
NPV	68 % (56; 78)

¹ Utvärderingsbar population.

Överensstämmelsen mellan granskare var $\kappa = 0,67$ för de två oberoende blindade granskarna. Av de 67 LNM som analyserades, detekterades 26 genom PET-/DT-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid, vilket gav en körtelbaserad sensitivitet på 38,8 %. Metastasernas mediandiameter i dessa detekterade LNM var 7 mm (intervall: 0,3-35). PET-granskningen missade 41 LNM med en median metastas på 3,0 mm (intervall: 0,5-35,0).

Misstänkt recidiv av prostatacancer hos patienter med ökande nivåer av PSA i serum efter primär kurativ behandling

PSMA-BCR-studien (Fendler et al. 2019) var en enarmad, prospektiv studie som inkluderade 635 vuxna manliga patienter med en medianålder på 69 år (44-95 år) och biokemiskt recidiv (biochemical recurrence, BCR) efter radikal prostatektomi (n = 262; 41 %), strålbehandling (n = 169; 27 %) eller båda (n = 204; 32 %). BCR definierades som PSA i serum på $\geq 0,2$ ng/ml mer än 6 veckor efter prostatektomi eller en ökning av PSA i serum på minst 2 ng/ml över nadir efter strålbehandling som primär behandling. Patienterna hade en median PSA-nivå på 2,1 ng/ml över nadir efter strålbehandling (intervall: 0,1-1 154 ng/ml).

I effektkohorten hade 223 patienter (35,1 %) information om sammansatt referensstandard (composite reference standard, CRS), dvs. en kombination av uppföljningsdata från histopatologisk analys (primärt resultatmått), avbildning (DT, MR och/eller skelettskintigrafi) och seriella PSA-nivåer i serum med en medianduration på 9 månader. Enbart histopatologi som referensstandard (sanningsstandard [standard of truth, SOT]) var tillgänglig för 93 patienter (14,6 %). PET-/DT-bilder granskades av tre oberoende granskare som var blindade för annan klinisk information än typen av primär behandling och senaste PSA-nivån i serum.

PSMA-positiva lesioner detekterades hos 475 av 635 (75 %) patienter som fick gallium(⁶⁸Ga)gozetotid. En högre detektionsfrekvens (detection rate, DR) observerades hos patienter

med högre initiala PSA-nivåer, dvs. 38 % (n = 136) hos patienter med PSA < 0,5 ng/ml och 97 % (n = 173) hos patienter med PSA ≥ 5,0 ng/ml.

Diagnostisk prestanda på patientbasis (oavsett plats) och enligt referensstandard presenteras i Tabell 3

Tabell 3: Diagnostisk prestanda för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid hos BCR-patienter

	Sammanfatt referensstandard N = 223¹	Histopatologisk referensstandard N = 93¹
Sensitivitet per-patient (95 % KI)	Ej tillämpligt	92 % (84; 96)
Sensitivitet per region (95 % KI)	Ej tillämpligt	90 % (82; 95)
PPV per patient (95 % KI)	92 % (88; 95)	84 % (75; 90)
PPV per region (95 % KI)	92 % (88; 95)	84 % (76; 91)

¹ Utvärderingsbar population.

PET-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid hade en relevant inverkan på patientens behandling hos mer än hälften av patienterna som genomgick PET-avbildning för lokalisering av biokemiskt recidiv av prostatacancer (Fendler et al. 2020).

Identifiering av patienter med PSMA-positiv progressiv mCRPC för vilka PSMA-riktad behandling är indicerad

VISION-studien (NCT03511664) var en prospektiv, randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie där PET-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid användes vid screening för att utvärdera PSMA-positivitet hos 1 003 vuxna manliga patienter med prostatacancerlesioner och för att välja patienter för behandling med lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotid-tetraxetan. Enligt avbildningskriterierna tilläts patienter med PSMA-positiv mCRPC att få livsförlängande behandling baserat på endast en PET-avbildning plus konventionell avbildning med en central granskare som definierade PSMA-positivitet på grundval av denna enda PET-avbildning. Ökad total överlevnad och radiografisk progressionsfri överlevnad rapporterades i den PSMA-riktade behandlingsgruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Illuccix för alla grupper av den pediatrika populationen vid visualisering av prostataspecifikt membranantigen vid prostatacancer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska egenskaper härleds från blod/plasma och urinclearance av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid från en enda klinisk studie (Jamar et al. 2016) hos 3 patienter.

Distribution

Biodistributionen för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid i normala organ är relativt snabb, vilket förklarar det rekommenderade intervallet på 60 minuter (acceptabelt intervall på 50-100 minuter) för upptagstiden mellan injektion av markören och PET-avbildning.

Organupptag

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid tas företrädesvis upp i prostatacancer celler med överuttryck av PSMA. Utanför målvävnaden var det signifikanta upptaget högst för njurarna, urinblåseväggen, tårkörtlarna, spottkörtlarna, tunntarmen, mjälten och levern med genomsnittliga absorberade doser på 0,456-0,022 mGy/MBq i minskande ordning, där de första två organen visar att den primära utsöndringsvägen är via urinvägarna.

Metabolism

Baserat på *in vitro*-data genomgår gallium(⁶⁸Ga)gozetotid försumbar metabolism i lever och njurar.

Eliminering

Njurarnas upptag av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid visade att det radioaktiva spårämnet elimineras via renal utsöndring. Cirka 43 % av aktiviteten hos gallium(⁶⁸Ga)gozetotid elimineras från kroppen via urin inom 3 timmar efter injektion.

Halveringstid

Baserat på gallium(⁶⁸Ga)gozetotids biologiska och terminala halveringstid på 4,4 timmar i blodet och på den fysiska halveringstiden på 68 minuter för gallium-68 är den effektiva halveringstiden för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid 54 minuter.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Farmakokinetiken hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har inte beskrivits. Farmakokinetiken för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid förväntas dock inte påverkas av nedsatt njur- eller leverfunktion i någon kliniskt relevant utsträckning (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En toxikologisk studie på råttor har visat att inga biverkningar observerades vid en enstaka intravenös injektion av 86 µg gozetotid per kg kroppsvikt. Baserat på den högsta förväntade kliniska dosen på 25 µg gozetotid (0,5 µg/kg; baserat på en vuxen person som väger 50 kg) och nivån där ingen skadlig effekt observeras (no adverse effect level, NOAEL) för gozetotid hos råttor på 86 µg/kg, uppnåddes en 28-faldig säkerhetsmarginal baserat på kroppsytan.

Inga mutagenicitetsstudier och långtidsstudier av karcinogenicitet har utförts.

Inga studier av reproduktions- eller utvecklingstoxicitet har utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver till injektionsvätska, lösning

D-mannos

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

Vattenfritt natriumacetat

Saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 12.

6.3 Hållbarhet

Sats: 2 år.

Efter radiomärkning: 2 timmar. Förvaras vid högst 25°C. Lösningen får ej frysas efter radiomärkning.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska läkemedlet användas omedelbart efter beredning och radiomärkning. Om det inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) före beredning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och radiomärkning finns i avsnitt 6.3.

Förvaring av radioaktiva läkemedel ska ske i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Illuccix levereras som en sats för beredning av det radioaktiva läkemedlet gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning.

För användning med Germanium(Ge-68)tetraklorid/Gallium(Ga-68)triklorid Eckert & Ziegler-generator innehåller lådan:

- En injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning: injektionsflaskan innehåller 25 mikrogram gozetotid.
- En injektionsflaska med vätska som innehåller 2,5 ml acetatbuffert.
- En tom injektionsflaska som är steril och vakuumförsluten.
- Etikett för den radiomärkta produktens strålskyddsbehållare.

För användning med IRE ELiT Galliad germanium-68/gallium-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga)-generator innehåller lådan:

- En injektionsflaska med pulver till injektionsvätska, lösning: injektionsflaskan innehåller 25 mikrogram gozetotid.
- En injektionsflaska med vätska som innehåller 6,4 ml acetatbuffert.
- En tom injektionsflaska som är steril och vakuumförsluten.
- Etikett för den radiomärkta produktens strålskyddsbehållare.

Varje injektionsflaska är en injektionsflaska av typ 1-glas på 10 ml försluten med en gummipropp och förseglad med ett färgat lock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Radioaktiva läkemedel ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i en för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, överföring och destruktion av dessa läkemedel omfattas av bestämmelser och/eller tillstånd från behörig myndighet.

Radioaktiva läkemedel ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskydds krav och farmaceutiska kvalitetskrav. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Innehållet i injektionsflaskorna är endast avsett för beredning av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning och ska inte administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått den förberedande proceduren (se avsnitt 12).

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas innan läkemedlet hanteras eller administreras

Före beredning och radiomärkning är innehållet i satsen inte radioaktivt. Efter tillsats av gallium(⁶⁸Ga)klorid Ph. Eur. måste dock adekvat strålskydd upprätthållas för den slutliga beredningen.

Efter beredning och radiomärkning innehåller Illuccix en steril injektionsvätska, lösning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid vid en aktivitet på upp till 1 315 MBq. Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning innehåller även saltsyra från gallium-68-kloridlösningen.

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning är en steril, klar, färglös lösning för intravenös administrering som är näst intill fri från synliga partiklar och med ett pH-värde på mellan 4,0 och 5,0.

Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas när gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning dras upp och administreras.

Administrering ska utföras på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och bestrålning av personalen. Adekvat strålskydd är obligatoriskt.

Om injektionsflaskornas integritet äventyras vid någon tidpunkt under beredningen av detta läkemedel, ska det inte användas.

Administrering av radioaktiva läkemedel medför risker för andra personer genom extern strålning eller kontaminering från urinspill, kräkningar osv. Strålskyddsåtgärder i enlighet med nationella bestämmelser måste därför vidtas.

Anvisningar om beredning och radiomärkning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

TELIX INNOVATIONS S.A.
Rue de Hermée 255
4040 Herstal
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64789

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-04-11
Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-04-11

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Gallium-68 framställs med hjälp av en germanium-68/gallium-68(⁶⁸Ge/⁶⁸Ga)-generator och sönderfaller med en halveringstid på 68 minuter till stabilt zink-68. Gallium-68 sönderfaller enligt följande:

- 89 % genom positronemission med en genomsnittlig energi på 836 keV, följt av fotonisk annihileringsstrålning på 511 keV (178 %),
- 10 % genom orbital elektroninfångning (röntgen eller Auger-emissioner),
- 3 % genom 13 gammaövergångar från 5 exciterade nivåer.

Uppskattade absorberade stråldoser per injektionsaktivitet för organ och vävnader hos vuxna patienter efter en intravenös bolusdos av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning, som studerades i fas 1-studien, visas i Tabell 4. Programvaran OLINDA-EXM användes för att beräkna absorberade organdoser enligt metoden från kommittén för medicinsk intern stråldos (Committee on Medical Internal Radiation Dose, MIRD), och effektiv dos enligt ICRP (International Commission on Radiological Protection) publikation 103.

Njurarna var de organ som fick den högsta absorberade dosen. Ytterligare organ med högre dos var urinblåsa, tunntarm och spottkörtlar.

Tabell 4: Uppskattad genomsnittlig absorberad stråldos per injektionsaktivitet i utvalda organ och vävnader hos vuxna efter en dos gallium(⁶⁸Ga)gozetotid

Vuxna organ/vävnad	Uppskattad genomsnittlig absorberad stråldos per injektionsaktivitet (mGy/MBq)
Binjurar	0,012
Hjärna	0,001
Bröst	0,006
Gallblåsa	0,012
Hjärta	0,013
Njurar	0,456
Lever	0,022
Nedre tjocktarm	0,010
Lungor	0,008
Muskulatur	0,008
Osteogena celler	0,013
Bukspottkörtel	0,011
Röd benmärg	0,012
Spottkörtlar	0,096
Hud	0,006
Tunntarm	0,057
Mjälte	0,037
Magsäck	0,009
Testiklar	0,007
Tymus	0,007
Sköldkörtel	0,007
Total kropp	0,011
Övre tjocktarm	0,013
Urinblåsa	0,112
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,0162

Den effektiva dosen från administreringen av 2,2 MBq per kilogram kroppsvikt är cirka 3 mSv (Fendler et al. 2017).

För en administrerad aktivitet på 185 MBq är den typiska stråldosen till målorganen 84, 21, 18 och 11 mGy för njurarna, urinblåsan, spottkörtlarna respektive tunntarmen.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Beredningsmetod

Steg 1: Beredning och radiomärkning

Med Illuccix kan gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning beredas direkt med eluatet från en av följande generatorer (se nedan för specifika anvisningar för användning med respektive generator):

- Germanium(Ge-68)tetraklorid/Gallium(Ga-68)triklorid Eckert & Ziegler-generator
- IRE-ELiT Galliad germanium-68/gallium-68(⁶⁸Ge/⁶⁸Ga)-generator

Gallium(⁶⁸Ga)-kloridlösningseluat från generator uppfyller kraven i Ph. Eur. monografi 2464, gallium(⁶⁸Ga) -kloridlösning för radiomärkning. Bruksanvisningen från tillverkaren av germanium-68/gallium-68-generatorn ska också följas.

Gallium (⁶⁸Ga)-gozetotid injektionsvätska, lösning ska beredas enligt följande aseptiska procedur:

- Använd lämpligt skydd för att minska strålningsexponeringen.
- Använd alltid vattentäta handskar under beredning och kvalitetskontroll av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid.
- Placera etiketten för radiomärkt produkt på strålskyddsbehållaren.
- Ta av snäpplocket från injektionsflaskan med pulver (gozetotid), injektionsflaskan med vätska (acetatbuffert) och den tomma injektionsflaskan. Torka av ovansidan på varje injektionsflaska med alkohol för att desinficera ytan och låt propparna torka.
- Använd endast platsprutor för beredning och administrering. Använd inte sprutor med gummikolvar.

Beredning och radiomärkning med Germanium(Ge-68)tetraklorid/Gallium(Ga-68)triklorid Eckert & Ziegler-generator

Beredning av injektionsflaskan med pulver

1. För in en steril 10 ml spruta med nål i injektionsflaskan med vätska och dra upp de 2,5 ml acetatbuffert som finns i injektionsflaskan.
2. Injicera innehållet i 10 ml-sprutan i injektionsflaskan med pulver.
3. Snurra försiktigt injektionsflaskan med pulver för att säkerställa att produkten är helt upplöst.

Eluering från generator och insamling av gallium(⁶⁸Ga)-klorid

1. Förbered en spruta som innehåller 5 ml steril ultraren 0,1 M HCl som medföljer Eckert & Ziegler-generatorn för eluering.
2. Stick hål på den tomma injektionsflaskan med en steril nål ansluten till ett sterilt, ventilerat filter på 0,2 mikrometer för att upprätthålla atmosfäriskt tryck i injektionsflaskan under beredningsprocessen.
3. Anslut hanluern på Eckert & Ziegler-generatorns utloppsslang till en steril nål.
4. Anslut den tomma injektionsflaskan direkt till Eckert & Ziegler-generatorns utloppsslang genom att trycka in nålen genom gummimembranet och placera injektionsflaskan i en strålskyddad behållare.
5. Eluera generatorn direkt in i den tomma injektionsflaskan enligt bruksanvisningen för Eckert & Ziegler-generatorn. Utför elueringen manuellt eller med hjälp av en pump. Samla in 5 ml eluat.
6. När elueringen är slutförd, koppla bort generatorn från den tomma injektionsflaskan genom att ta bort nålen från gummimembranet.

Radiomärkning

1. För in en steril 10 ml spruta med nål i pulver-injektionsflaskan som innehåller upplöst gozetotid och dra upp innehållet i injektionsflaskan.
2. Överför innehållet i 10 ml-sprutan till den tomma injektionsflaskan som innehåller gallium(⁶⁸Ga)-klorid.
3. Vänta i 5 minuter så att radiomärkningen sker i rumstemperatur.

När radiomärkningssteget är slutfört innehåller injektionsflaskan 7,5 ml gallium(⁶⁸Ga)gozetotid.

Fortsätt sedan med steg 2.

Beredning och radiomärkning med IRE-ELiT Galliad-generator

Beredning av injektionsflaskan med pulver

1. För in en steril 10 ml spruta med nål i injektionsflaskan med vätska och dra upp de 6,4 ml acetatbuffert som finns i injektionsflaskan.
2. Injicera innehållet i 10 ml-sprutan i injektionsflaskan med pulver.
3. Snurra försiktigt injektionsflaskan med pulver för att säkerställa att produkten är helt upplöst.

Eluering från generator och insamling av gallium(⁶⁸Ga)-klorid

1. Anslut hanluern på Galliad-generators utloppsslang till en steril nål.
2. Eluera generatoren direkt in i den tomma injektionsflaskan enligt bruksanvisningen för Galliad-generatoren. Samla in 1,1 ml eluat.
3. När elueringen är slutförd, koppla bort generatoren från den tomma injektionsflaskan genom att ta bort nålen från gummimembranet.

Radiomärkning

1. För in en steril 10 ml spruta med nål i pulver-injektionsflaskan som innehåller upplöst gozetotid och dra upp innehållet i injektionsflaskan.
2. Överför innehållet i 10 ml-sprutan till den tomma injektionsflaskan som innehåller gallium(⁶⁸Ga)-klorid.
3. Vänta i 5 minuter så att radiomärkningen sker i rumstemperatur.

När radiomärkningssteget är slutfört innehåller injektionsflaskan 7,5 ml gallium(⁶⁸Ga)gozetotid.

Fortsätt sedan med steg 2.

Steg 2: Efter radiomärkning

1. Analysera injektionsflaskan med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning med en doskalibrator efter 5 minuters radiomärkning med avseende på total radioaktivitetskoncentration och registrera resultatet.
2. Utför kvalitetskontroller enligt de rekommenderade metoderna för att kontrollera att specifikationerna följs (se steg 3).
3. Förvara Illuccix-injektionsflaskan med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning stående upprätt i en blyskyddsbehållare vid rumstemperatur tills den ska användas.

Steg 3: Specifikationer och kvalitetskontroll

Utför kvalitetskontrollerna bakom ett blyglasskydd för att skydda mot strålning.

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning ska endast användas om acceptanskriterierna i Tabell 5 är uppfyllda.

Tabell 5: Specifikationer för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning

Test	Analysmetod	Acceptanskriterier
------	-------------	--------------------

Utseende	Visuell inspektion	Klar, färglös lösning, näst intill fri från synliga partiklar
pH-värde	pH-remsor eller pH-mätare	4,0-5,0
Radiokemisk renhet Fria och kolloidala typer av gallium-68	Tunnskiktskromatografi (instant thin layer chromatography, iTLC, se närmare information nedan)	≤ 3 %

Fastställ märkningseffektiviteten för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning genom att utföra tunnskiktskromatografi (iTLC).

Utför iTLC med iTLC SG-remsor och ammoniumacetat 1M: Metanol (1:1 v/v) som mobil fas.

iTLC-metod:

1. Utveckla omedelbart iTLC SG-remsan över 2/3 av plattan.
2. Mätning:
 - a. Skärteknik:

Mät varje del med doskalibratören för radioaktivitet.
Beräkna mängden (i procent) av fria och kolloidala typer av gallium-68 i lösningen med formeln:

$$\text{Fria och kolloidala typer av gallium-68 i procent} = \frac{\text{Aktivitet bottenstycke}}{\text{Aktivitet bottenstycke} + \text{aktivitet toppstycke}} \times 100$$

- b. Skanningsteknik:

Skanna iTLC SG-remsan med en radiometrisk iTLC-skanner.
Beräkna märkningseffektiviteten genom integrering av toppvärdena på kromatogrammet.

Specifikationerna för retentionsfaktorn (R_f) är:

- Fria och kolloidala typer av gallium-68, R_f = 0 till 0,2
- Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid, R_f = 0,8 till 1,0

Steg 4: Administrering

- Aseptisk teknik och strålskydd ska användas vid uppdragning och administrering av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning.
- Före användning ska beredningen med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning inspekteras visuellt bakom ett blyglasskydd avsett för att skydda mot strålning. Endast lösningar som är klara, färglösa och näst intill fria från synliga partiklar ska användas.
- Använd en engångsspruta med steril nål och strålskydd och dra aseptiskt upp beredningen med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning före administrering.
- Den totala radioaktiviteten i sprutan ska kontrolleras med en doskalibrator omedelbart före och efter administrering av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning till patienten. Doskalibratören måste kalibreras och följa internationella standarder.
- Radioaktivt avfall måste kasseras i enlighet med relevanta nationella bestämmelser.