

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Isoprotrace 10 mikrogram beredningssats för radioaktivt läkemedel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller gozetotidtrifluoroacetat motsvarande 10 mikrogram gozetotid.

Radionukliden ingår inte i beredningssatsen.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Beredningssats för radioaktiva läkemedel

Vitt eller nästan vitt pulver.

För radiomärkning med gallium(^{68}Ga)kloridlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Efter radiomärkning med gallium(^{68}Ga)kloridlösning är gallium(^{68}Ga)gozetotid avsett för positronemissionstomografi (PET) av lesioner positiva för prostataspecifikt membranantigen (PSMA) hos män med prostatacancer i följande kliniska situationer:

- Vid primär stadieindelning av patienter med högrisk-prostatacancer, före primär kurativ behandling.
- Vid misstänkt recidiv av prostatacancer baserat på förhöjda nivåer av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum efter primär kurativ behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Detta läkemedel får endast administreras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal med teknisk kunskap om användning och hantering av medel för nukleärmedicinsk diagnostik och endast i lämpliga lokaler för detta.

Dosering

Rekommenderad dos av gallium(^{68}Ga)gozetotid är 1,8–2,2 MBq/kg kroppsvikt, med en minimidos på 111 MBq upp till en maximal dos på 259 MBq.

Geriatrisk population

Ingen särskild behandlingsregim är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av gallium(^{68}Ga)gozetotid i den pediatriiska populationen för identifiering av PSMA-positiva lesioner vid prostatacancer.

Säkerhet och effekt för gallium(^{68}Ga)gozetotid för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för gallium(^{68}Ga)gozetotid har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för gallium(^{68}Ga)gozetotid har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den dos som administreras ska noga övervägas eftersom en ökad exponering för strålning kan förekomma hos dessa patienter, se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Detta läkemedel administreras som en enda intravenös injektion. Det ska beredas och radiomärkas innan det administreras till patienten.

Efter beredning och radiomärkning ska lösningen med gallium(^{68}Ga)gozetotid administreras genom långsam intravenös injektion. Lokal extravasering, som resulterar i oavsiktlig strålningsexponering för patienten och avbildningsartefakter, bör undvikas. Injektionen ska följas av en intravenös spolning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning för att säkerställa full tillförsel av dosen.

Den totala radioaktiviteten i sprutan ska verifieras med en doskalibrator omedelbart före och efter administrering till patienten. Doskalibratoren måste kalibreras och uppfylla kraven i internationella standarder. Instruktioner angående spädning av gallium(^{68}Ga)gozetotid-lösning ska följas (se avsnitt 12).

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

För förberedelser av patient, se avsnitt 4.4.

Avbildning

Gallium(^{68}Ga)gozetotid är lämpligt för medicinsk PET-undersökning.

Patienterna ska tömma blåsan omedelbart före avbildningen. Patienten ska placeras liggande med armarna över huvudet, om patienten tolererar det. En DT-undersökning ska utföras för dämpningskorrigering och anatomisk korrelation. Bildtagningen ska omfatta hela kroppen från skallbasen till mitten av låret.

PET-bilder ska tas 50–100 (helst 60) minuter efter intravenös administrering av lösningen med gallium(^{68}Ga)gozetotid.

Avbildningens starttid och varaktighet ska anpassas till den utrustning som används, patienten och tumörens egenskaper för att uppnå bästa möjliga bildkvalitet.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Risk för överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner

Om överkänslighet eller anafylaktiska reaktioner inträffar, måste administreringen av läkemedlet omedelbart avbrytas och intravenös behandling sättas in vid behov. För att möjliggöra omedelbar åtgärd i nödsituationer måste nödvändiga läkemedel och utrustning såsom trakealtub och ventilator finnas omedelbart tillgängliga.

Individuell nytta–riskbedömning

För varje patient måste strålexponeringen kunna motiveras av den förväntade nyttan. Den tillförda radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att erhålla önskad diagnostisk information.

Hittills finns inga data som stöd för hur efterföljande behandling ska ges till patienter med högrisksjukdom där PSMA-PET/DT använts för primär stadieindelning.

Strålningsrisk

Gallium(^{68}Ga)gozetotid bidrar till patientens totala långsiktiga kumulativa strålningsexponering, som är förenad med en ökad risk för cancer. Säker hantering, beredning och radiomärkning ska säkerställas för att skydda patienter och sjukvårdspersonal från oavsiktlig strålningsexponering (se avsnitt 6.6 och 12).

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för gallium(^{68}Ga)gozetotid har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Den aktivitet som administreras ska nog övervägas eftersom en ökad exponering för strålning kan förekomma hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för gallium(^{68}Ga)gozetotid har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Förberedelse av patienten

Fasta är inte nödvändigt. Patienterna tillåts ta alla sina läkemedel. Uttrycket av PSMA kan ökas av androgen deprivationsterapi, men detta har oklar klinisk betydelse. Patienten ska vara väl hydrerad före undersökningen och ha uppmanats att tömma blåsan före bildtagningen. Patienten ska uppmanas att tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen, i syfte att minska strålningen.

Samtidig administrering av loopdiuretika kan minska aktiviteten av gallium(^{68}Ga)gozetotid i urinblåsa och urinrör och minska förekomsten av artefakter i närheten av urinblåsan.

Tolkning av bilder med gallium(^{68}Ga)gozetotid

PSMA kan uttryckas i olika typer av vävnader, med och utan cancer, och med varierande intensitet. Upptaget av gallium(^{68}Ga)gozetotid är inte specifikt för prostatacancer och kan förekomma i normal vävnad, särskilt njurar, tårkörtlar, spottkörtlar, urinblåsans vägg, levern samt sympatiska ganglier. Upptag av gallium(^{68}Ga)gozetotid kan dessutom förekomma vid andra typer av cancer och icke-maligna processer, vilket kan leda till falskt positiva fynd. Falskt positiva fynd med gallium(^{68}Ga)gozetotid har beskrivits i följande fall:

- inflammatoriska processer, såsom tuberkulos, divertikulos och inflammatoriska processer efter kirurgi, däribland inflammatoriskt upptag av PSMA i prostatabädden och prostatiska uretra efter nyligen genomgången (< 2 månader) radikal prostatektomi (RP)
- skelettsjukdomar såsom osteomyelit, frakturer, Pagets sjukdom, fibrös dysplasi, hemangiom med flera
- godartade tumörer, till exempel meningiom, nervskidetumörer, adenom i sköldkörtel och bisköldkörtel, tymom, binjureadenom, dermatofibrom med flera
- andra elakartade neoplasier, såsom tumörer i det centrala nervsystemet, till exempel gliom, sköldkörtelcancer, bröstcancer, lungcancer, lymfom, neuroendokrina tumörer, kolorektala tumörer, primära tumörer i skelettben och många fler.

Falskt negativa resultat kan förekomma vid prostatacancer som inte uttrycker PSMA-receptorer på en tillräckligt hög nivå för detektion. Detta har beskrivits i cirka 3–10 procent av fallen.

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid PET bilder bör granskas endast av radiologer som är utbildade i tolkning av PET-bilder med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid. Fynd från PET-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid bör alltid tolkas tillsammans med och bekräftas med hjälp av andra diagnostiska metoder (inklusive histopatologi) innan någon efterföljande förändring i behandlingen av patienten påbörjas.

Lågt pH och extravasering

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

Efter undersökningen

Patienten ska uppmanas att dricka tillräckliga mängder vätska och tömma blåsan så ofta som möjligt under de första timmarna efter undersökningen, i syfte att minska blåsans exponering för strålning.

Nära kontakt med spädbarn och gravida kvinnor ska undvikas under de första 6 timmarna efter administrering av det radioaktiva läkemedlet.

Särskilda varningar

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Se avsnitt 6.6 för försiktighetsåtgärder med anledning av miljörisk.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Baserat på en ytterst låg massdos på så lite som 10 mikrogram per enkeldos, förväntas inte gallium(⁶⁸Ga)gozetotid ha några kliniskt signifikanta interaktioner med andra läkemedel (se avsnitt 5.2). Inga interaktionsstudier har utförts.

För patienter som ska genomgå diagnostiska undersökningar med hjälp av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid rekommenderas på empirisk grund att pågående behandling inte sätts ut.

Androgen deprivationsterapi och andra behandlingar som är inriktade på androgenreceptorvägen

Androgendeprivationsterapi (ADT) och andra behandlingar som är inriktade på androgenreceptorvägen, såsom androgenreceptorantagonister, kan leda till förändringar i upptaget av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid vid prostatacancer. Dessa behandlingars inverkan på prestandan hos PET-undersökningar med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid har inte fastställts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Gallium(^{67}Ga)gozetotid är inte avsett att användas av kvinnor. Det finns inga data om användning av gallium(^{67}Ga)gozetotid hos kvinnor. Särskilda reproduktionstoxikologiska djurstudier har inte utförts med gallium(^{67}Ga)gozetotid. Alla radioaktiva läkemedel, även gallium(^{67}Ga)gozetotid, kan dock orsaka fosterskador.

Amning

Gallium(^{67}Ga)gozetotid är inte avsett att användas av kvinnor. Det finns inga data om effekterna av gallium(^{67}Ga)gozetotid på nyfödda barn eller spädbarn som ammas eller på mjölkproduktionen. Inga laktationsstudier på djur har utförts med gallium(^{67}Ga)gozetotid.

Fertilitet

I en förlängd toxicitetsstudie med engångsdos konstaterades att hanrättors fortplantningsorgan inte utgör målorgan för toxicitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gallium(^{67}Ga)gozetotid har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Exponering för joniserande strålning förknippas med framkallande av cancer och en potential för utveckling av ärftliga defekter. Eftersom den effektiva dos som följer av administrering av en genomsnittlig aktivitet på 2 MBq till en man med kroppsvikten 80 kg är 3,5 mSv, förväntas sannolikheten för dessa biverkningar vara låg.

Milda till måttliga biverkningar har förekommit hos patienter som fått gallium(^{67}Ga)gozetotid. De vanligaste rapporterade biverkningarna var trötthet, huvudvärk, reaktioner på injektionsstället, illamående och hudutslag.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna (tabell 1) anges efter MedDRA:s klassificering av organsystem och i enlighet med MedDRA-konventionen om frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$).

Tabell 1: Biverkningslista

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel, parestesi, insomni	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående, lös avföring, dysfagi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom på administreringsstället	Trötthet, reaktioner vid injektionsstället*	Mindre vanliga

* Reaktioner vid injektionsstället omfattar brännande känsla, klåda och smärta vid injektionsstället.

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 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Gallium(^{68}Ga)gozetotid administreras som en enda dos för diagnostiskt bruk. Överdoser till följd av upprepade doseringar av läkemedlet är osannolik.

I händelse av överdosering av gallium(^{68}Ga)gozetotid ska den absorberade stråldosen reduceras genom att öka elimineringen av radionukliden från kroppen genom hydrering och täta tömningar av urinblåsan. Urindrivande medel kan också övervägas. Den effektiva stråldos som ges till patienten ska beräknas, om det är möjligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Gallium(^{68}Ga)gozetotid binder till prostataspecifikt membranantigen (PSMA). Det binder till celler som uttrycker PSMA, inklusive maligna prostatacancer, som vanligen överuttrycker PSMA. Gallium(^{68}Ga) är en β^+ -emitterande radionuklid som möjliggör positronemissionstomografi (PET).

Farmakodynamiska effekter

Vid de kemiska koncentrationer som används för diagnostiska undersökningar har gallium(^{68}Ga)gozetotid ingen synbar farmakodynamisk aktivitet.

Klinisk effekt och säkerhet

PSMA före radikal prostatektomi

I en prospektiv studie utförd av Hope m.fl. (2021), bedömdes sensitivitet och specificitet för PET-undersökning med (^{68}Ga)gozetotid, hos 764 manliga patienter med prostatacancer klassad som högrisk- eller mellanriskcancer enligt D'Amico-kriterierna, och som genomgått PET-undersökning med gallium(^{68}Ga)gozetotid, med histopatologi som referensstandard. Totalt sett bedömdes 166 patienter ha mellanriskcancer och 590 patienter högriskcancer. I kirurgi-kohorten hade 49 patienter mellanriskcancer medan 225 patienter hade högriskcancer.

Baserat på patologiska rapporter hade 75 av 277 patienter (27 %) metastasering till lymfknotor i bäckenet. Resultaten vid PET-undersökning med gallium(^{68}Ga)gozetotid var positiva hos 40 av 277 (14 %), 2 av 277 (1 %) respektive 7 av 277 (3%) patienter för metastaserad sjukdom i lymfknotor i bäckenet, lymfknotor utanför bäckenet respektive skelettet. Sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde (PPV) samt negativt prediktivt värde (NPV) för metastasering till lymfknotor i bäckenet (sammanfattat i tabell 2) var 0,40 (95 % KI, 0,34–0,46), 0,95 (95 % KI, 0,92–0,97), 0,75 (95 % KI,

0,70–0,80) respektive 0,81 (95 % KI, 0,76–0,85). 487 (64 %) av de 764 patienterna genomgick inte prostatektomi, och 108 av dessa gick vidare till uppföljning. Patienter med uppföljning genomgick i stället strålbehandling (262 av 379 [69 %]), systemisk behandling (82 av 379 [22 %]), övervakning (16 av 379 [4 %]) eller andra behandlingar (19 av 379 [5 %]).

Tabell 2: Prestanda på patientnivå, med avseende på detektion av metastasering till lymfknotor i bäckenet vid PET-undersökning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid (n = 277)

Värden per patient	Majority reads Medelvärde i procent (95 % KI)
Sensitivitet	40 (34–46)
Specificitet	95 (92–97)
PPV	75 (70–80)
NPV	81 (76–85)

PSMA-biokemiskt recidiv (BCR)

I studien av Fendler m.fl., 2019 genomgick 635 vuxna manliga patienter, med histopatologiskt påvisad och biokemiskt recidiverande (BCR) prostatacancer efter prostatektomi (N = 262), strålbehandling (N = 169) eller bådadera (N = 204), PET/DT-undersökning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid eller PET/MR-undersökning. BCR definierades av PSA i serum på 0,2 ng/ml i mer än 6 veckor efter prostatektomi eller med en ökning av PSA i serum på minst 2 ng/ml över nadir efter definitiv strålbehandling. Patienterna hade en median-PSA-nivå på 2,1 ng/ml över nadir efter strålbehandling (intervall: 0,1–1 154 ng/ml). En sammansatt referensstandard, inklusive histopatologi, seriella PSA-nivåer i serum och avbildningsresultat (DT, MR och/eller skelettskintigrafi), fanns tillgänglig för 223 av 635 (35,1 %) patienter, medan enbart en histopatologisk referensstandard fanns tillgänglig för 93 (14,6 %) patienter. PET/DT-undersökningarna granskades av 3 oberoende bedömare som var blindade för annan klinisk information än typen av primärbehandling och den senaste PSA-nivån i serum.

PSMA-positiva lesioner förekom hos 475 av 635 (75 %) patienter som fick (⁶⁸Ga)gozetotid och detektionsfrekvensen var signifikant förhöjd i förhållande till PSA-nivåerna. Detektionsfrekvensen för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid-positiva lesioner ökade med stigande PSA-nivåer i serum. Sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde och negativt prediktivt värde för PET/DT-avbildning med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid sammanfattas i tabell 3. Fleiss kapp (κ) för interindividuell variabilitet mellan granskare vad gäller PET/DT-avbildning med gallium(⁶⁸Ga) gozetotid varierade från 0,65 (95 % KI: 0,61; 0,70) till 0,78 (95 % KI: 0,73; 0,82) för de bedömda områdena (prostatabädd, bäckenkörtlar samt mjukvävnad och skelettben utanför bäckenet).

Tabell 3: Diagnostisk prestanda för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid vid PET/DT-undersökning av patienter med biokemiskt recidiverande prostatacancer

	Sammansatt referensstandard	Histopatologisk referensstandard
Antal patienter	233	93
Sensitivitet (%; 95% KI) per patient	Saknas	92 (84–96)
Specificitet (%; 95 % KI) per patient	Saknas	90 (82–95)
PPV (%; 95 % KI) per patient	92 (88–95)	84 (75–90)
NPV (%; 95 % KI) per patient	92 (88–85)	84 (76–91)

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Isoprotrace för alla grupper av den pediatrika populationen för visualisering av prostataspecifikt membranantigen vid prostatacancer. (Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Gallium(^{68}Ga)gozetotid elimineras snabbt från blodet efter intravenös administrering. Redan efter 5–10 minuter kan ackumulering av gallium(^{68}Ga)gozetotid iaktas i njurarna liksom i tumörer som uttrycker PSMA-receptorer.

Organupptag

Den högsta absorberade stråldosen av gallium(^{68}Ga)gozetotid påvisades i njurarna, tårkörtlarna, spottkörtlarna, urinblåsans vägg och levern (se avsnitt 11).

Maximala värden för kvoten tumör/bakgrund observeras mellan en och två timmar efter injektion. Cancerlesioner är ännu synliga efter tre timmar. Det är ändå av högsta vikt att patienten har tömt blåsan omedelbart före avbildningen.

Metabolism

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

Eliminering

Gallium(^{68}Ga)gozetotid elimineras huvudsakligen via njurarna. Ungefär 14 % av den administrerade dosen av gallium(^{68}Ga)gozetotid utsöndras i urinen 2 timmar efter injektionen.

Halveringstid

Baserat på att gallium(^{68}Ga)gozetotid har en biologisk och terminal halveringstid på 4,4 timmar, och gallium(^{68}Ga) en fysisk halveringstid på 68 minuter, är den resulterande effektiva halveringstiden för gallium(^{68}Ga)gozetotid 54 minuter.

Risk för läkemedelsinteraktion *in vitro*

CYP450-enzym

Inga interaktionsstudier har utförts med avseende på CYP450-enzym. Baserat på en systemisk exponering på högst 10 mikrogram/dos som medför en högsta plasmanivå på högst 2 ng/ml, förväntas ingen kliniskt relevant interaktion med dessa enzymer.

Transportörer

Inga interaktionsstudier har utförts med avseende på läkemedelstransportörer. Baserat på en systemisk exponering på högst 10 mikrogram/dos som medför en högsta plasmanivå på högst 2 ng/ml, förväntas ingen kliniskt relevant interaktion med dessa transportörer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende endostoxicitet och gentoxicitet visade inga särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydrolyserat gelatin
Natriumacetat, vattenfritt
Natriumklorid

Den lösning som erhålls efter radiomärkning innehåller även saltsyra som hjälpämne.

6.2 Inkompatibiliteter

Radiomärkning av bärarmolekyler med gallium(^{67}Ga)klorid är mycket känslig för orenheter i form av spårmetaller. Endast sprutor och sprutnålar som kan minimera nivåerna av orenheter i form av spårmetaller (till exempel icke-metalliska eller silikonbelagda nålar, ej medföljande, ska användas). Följ instruktionerna för generatoren.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning och radiomärkning ska injektionsflaskorna förvaras upprättstående vid högst 25 °C och användas inom 4 timmar.

Ur mikrobiologiskt hänseende ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållandena före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2–8 °C).

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

Radioaktiva läkemedel ska förvaras i enlighet med nationella bestämmelser för radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml ofärgad flerdos injektionsflaska (typ I-glas) försluten med en gummipropp (bromobutyl) och förseglad med ett snäpplock (aluminium) försedd med skyddande skiva (polypropen).

Förpackningsstorlek: 5 injektionsflaskor

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmän varning

Efter radiomärkning av Isoprotrace måste allmänna skyddsåtgärder för radioaktiva läkemedel vidtas.

Radioaktiva läkemedel ska endast tas emot, användas och administreras av behöriga personer i en för ändamålet avsedd klinisk miljö. Mottagande, förvaring, användning, överföring och destruktion av dessa läkemedel omfattas av regler och/eller tillstånd utfärdade av behöriga myndigheter.

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

Innehållet i injektionsflaskan är endast avsett att användas för beredning av gallium(^{68}Ga)gozetotid och ska inte administreras direkt till patienten utan att först ha genomgått den förberedande proceduren.

Anvisningar för radiomärkning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Läkemedlet ska inte användas om injektionsflaskan vid något tillfälle under beredningen kan ha skadats.

Beredningssatsens innehåll är inte radioaktivt förrän efter extempore-beredning. Däremot måste den färdiga beredningen hållas avskärmd på lämpligt sätt efter att gallium(^{68}Ga)-lösningen har tillsatts.

Efter beredning och radiomärkning innehåller Isoprotrace en steril injektionsvätska, lösning, av gallium(^{68}Ga)gozetotid med en aktivitet på upp till 2 590 MBq. Gallium(^{68}Ga)gozetotid-injektionsvätska, lösning, innehåller även saltsyra som kommer från gallium(^{68}Ga)-kloridlösningen.

Administrering av radioaktiva läkemedel skapar risker för andra personer genom extern strålning eller kontamination från spilld urin, kräkningar osv. Försiktighetsåtgärder enligt nationella strålskyddsbestämmelser måste därför vidtas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

66566

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-03-31
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-02

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Gallium(^{68}Ga)-lösningen erhålls från en $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -radionuklidgenerator och sönderfaller genom positronemission (energi 511 keV) med en fysikalisk halveringstid på 67,71 minuter till den stabila isotopen zink-68.

Dosimetriska data har studerats i flera provningar med samstämmiga resultat. I en studie från Sandgren m.fl. (2019) genomgick fyra vuxna patienter med prostatacancer med BCR en tredimensionell, bildbaserad dosimetri av gallium(^{68}Ga)gozetotid vilken bedömdes med hjälp av programvaran OLINDA/EXM med tidsintegrerade aktivitetskoefficienter estimerade från sekventiella

PET/DT-undersökningar under 5 timmar efter administreringen. Medianvärden för absorberade doser i organ och effektiv dos av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid framgår av nedanstående tabell:

Tabell 4: Beräknade genomsnittliga absorberade stråldoser av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid (mGy/MBq). Alla värden gäller vuxna män, om inte annat uppges.

Organ	Median (mGy/MBq)	Min. (mGy/MBq)	Max. (mGy/MBq)
Binjurar	0,05185	0,0431	0,098
Hjärna	0,00791	0,00628	0,00891
Bröst	0,00853	0,00763	0,00898
Tjocktarmsvägg	0,01365	0,0129	0,0147
Endosteum (benyta)	0,0109	0,00927	0,011
Endotorakala området	0,00537	0,0047	0,0546
Ögonlinser	0,00502	0,00407	0,04091
Gallblåsans vägg	0,02935	0,0234	0,0373
Hjärtvägg	0,02685	0,0239	0,0324
Njurar	0,2075	0,0248	0,288
Lever	0,0588	0,043	0,077
Lungor	0,01635	0,0151	0,0191
Lymfknutor	0,01685	0,0157	0,0215
Muskler	0,00862	0,00709	0,00881
Esofagus	0,01375	0,0132	0,016
Munslemhinna	0,00836	0,00723	0,0128
Äggstockar*	0,01585	0,0146	0,0189
Bukspottkörtel	0,0199	0,0184	0,0218
Prostata	0,01385	0,0112	0,0203
Röd (aktiv) benmärg	0,01495	0,0146	0,0167
Spottkörtlar	0,10885	0,0748	0,891
Hud	0,00632	0,00536	0,0066
Tunntarmens vägg	0,014	0,0131	0,0152
Mjälte	0,0528	0,0372	0,108
Magsäckens vägg*	0,0156	0,0143	0,0166
Testiklar	0,008175	0,00678	0,0085
Tymus	0,008435	0,00702	0,0853
Sköldkörtel	0,00984	0,00912	0,0119
Urinblåsans vägg	0,04585	0,0267	0,0814
Livmoder/livmoderhals*	0,0153	0,0127	0,0222
Effektiv dos (mSv/MBq)	0,02305	0,0209	0,0333

*värde för vuxen kvinna

Värdena beräknades baserat på de tidsintegrerade aktivitetskoefficienter som rapporterats i publikationen av Sandgren m.fl. (2019) med hjälp av programvaran IDAC Dose 2.1. Den effektiva dosen härleddes enligt ICRP:s publikation 103.

Den effektiva dos som följer av administrering av en genomsnittlig aktivitet på 2 MBq till en man med kroppsvikten 80 kg är 3,5 mSv.

För en administrerad aktivitet på högst 259 MBq är den typiska strålningsdosen till de kritiska organen njurar, lever och urinblåsa 62,2; 13,73 respektive 14,77 mGy.

Dessa stråldoser avser endast injektion av (⁶⁸Ga)gozetotid. Om DT eller en transmissionskälla används för dämpningskorrigering ökar stråldosen med en mängd som varierar beroende på teknik.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Allmänna försiktighetsåtgärder vid hantering av radioaktiva material ska iakttas.

Injektionsflaskan får inte öppnas före desinficering av proppen. Lösningen ska dras upp via proppen med hjälp av en endosspruta försedd med lämpligt skydd och en steril engångsnål eller med hjälp av ett godkänt automatiskt beredningssystem.

Om injektionsflaskan kan ha skadats ska läkemedlet inte användas.

Isoprotrace ska endast användas med en gallium (^{68}Ga)kloridlösning från följande godkända $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -radionuklidgeneratorer (se nedan för specifika anvisningar för varje generator):

- Eckert & Ziegler GalliaPharm
- IRE EliT Galli Ad
- Curium GalenVita

Bruksanvisningen från tillverkaren av generatorn ska också följas.

Rekommenderade förbrukningsmaterial som används vid beredningen (ingår ej)

- 0,2 μm -filter (att vid behov användas för luftning, beroende på vilken generator som används)
- Luftningsnål 20 G $\times$ 16 mm (*icke-metallisk/överdragen nål eller plastkanyl är ett krav*)
- Elueringsnål 23G $\times$ 16 mm eller 25 mm (*icke-metallisk/överdragen nål eller plastkanyl är ett krav*)
- Spruta försedd med en mycket fin nål (högst 27G) – för beredning av injektionsflaskan med sterilt vatten för injektionsvätskor före radiomärkning med Galli Ad
- Luer-kombipropp
- Sterila alkoholsuddar

Beredning för flerdosanvändning

Isoprotrace levereras i en beredningssats med en enda injektionsflaska.

Gallium(^{68}Ga)gozetotid-lösningen ska beredas enligt följande aseptiska procedur:

Steg 1: Beredning och radiomärkning

- Isoprotrace ska stå framme i rumstemperatur i minst 10 minuter före användning.
- Ta bort kapsylen från injektionsflaskan och rengör förslutningen med en lämplig alkoholsudd för att desinficera ytan och låt den lufttorka.
- Placera injektionsflaskan i en lämplig avskärmning.

Följ nedanstående generatorspecifika instruktioner för beredning och radiomärkning och gå därefter vidare till steg 2.

Vid beredning och radiomärkning med generatorerna Eckert & Ziegler GalliaPharm och Curium GalenVita:

- Anslut ett 0,2 μm luftningsfilter till en kort, steril nål (t.ex. 16 mm) och för in i injektionsflaskan med 45 graders vinkel. Alternativt kan en steril, ventilerad plastkanyl användas för att ansluta generatorns utloppsslang i nästa steg.
- Ta först bort Luer-kombiproppen från generatorns utloppsslang. Anslut därefter hanluerkopplingen på generatorns utloppsslang till en icke-metallisk eller överdragen steril elueringsnål (t.ex. 25 mm) eller använd en steril, ventilerad plastkanyl.
- För in den sterila elueringsnålen (eller den sterila, ventilerade plastkanylen) i injektionsflaskan genom gummiproppens centrum, helst i nittio graders vinkel.
- Eluera generatorn direkt in i injektionsflaskan enligt generatorns bruksanvisning för att erhålla en nettovolym på 5 ml (för GalliaPharm) eller 4 ml (för GalenVita) eluat i injektionsflaskan. Elueringen kan utföras manuellt eller med hjälp av en pump.

- h. Koppla sedan bort injektionsflaskan från generatoren genom att ta bort både elueringsnålen och luftningsnålen med 0,2 µm luftningsfilter från gummiproppen. Roter injektionsflaskan i 15–20 sekunder för att lösa upp innehållet.
- i. Ta bort den använda elueringsnålen, som anslutits till generators utloppsslang, och ersätt den med en luer-kombipropp.

Vid beredning och radiomärkning med generatoren IRE ELiT Galli Ad:

- d. Använd en spruta försedd med mycket tunn nål (högst 27G, till exempel en insulinspruta med fast nål, vilket rekommenderas) och injicera 0,5 ml sterilt vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan genom den omslutande gummiproppen. Det är nödvändigt att använda en mycket tunn nål för att bibehålla det negativa trycket inne i injektionsflaskan.
- e. Använd en ny behållare med vatten för injektionsvätskor för att förhindra introduktion av metallföroreningar.
- f. Avlägsna sprutan och bered injektionsflaskans innehåll.
- g. Ta först bort luer-kombiproppen från generators utloppsslang. Anslut därefter hanluerkopplingen på generators utloppsslang till en icke-metallisk eller överdragen steril elueringsnål (t.ex. 16 mm).
- h. Vrid generators knapp till laddningsläget och vänta i minst 10 sekunder. Vrid sedan tillbaka knappen till ursprungsläget.
- i. För in elueringsnålen i injektionsflaskan genom gummiproppen.
- j. Eluera generatoren direkt in i injektionsflaskan enligt Galli Ad-generators bruksanvisning för att erhålla en nettovolym på 1,1 ml eluat i injektionsflaskan med beredning.
- k. Koppla bort injektionsflaskan från generatoren genom att avlägsna elueringsnålen. Roter injektionsflaskan kraftigt i 15–20 sekunder för att lösa upp innehållet.
- l. Ta bort den använda elueringsnålen, som anslutits till generators utloppsslang, och ersätt den med en luerpropp.

Steg 2: Inkubation och spädning

- a. Låt injektionsflaskan stå upprätt i minst 5 minuter vid rumstemperatur.
- b. För generatoren Galli Ad krävs utspädning med vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, till en volym på minst 4 ml för att reducera osmolaliteten.
- c. Analysera injektionsflaskan som innehåller gallium(⁶⁸Ga)gozetotid med en doskalibrator, för att fastställa den totala koncentrationen av radioaktivitet, och notera resultatet.
- d. Lösningen är färdig att använda efter genomförd kvalitetskontroll.
- e. Efter genomförd kvalitetskontroll kan gallium(⁶⁸Ga)gozetotid-injektionsvätska, lösning spädas med vatten för injektionsvätskor eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, till en slutlig volym på 10 ml.

Steg 3: Specifikationer och kvalitetskontroll

Utför kvalitetskontrollerna i tabell 5 bakom ett blyglasskydd för att skydda mot radioaktivitet.

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

Test	Acceptanskriterier	Metod
Utseende	Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar	Visuell kontroll
pH	4,0–5,8	pH-indikatorremsor
Märkningseffektivitet	Fria och kolloidala typer av gallium-68 ≤ 3 %	Omedelbar tunnskiktskromatografi (iTLC, se ytterligare information nedan)

Bestäm den radiokemiska renhetsgraden (RCP) för gallium(⁶⁸Ga)gozetotid injektionsvätska, lösning genom att utföra en omedelbar tunnskikt-kromatografi (iTLC).

- a. *Material och utrustning*

- Mobil fas – 77 g/l lösning av ammoniumacetat i vatten: metanol (50:50 V/V).
- iTLC-SG-remsor av glasfiber (till exempel Agilent SGI001)
- Doskalibrator/ioniseringskammare eller radio-TLC-skanner.

b. *Process för kvalitetskontroll*

Användning av radio-TLC-skanner

- Överför den mobila fasen till en TLC-framkallningskammare, till ett djup på 3 till 4 mm. Täck över kammaren och låt ångan stabiliseras i minst 5 minuter. Det rekommenderas starkt att nyligen färdigställda lösningsmedel används.
- Gör i ordning en TLC-remsa som är 10 cm lång och 1 cm bred.
- Rita tunna linjer 1 cm från remsans nederkant (baslinjen) samt vid 5 cm och 9,5 cm.
- Ta ett prov av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid, med hjälp av en spruta med tunn nål, och tillsätt en droppe (cirka 5 µl) på remsans baslinje.
- Framkalla remsan i framkallningskammaren tills lösningsmedlet nått fram till den sista linjen, 9,5 cm från remsans nederkant.
- Ta ut iTLC-remsan och läs av den med en radio-TLC-skanner.
- Beräkna den radiokemiska renhetsgraden genom att integrera toppvärdena på kromatogrammet. Retentionsfaktorns (R_f) specifikationer är:
 - Fria och kolloidala typer av gallium-68 = 0,0–0,2
 - gallium(⁶⁸Ga)gozetotid = 0,8–1,0

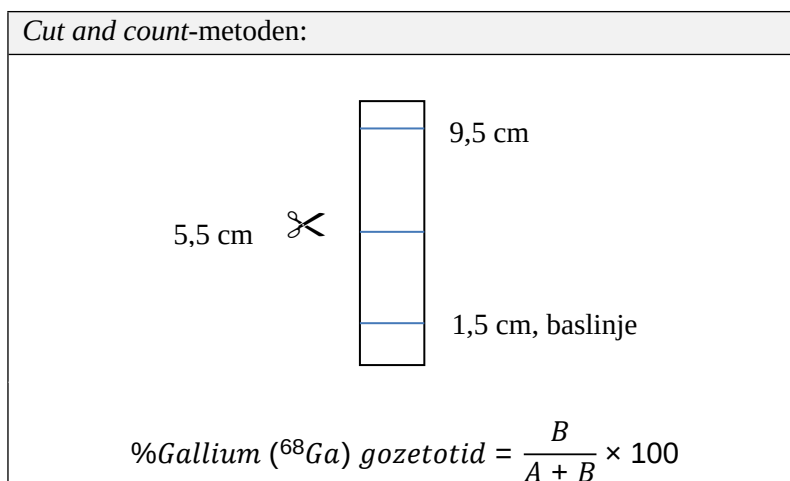
Användning av "cut and count"-teknik

- Överför den mobila fasen till en TLC-framkallningskammare, till ett djup på 3 till 4 mm. Täck över kammaren och låt ångan stabiliseras i minst 5 minuter. Det rekommenderas starkt att nyligen färdigställda lösningsmedel används.
- Gör i ordning en iTLC-remsa som är 10 cm lång och 1 cm bred.
- Rita tunna linjer 1,5 cm från remsans nederkant (baslinjen) samt vid 5,5 cm och 9,5 cm.
- Ta ett prov av gallium(⁶⁸Ga)gozetotid, med hjälp av en spruta med tunn nål, och tillsätt en droppe (cirka 5 µl) på remsans baslinje.
- Framkalla remsan i framkallningskammaren tills lösningsmedlet nått fram till den sista linjen, 9,5 cm från remsans nederkant.
- Klipp iTLC-remsan i två delar vid mittlinjen (5,5 cm) (*se nedanstående illustration*) och uppmät räkneraten för respektive del i joniseringskammare eller doskalibrator.
- Beräkna den radiokemiska renhetsgraden med hjälp av följande formel:

$$\% \text{Gallium } (^{68}\text{Ga}) \text{ gozetotid} = \frac{\text{aktivitet, övre del}}{\text{aktivitet, båda delarna}} \times 100$$

Acceptanskriterier:

- Fria och kolloidala typer av gallium-68 $\leq 3 \%$
- Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid $\geq 97\%$



Steg 4: Förvaring och administrering

- a. Förvara injektionsflaskan med gallium(⁶⁸Ga)gozetotid-lösning upprättstående i blyskydd vid högst 25 °C tills den ska användas.
- b. Inspektera lösningen visuellt bakom en strålskyddsskärm före användning. Endast klara lösningar utan synliga partiklar ska användas.
- c. Uttag av läkemedlet ska ske under aseptiska förhållanden.
- d. Vid administreringstillfället måste läkemedlet dras upp antiseptiskt genom proppen med hjälp av en endosspruta med steril engångsnål, eller med ett auktoriserat automatiserat appliceringssystem, och strålskyddsrutiner måste följas.
- e. Patientdosen ska mätas med lämpligt kalibreringssystem för radioaktivitet, omedelbart före administrering till patient. Uppgifter om administreringen ska också journalföras.

Gallium(⁶⁸Ga)gozetotid-lösning är stabil i upp till 4 timmar efter beredning. Den radiomärkta lösningen kan därmed användas inom 4 timmar efter beredning, i enlighet med den radioaktivitet som krävs för administreringen.

Radioaktivt avfall måste kasseras i enlighet med gällande nationella bestämmelser.