

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Illuccix 25 mikrogramů kit pro radiofarmakum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Injekční lahvička s práškem pro injekční roztok obsahuje 25 mikrogramů gozetotidu (ve formě trifluoracetátu).

Radionuklid není součástí kitu.

Pomocná látka se známým účinkem

Injekční lahvička s rozpouštědlem obsahuje 42 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum obsahující:

- Jedna injekční lahvička s práškem pro injekční roztok: injekční lahvička obsahuje bílý lyofilizovaný prášek.
- Jedna injekční lahvička rozpouštědla: injekční lahvička obsahuje čirý bezbarvý roztok.
- Jedna prázdná injekční lahvička: injekční lahvička je sterilní, vakuově uzavřená a používá se pro označení kitu radioizotopem.

Pro rádioaktivní označení roztokem chloridu gallitého-(⁶⁸Ga).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Illuccix je po označení radioizotopem galliem-68 indikován k detekci lézí pozitivních na prostatický specifický membránový antigen (PSMA) pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) u dospělých s karcinomem prostaty (PCa) v následujících klinických stavech:

- Primární staging pacientů s vysoce rizikovým PCa před primární kurativní léčbou.
- Podezření na recidivující PCa u pacientů se zvyšujícími se hladinami prostatického specifického antigenu (PSA) v séru po primární kurativní terapii.
- Identifikace pacientů s PSMA pozitivním progresivním metastazujícím kastračně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), u kterých je indikována léčba cílená na PSMA (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek by měli podávat pouze vyškolení zdravotničtí pracovníci s technickými znalostmi v používání a manipulaci se zobrazovacími látkami pro nukleární medicínu a pouze v určeném zařízení pro nukleární medicínu. Snímky PET/CT by měly být interpretovány pouze posuzovateli vyškolenými v interpretaci snímků PET/CT s galliem (⁶⁸Ga) (viz bod 4.4).

Dávkování

Dospělí

Doporučená injekčně podávaná aktivita je 1,8–2,2 MBq na kilogram tělesné hmotnosti (odpovídá 126 až 154 MBq u dospělé osoby o hmotnosti 70 kg) s minimální dávkou 111 MBq až do maximální dávky 259 MBq.

Speciální populace

Starší lidé

Není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Nejsou k dispozici žádné údaje o gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin / poruchou funkce ledvin v konečném stádiu. U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Použití Illuicixu u pediatrické populace není relevantní.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k intravenóznímu a vícedávkovému použití. Před podáním pacientovi je třeba jej rekonstituovat a označit radioizotopem.

Po rekonstituci a označení radioizotopem by měl být injekční roztok gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu podán jako pomalý jednorázový intravenózní bolus, následovaný intravenózním propláchnutím sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistila plná aplikace dávky. Je třeba se vyhnout lokální extravazaci vedoucí k neúmyslnému vystavení pacienta záření a vzniku artefaktů při zobrazování. Rychlost podání závisí na venózní snášenlivosti roztoku s nízkým pH, která je závislá zejména na průtoku krve žílou použitou k injekci.

Radioaktivita injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu ve stříkačce by měla být měřena pomocí kalibrátoru dávky bezprostředně před podáním pacientovi a po něm. Kalibrátor dávky musí být kalibrován a musí splňovat mezinárodní standardy.

Příprava pacienta je popsána v bodě 4.4.

Návod k rekonstituci a označení léčivého přípravku radioizotopem před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Pořízení snímku

Pacient by měl být pokud možno v poloze na zádech s rukama nad hlavou. Pro korekci atenuace a anatomickou korelaci je třeba provést nízkodávkovou počítačovou tomografii (CT) nebo magnetickou rezonanci (MR). Snímkování PET by mělo být zahájeno 60 minut po intravenózním podání injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu v přijatelném rozsahu 50 až 100 minut.

Je třeba zaznamenat interval mezi intravenózním podáním injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu a zobrazovacím vyšetřením. PET musí zahrnovat akvizici celého těla od střední části stehna až po vertex, aby bylo možné využít sníženou aktivitu ligandu gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu v močovém měchýři po vyprázdnění před skenováním.

Akvizice by měla pokračovat od spodního konce axiálního zorného pole (axial field of view) kraniálně, v trojrozměrném (3D) režimu s dobou akvizice obvykle 2–4 minuty na polohu lůžka.

Celkově by mělo být pokrytí PET totožné s rozsahem anatomického CT skenu. Celková doba skenování je obvykle 20–30 minut.

Rekonstrukce snímku

Pořízení snímku by mělo být provedeno v režimu 3D akvizice s vhodnými korekcemi dat; ke korekci atenuace lze použít CT nebo MR sken. Rekonstrukce PET by měla být provedena s korekcí atenuace a bez ní, aby byly identifikovány potenciální artefakty způsobené korekčním algoritmem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kteroukoli složku označeného radiofarmaka.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možnost hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí

Pokud dojde k hypersenzitivitě nebo anafylaktickým reakcím, musí být podávání léčivého přípravku okamžitě ukončeno a v případě potřeby zahájena intravenózní léčba. Aby bylo možné okamžitě reagovat v naléhavých případech, musí být okamžitě k dispozici potřebné léčivé přípravky a vybavení, jako je endotracheální trubice a ventilátor.

Individuální odůvodnění přínosů/rizik

U každého pacienta musí být expozice záření opodstatněná pravděpodobným přínosem. Podávaná aktivita by měla být v každém případě co nejnižší dosažitelná k získání požadovaných diagnostických informací.

K dnešnímu dni neexistují žádné údaje o výsledcích, které by informovaly o následné léčbě pacientů s vysoce rizikovým onemocněním při použití PSMA PET/CT pro primární staging.

Zkušenosti s PET při použití gallium-^{(68)Ga}-gozetotidu pro výběr pacientů pro léčbu založenou na PSMA jsou omezeny na pacienty s progresivním metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), kteří byli léčeni inhibicí dráhy androgenního receptoru (AR) a chemoterapií založenou na taxanu, a pro výběr pacientů pro léčbu lutecium-^{(177)Lu} vipivotidem tetraxetanem. Poměr přínosů a rizik nemusí být generalizovatelný na jiné typy léčby na bázi PSMA a pacienty s mCRPC s různými předchozími léčbami.

Riziko ozáření

Gallium-^{(68)Ga}-gozetotid přispívá k celkové dlouhodobé kumulativní radiační expozici pacienta, která je spojena se zvýšeným rizikem rakoviny. Je třeba zajistit bezpečné zacházení, rekonstituci a postupy označení radioizotopem, aby pacienti a zdravotničtí pracovníci byli chráněni před neúmyslnou expozicí záření (viz body 6.6 a 12).

Porucha funkce ledvin

Je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin / poruchou funkce ledvin v konečném stádiu, protože nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Příprava pacienta

Aby bylo možné získat snímky nejlepší kvality a snížit expozici záření, je třeba pacientům doporučit, aby pili dostatečné množství (např. 500 ml vody 2 hodiny před akvizicí) a aby si před PET vyšetřením a po něm vyprázdnili močový měchýř.

Interpretace snímků PET s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem

Snímky PET s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem by měly být interpretovány vizuálním hodnocením. Podezření na maligní léze je založeno na vychytávání gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu ve srovnání s tkáňovým pozadím.

Vychytávání gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu není specifické pro karcinom prostaty a může se objevit v normálních tkáních (viz bod 5.2), jiných typech rakoviny a nemaligních procesech, což může vést k falešně pozitivním nálezům. Střední až vysoké fyziologické vychytávání PSMA je zaznamenáno v ledvinách, slzných žlázách, játrech, slinných žlázách a stěně močového měchýře. Falešně pozitivní nálezy zahrnují mimo jiné karcinom ledvin, hepatocelulární karcinom, karcinom prsu, karcinom plic, benigní kostní onemocnění (např. Pagetova choroba), plicní sarkoidózu/granulomatózu, gliomy, meningiomy, paragangliomy a neurofibromy. Ganglia mohou napodobovat lymfatické uzliny.

Diagnostická účinnost gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu může být ovlivněna hladinami PSA v séru, léčbou cílenou na androgenové receptory, stádiem onemocnění a velikostí maligních lymfatických uzlin (viz bod 5.1).

PET snímky s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem by měli interpretovat pouze posuzovatelé, kteří jsou příslušně vyškoleni v interpretaci snímků PET s gallium-(⁶⁸Ga) gozetotidem. Nálezy na snímcích PET s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem by měly být vždy interpretovány ve spojení s jinými diagnostickými metodami (včetně histopatologie) a potvrzeny jinými diagnostickými metodami před zahájením následné změny léčby pacienta.

Pokud je pořízeno kontrastní CT, nesmí se použít ke korekci atenuace, protože obsah jódu může vyvolat nesprávnou korekci atenuace.

Po zákroku

Během prvních 2 hodin po injekci je třeba omezit kontakt s dětmi a těhotnými ženami.

Pacientovi je třeba doporučit, aby během prvních hodin po snímkování pil dostatečné množství vody a co nejčastěji vyprázdnil močový měchýř, aby se snížilo zbytečné vystavení záření, zejména močovému měchýři.

Konkrétní varování

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje až 42 mg sodíku v jedné dávce, což odpovídá 2,1 % maximálního denního příjmu sodíku, 2 g, doporučeného Světovou zdravotnickou organizací pro dospělého.

Kyselé pH a extravazace

Nízké pH gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu může po podání vést k reakcím v místě vpichu. Náhodná extravazace může způsobit lokální podráždění v důsledku kyselého pH roztoku. Případy extravazace je třeba řešit podle předpisů zdravotnického zařízení.

Bezpečnostní opatření týkající se rizik pro životní prostředí jsou uvedena v bodě 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k podané mikrodávce a vzhledem k tomu, že významný hepatický metabolismus je nepravděpodobný, je riziko klinicky významných farmakokinetických lékových interakcí velmi nízké. Snížení signálu z močového měchýře pozorované při současném podávání furosemidu naznačilo, že použití furosemidu a případně dalších diuretik by mohlo snížit závažnost rozptylu u PET s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid není indikován k použití u žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o užívání gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu u žen. Studie reprodukční toxicity u zvířat nebyly s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem prováděny. Nicméně všechna radiofarmaka, včetně gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu, můžou způsobit poškození plodu.

Kojení

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid není indikován k použití u žen. Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu na kojené novorozence/děti nebo na produkci mléka. Studie laktace nebyly u zvířat s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem prováděny.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Dávka záření PET/CT s gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem je kombinací radiační expozice radiofarmaka a CT.

Expozice ionizujícímu záření je spojena s indukcí rakoviny a potenciálním rozvojem dědičných vad. Vzhledem k tomu, že efektivní dávka je 3 mSv při podávání maximální doporučené aktivity 2,2 MBq na kilogram tělesné hmotnosti, očekává se, že se tyto nežádoucí účinky vyskytnou s nízkou pravděpodobností.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků je založen na zkušenostech z klinických hodnocení (677 subjektů). Nežádoucí účinky jsou zobrazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence v Tabulka 1 a jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky podle třídy a frekvence orgánových systémů

Třída orgánového systému MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	Přechodná hyperamylasemie	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	Vzácné

Třída orgánového systému MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, reakce v místě vpichu*	Vzácné

* jako je hematom v místě vpichu, teplo v místě vpichu, pruritus v místě vpichu (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

V případě podání nadměrné dávky záření injekčním roztokem gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu by měla být pokud možno absorbovaná dávka pacientovi snížena zvýšením eliminace radionuklidu z těla nucenou diurézou a častým močením.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Diagnostická radiofarmaka, detekce nádoru, jiná diagnostická radiofarmaka, ATC kód: V09IX14

Mechanismus účinku

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid se specificky váže na prostatický specifický membránový antigen (PSMA), tj. na buňky, které exprimují PSMA, včetně buněk maligního karcinomu prostaty, které nadměrně exprimují PSMA. Gallium-68 je radionuklid s výtěžností emisí, který umožňuje zobrazování PET. Na základě intenzity signálů ukazují snímky PET získané gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidem přítomnost proteinu PSMA ve tkáních.

Farmakodynamické účinky

Při chemických koncentracích používaných pro diagnostická vyšetření se nezdá, že by gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid vykazoval farmakodynamickou aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klíčové důkazy diagnostické účinnosti vyplývají z níže uvedených studií pro:

Primární staging pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty před primární kurativní léčbou

Velká prospektivní multicentrická jednoramenná studie fáze 3 s primárním stagingem (Hope et al., 2021) byla provedena ve dvou zdravotnických zařízeních: UCLA (NCT03368547) a UCSF (NCT02611882 a NCT02919111) u 764 mužů (medián [mezikvartilové rozpětí] věku: 69 [63–73] let) se středně rizikovým až vysoce rizikovým karcinomem prostaty a 277 ze 764 (36 %) následně podstoupilo prostatektomii s disekcí lymfatických uzlin (kohorta analýzy účinnosti). Studie hodnotila diagnostickou přesnost gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidového zobrazování PET/CT pro detekci metastáz pánevních uzlin ve srovnání s histopatologií v době radikální prostatektomie a disekce pánevních lymfatických uzlin (PLND). Všichni pacienti podstoupili jednu injekci gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu s

cílovou injekčně podanou aktivitou 185 MBq (povolený rozsah: 111–259 MBq) a pacienti dostávali průměrnou (SD) 196 (35) MBq. Primárními cílovými parametry studie byla citlivost, specifická, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV) zobrazování gallium-⁶⁸Ga)-gozetotidového zobrazování PET/CT pro detekci regionálních uzlinových metastáz ve srovnání s patologií při radikální prostatektomii u jednotlivých pacientů za použití regionální korelace uzlin (levá, pravá, jiná). Celkem 75 z 277 pacientů (27 %) mělo na patologii (pN1) nalezeny metastázy regionálních pánevních uzlin. Na úrovni jednotlivých pacientů byla citlivost, specifická, PPV a NPV gallium-⁶⁸Ga)-gozetotidového PET/CT na základě většinových hodnocení 40 % (95% CI: 34, 46), 95 % (95% CI: 92, 97), 75 % (95% CI: 70, 80) a 81 % (95% CI: 76, 85), resp..

Na úrovni jednotlivých regionů byla shoda mezi hodnotiteli podstatná pro pravostranné uzliny ($\kappa = 0,61$; 95% CI, 0,55–0,67) a levostranné uzliny ($\kappa = 0,66$; 95% CI, 0,60–0,71). U ostatních uzlin byla shoda mezi hodnotiteli mírná ($\kappa = 0,52$; 95% CI, 0,46–0,58).

Ve van Kalmthout et al. (2020) podstoupilo 103 dospělých pacientů mužského pohlaví s biopsicky ověřeným karcinomem prostaty a se středně a vysoce rizikovými rysy indikovanými pro rozšířenou disekci pánevních lymfatických uzlin (ePLND) gallium-⁶⁸Ga)-gozetotidové zobrazování PET/CT. Snímky PET/CT byly hodnoceny dvěma nezávislými zaslepenými hodnotiteli a ePLND byl referenčním histopatologickým standardem pro 96 ze 103 (93 %) pacientů. Citlivost, specifická, PPV a NPV gallium-⁶⁸Ga)-gozetotidového zobrazování PET/CT pro detekci metastáz lymfatických uzlin (LNM) podle pacienta jsou shrnuty v Tabulka 2.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti v primárním stagingu u pacientů s biopsií prokázaným karcinomem prostaty

	N = 96 podle pacienta ¹
Citlivost (95% CI)	42 % (27, 58)
Specifická (95% CI)	91 % (79, 97)
PPV	77 % (54, 91)
NPV	68 % (56, 78)

¹ Hodnotitelná populace

Shoda mezi posuzovateli byla $\kappa = 0,67$ pro 2 nezávislé zaslepené posuzovatele. Z analyzovaných 67 LNM bylo 26 detekováno pomocí gallium-⁶⁸Ga)-gozetotidového PET/CT, což vedlo k 38,8% citlivosti na bázi uzlin. Medián průměru metastatického ložiska u takto zachyceného LNM byl 7 mm (rozmezí: 0,3–35). Naměřená hodnota PET vynechala 41 LNM s mediánem metastatického ložiska 3,0 mm (rozmezí: 0,5 až 35,0).

Podezření na recidivující karcinom prostaty u pacientů se zvyšujícími se hladinami sérového PSA po primární kurativní léčbě

Studie PSMA-BCR (Fendler et al., 2019) byla prospektivní studie s jedním ramenem, do které bylo zařazeno 635 dospělých pacientů mužského pohlaví s mediánem věku 69 let (44–95 let) s biochemickou recidivou (BCR) po radikální prostatektomii (n = 262; 41 %), radiační léčbou (n = 169; 27 %) nebo obojím (n = 204; 32 %). BCR byla definována sérovým PSA $\geq 0,2$ ng/ml více než 6 týdnů po prostatektomii nebo zvýšením sérového PSA nejméně o 2 ng/ml nad nejnižší hodnotu po definitivní radioterapii. Pacienti měli medián hladiny PSA 2,1 ng/ml nad nejnižší hodnotu po radioterapii (rozmezí: 0,1–1154 ng/ml).

V kohortě účinnosti mělo 223 pacientů (35,1 %) informace o kompozitním referenčním standardu (CRS), tj. kombinaci následných údajů z histopatologické analýzy (primární cílový parametr), zobrazování (CT, MR a/nebo kostní sken) a sérového PSA při mediánu trvání 9 měsíců. Samotná histopatologie jako referenční standard (SOT) byla dostupná u 93 pacientů (14,6 %). Snímky PET/CT byly posouzeny třemi nezávislými hodnotiteli zaslepenými vůči jiným klinickým informacím, než je typ primární léčby a poslední hladina sérového PSA.

Detekce PSMA pozitivních lézí se vyskytla u 475 z 635 (75 %) pacientů dostávajících gallium-⁶⁸Ga)-gozetotid a vyšší míra detekce (DR) byla pozorována u pacientů s vyššími počátečními hladinami PSA

v rozmezí od 38 % (n = 136) u pacientů s PSA < 0,5 ng/ml do 97 % (n = 173) u pacientů s PSA ≥ 5,0 ng/ml.

Diagnostický výkon na základě pacienta (na jakémkoli místě) a podle referenční normy jsou uvedeny v Tabulka 3.

Tabulka 3: Diagnostická účinnost gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu u pacientů s BCR

	Kompozitní referenční standard N = 223¹	Histopatologický referenční standard N = 93¹
Citlivost na pacienta (95% CI)	není relevantní	92 % (84, 96)
Citlivost podle regionu (95% CI)	není relevantní	90 % (82, 95)
PPV na pacienta (95% CI)	92 % (88, 95)	84 % (75, 90)
PPV podle regionu (95% CI)	92 % (88, 95)	84 % (76, 91)

¹ Hodnotitelná populace

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidové PET vedlo k významnému dopadu na léčbu pacientů u více než poloviny pacientů podstupujících PET vyšetření pro lokalizaci biochemicky recidivujícího karcinomu prostaty (Fendler et al., 2020).

Identifikace pacientů s PSMA-pozitivním progresivním mCRPC, u kterých je indikována léčba cílená na PSMA

Studie VISION (NCT03511664) byla prospektivní, randomizovaná, multicentrická, nezaslepená studie fáze III s použitím gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidového PET při screeningu k vyhodnocení PSMA pozitivitu 1 003 dospělých pacientů mužského pohlaví s lézemi karcinomu prostaty a výběru pacientů k léčbě lutecium-(¹⁷⁷Lu) vipivotidem tetraxetanem. Zobrazovací kritéria byla taková, že umožnila pacientům s PSMA pozitivním mCRPC podstoupit léčbu prodlužující život pouze na základě jednoho PET vyšetření plus konvenčního snímkování s centrálním hodnotitelem definujícím pozitivitu PSMA na základě tohoto jediného PET vyšetření. V léčebném rameni zaměřeném na PSMA bylo hlášeno zlepšení celkového přežití a přežití bez radiografické progresy.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Illuccix u všech podskupin pediatrické populace při vizualizaci prostatického specifického membránového antigenu u karcinomu prostaty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti jsou odvozeny z clearance gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu v krvi/plazmě a moči z jedné klinické studie (Jamar, et al., 2016) u 3 subjektů.

Distribuce

Biodistribuce gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu v normálních orgánech je relativně rychlá, což představuje doporučený 60minutový interval (přijatelný rozsah 50 až 100 min) pro dobu absorpce mezi injekcí indikátoru a zobrazováním PET.

Příjem orgánu

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid se přednostně vychytává do buněk rakoviny prostaty s nadměrně exprimovaným PSMA. Významné vychytávání tkáně mimo cíl bylo nejvyšší pro ledviny, stěnu močového měchýře, slzné žlázy, slinné žlázy, tenké střevo, slezinu a játra se středními absorbovanými dávkami mezi 0,456 a 0,022 mGy/MBq v klesajícím pořadí, přičemž první 2 orgány indikovaly, že primární cestou vylučování je močový trakt.

Biotransformace

Na základě údajů *in vitro* prochází gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid zanedbatelným jaterním a renálním metabolismem.

Eliminace

Renální vychytávání gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu indikovalo cestu exkrece radioaktivního indikátoru renální dráhou. Asi 43 % aktivity gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu je vyloučeno z těla močí během 3 hodin po injekci.

Poločas rozpadu

Na základě biologického a terminálního poločasu gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu v krvi, který je 4,4 h, a fyzického poločasu gallia-68, který je 68 minut, je výsledný efektivní poločas gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu 54 minut.

Porucha funkce ledvin/jater

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla charakterizována. Neočekává se však, že by farmakokinetika gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu byla ovlivněna poruchou funkce ledvin nebo jater v jakémkoli klinicky významném rozsahu (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologická studie na potkanech prokázala, že při jediné intravenózní injekci 86 µg gozetotidu na kg tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Na základě nejvyšší předpokládané klinické dávky 25 µg gozetotidu (0,5 µg/kg; na základě 50 kg dospělého) a NOAEL gozetotidu u potkanů 86 µg/kg byla získána bezpečnostní rezerva 28násobku na základě plochy tělesného povrchu.

Studie mutagenity a dlouhodobé karcinogenity nebyly provedeny.

Nebyly provedeny žádné studie reprodukční nebo vývojové toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek pro injekční roztok

Demannosa

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

Natrium-acetát

Kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

6.3 Doba použitelnosti

Kit: 2 roky.

Po označení radioizotopem použijte do: 2 hodin. Po značení radioizotopem roztok neuchovávejte při teplotě nad 25°C ani jej nezmrazujte.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po rekonstituci a označení radioizotopem použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou zodpovědností uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před rekonstitucí uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a označení radioizotopem jsou uvedeny v bodě 6.3.

Uchovávání radiofarmak má být v souladu s národními předpisy o radioaktivních materiálech.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Illuccix se dodává jako kit pro radiofarmakum pro přípravu injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu.

Pro použití s generátorem germania-68/gallia-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) Eckert & Ziegler GalliaPharm krabička obsahuje:

- Jedna injekční lahvička s práškem pro injekční roztok: injekční lahvička obsahuje 25 mikrogramů gozetotidu.
- Jedna injekční lahvička rozpouštědla obsahující 2,5 ml acetátového pufru.
- Jedna prázdná injekční lahvička, sterilní, vakuově uzavřená.
- Štítek pro stínění produktu označeného radioizotopem.

Pro použití s generátorem germania-68/gallia-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) IRE ELiT Galli Ad krabička obsahuje:

- Jedna injekční lahvička s práškem pro injekční roztok: injekční lahvička obsahuje 25 mikrogramů gozetotidu.
- Jedna injekční lahvička rozpouštědla obsahující 6,4 ml acetátového pufru.
- Jedna prázdná injekční lahvička, sterilní, vakuově uzavřená.
- Štítek pro stínění produktu označeného radioizotopem.

Jedna 10ml injekční lahvička vyrobená ze skla třídy I uzavřená pryžovou zátkou a uzavřená barevným uzávěrem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné varování

Radiofarmaka by měla být přijímána, používána a podávána pouze oprávněnými osobami v určených klinických zařízeních. Jejich příjem, uchovávání, používání, přeprava a likvidace podléhá předpisům a/nebo příslušným licencím kompetentního oficiálního úřadu.

Radiofarmaka by měla být připravena způsobem, který splňuje požadavky na radiační bezpečnost i na farmaceutickou kvalitu. Je třeba přijmout vhodná aseptická opatření.

Obsah injekčních lahviček je určen pouze k přípravě injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu a nesmí být podáván přímo pacientovi bez předchozí přípravy (viz bod 12).

Opatření, která je třeba přijmout před manipulací nebo podáním léčivého přípravku

Obsah kitu před rekonstitucí a označením radioizotopem není radioaktivní. Nicméně po přidání chloridu gallitého-(⁶⁸Ga) Ph. Eur. je však třeba zachovat odpovídající stínění konečného přípravku.

Po rekonstituci a označení radioizotopem obsahuje Illuccix sterilní injekční roztok gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu s aktivitou až 1 315 MBq. Injekční roztok gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu také obsahuje kyselinu chlorovodíkovou odvozenou z roztoku chloridu gallitého-(⁶⁸Ga).

Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid je sterilní, čirý, bezbarvý roztok pro intravenózní podání, prakticky bez viditelných částic a s pH mezi 4,0 a 5,0.

Při odebrání a podávání injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu je třeba přijmout vhodná aseptická opatření.

Postupy podávání mají být prováděny tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace léčivého přípravku a ozařování obsluhy. Adekvátní stínění je povinné.

Pokud je kdykoli během přípravy tohoto léčivého přípravku narušena celistvost injekčních lahviček, nemá se přípravek používat.

Podávání radiofarmak představuje pro ostatní osoby riziko vnějšího ozáření nebo kontaminace v důsledku vylití moči, zvracení apod. Proto musí být přijata opatření na ochranu před zářením v souladu s národními předpisy.

Pokyny k rekonstituci a označení léčivého přípravku radioizotopem před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 12.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

88/152/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 4. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 4. 2025

11. DOZIMETRIE

Gallium-68 se vyrábí pomocí generátoru germania-68/gallia-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) a rozkládá se s poločasem rozpadu 68 min na stabilní zinek-68. Gallium-68 se rozkládá následovně:

- 89 % prostřednictvím pozitronové emise s průměrnou energií 836 keV následovanou fotonickým annihilačním zářením 511 keV (178 %),
- 10 % prostřednictvím orbitálního elektronového záchytu (rentgenové nebo Augerovy emise),
- 3 % prostřednictvím 13 gama přechodů z 5 excitovaných úrovní.

Odhadované absorbované dávky záření na injekční aktivitu pro orgány a tkáně dospělých pacientů po intravenózním bolusu injekčního roztoku gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu zkoumaného ve studii fáze I, jsou uvedeny v Tabulka 4. Software OLINDA-EXM byl použit k výpočtu absorbovaných orgánových dávek podle metodiky Výboru pro vnitřní radiační dávku (Committee on Medical Internal Radiation Dose, MIRD) a účinné dávky podle publikace ICRP (International Commission on Radiological Protection) 103.

Ledviny byly orgány, které dostávaly nejvyšší absorbovanou dávku. Dalšími orgány s vyšší dávkou byly močový měchýř, tenké střevo a slinné žlázy.

Tabulka 4: Odhadovaná průměrná dávka absorbovaná zářením na injekční aktivitu ve vybraných orgánech a tkáních dospělých po dávce gallium- (^{68}Ga) -gozetotidu.

Orgán/tkáň dospělých	Odhadovaná průměrná absorbovaná dávka záření na aktivitu injekce (mGy/MBq)
Nadledviny	0,012
Mozek	0,001
Prsa	0,006
Žlučník	0,012
Srdce	0,013
Ledviny	0,456
Játra	0,022
Dolní část tračnicku	0,010
Plíce	0,008
Svaly	0,008
Osteogenní buňky	0,013
Slinivka břišní	0,011
Červená kostní dřeň	0,012
Slinné žlázy	0,096
Pokožka	0,006
Tenké střevo	0,057
Slezina	0,037
Žaludek	0,009
Varlata	0,007
Brzlík	0,007
Štítná žláza	0,007
Celé tělo	0,011
Horní část tračnicku	0,013
Močový měchýř	0,112
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,0162

Efektivní dávka vyplývající z podání 2,2 MBq na kilogram tělesné hmotnosti je asi 3 mSv (Fendler et al., 2017).

Pro podanou aktivitu 185 MBq je typická dávka záření do cílových orgánů 84, 21, 18 a 11 mGy pro ledviny, močový měchýř, slinné žlázy a tenké střevo resp..

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Způsob přípravy

Krok 1: Rekonstituce a označení radioizotopem

Illuccix umožňuje přímou přípravu injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu s eluátem z jednoho z následujících generátorů (konkrétní pokyny pro použití s každým generátorem viz níže):

- Generátor germania-68/gallia-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) Eckert & Ziegler GalliaPharm
- Generátor germanium-68/gallium-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) IRE-ELiT Galli Ad

Eluát roztoku chloridu gallitého-(⁶⁸Ga) z generátoru splňuje požadavky monografie Evropského lékopisu 2464, roztok chloridu gallitého-(⁶⁸Ga) pro značení radioizotopem. Je také nutné dodržovat návod k použití poskytnutý výrobcem generátoru germania-68 / gallia-68.

Příprava injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu by měla být provedena podle následujícího aseptického postupu:

- Ke snížení expozice záření použijte vhodné stínění.
- Během přípravy a kontroly kvality gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu noste neustále nepromokavé rukavice.
- Na stínění nalepte štítek pro přípravek označený radioizotopem.
- Vyjměte odtrhací disk z lahvičky s práškem (gozetotid), lahvičky s rozpouštědlem (acetátový pufr) a prázdné lahvičky, otrete horní část každé lahvičky alkoholem, aby se povrch dezinfikoval a nechte zátky uschnout.
- K přípravě a podání používejte pouze plastové stříkačky. Nepoužívejte stříkačky s pryžovými písty.

Rekonstituce a označení radioizotopem generátorem Eckert & Ziegler GalliaPharm

Rekonstituce injekční lahvičky s práškem

1. Do lahvičky s rozpouštědlem zaveďte sterilní 10ml stříkačku s jehlou a natáhněte 2,5 ml acetátového pufru obsaženého v lahvičce.
2. Vstříkněte obsah 10 ml injekční stříkačky do injekční lahvičky s práškem.
3. Jemným krouživým pohybem injekční lahvičky s práškem zajistíte důkladné rozpuštění přípravku.

Eluce generátoru a sběr chloridu gallitého-(⁶⁸Ga)

1. Připravte stříkačku obsahující 5 ml sterilní ultračisté 0,1M HCl dodané s generátorem GalliaPharm k eluci.
2. Prázdnou lahvičku propíchněte sterilní jehlou připojenou k 0,2 mikronovému sterilnímu odvětrávanému filtru, aby se v lahvičce během procesu rekonstituce udržoval atmosférický tlak.
3. Připojte zástrčkový konektor luer výstupního vedení generátoru GalliaPharm ke sterilní jehle.
4. Prázdnou lahvičku připojte přímo k výstupnímu vedení generátoru GalliaPharm protlačením jehly pryžovým septem a vložte lahvičku do nádoby chráněné proti záření.
5. Generátor eluujte přímo do prázdné lahvičky podle návodu k použití generátoru GalliaPharm. Proved'te eluci ručně nebo pomocí pumpy. Odeberte 5 ml eluátu.
6. Na konci eluce odpojte generátor od prázdné lahvičky tak, že vyjmete jehlu z pryžového septa.

Označení radioizotopem

1. Zaveďte sterilní 10 ml injekční stříkačku s jehlou do injekční lahvičky s práškem obsahující rozpuštěný gozetotid a natáhněte obsah injekční lahvičky.
2. Přeneste obsah 10 ml stříkačky do prázdné lahvičky obsahující roztok chloridu gallitého-(⁶⁸Ga).
3. Počkejte 5 minut, než se označení radioizotopem uskuteční při pokojové teplotě.

Na konci kroku označení radioizotopem obsahuje lahvička 7,5 ml gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu.

Poté pokračujte krokem 2.

Rekonstituce a označení radioizotopem pomocí generátoru IRE ELiT Galli Ad

Rekonstituce injekční lahvičky s práškem

1. Zaveďte sterilní 10 ml stříkačku s jehlou do lahvičky s rozpouštědlem a natáhněte 6,4 ml acetátového pufru obsaženého v lahvičce.
2. Vstříkněte obsah 10 ml injekční stříkačky do injekční lahvičky s práškem.
3. Jemným krouživým pohybem injekční lahvičky s práškem zajistíte důkladné rozpuštění přípravku.

Eluce generátoru a sběr chloridu gallitého-(⁶⁸Ga)

1. Připojte zástrčkový konektor luer výstupního vedení generátoru Galli Ad ke sterilní jehle.
2. Generátor eluujte přímo do prázdné lahvičky podle návodu k použití generátoru Galli Ad. Odeberte 1,1 ml eluátu.
3. Na konci eluce odpojte generátor od prázdné lahvičky tak, že vyjmete jehlu z pryžového septa.

Označení radioizotopem

1. Zaveďte sterilní 10 ml injekční stříkačku s jehlou do injekční lahvičky s práškem obsahující rozpuštěný gozetotid a natáhněte obsah injekční lahvičky.
2. Přeneste obsah 10 ml stříkačky do prázdné lahvičky obsahující roztok chloridu gallitého-(⁶⁸Ga).
3. Počkejte 5 minut, než se označení radioizotopem uskuteční při pokojové teplotě.

Na konci kroku označení radioizotopem obsahuje lahvička 7,5 ml gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu.

Poté pokračujte krokem 2.

Krok 2: Po označení radioizotopem

1. Po 5 minutách značení radioizotopem proveďte analýzu injekční lahvičky obsahující injekční roztok gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu pro zjištění celkové koncentrace radioaktivity pomocí kalibrátoru dávky a zaznamenejte výsledek.
2. Kontrolu kvality provádějte podle doporučených metod, abyste zkontrolovali shodu se specifikacemi (viz krok 3).
3. Injekční lahvičku Illuccixu obsahující injekční roztok gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu uchovávejte ve svislé poloze v nádobě s olověným štítem při pokojové teplotě až do použití.

Krok 3: Specifikace a kontrola kvality

Pro účely ochrany proti radioaktivnímu záření provádějte kontroly kvality za štítem z olovnatého skla. Injekční roztok gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu by se měl používat pouze v případě, že jsou splněna kritéria přijatelnosti uvedená v Tabulka 5.

Tabulka 5: Specifikace injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu

Test	Analytická metoda	Kritéria přijatelnosti
Vzhled	Vizuální kontrola	Čirý bezbarvý roztok, prakticky bez viditelných částic
pH	pH proužky nebo pH metr	4,0 až 5,0

Radiochemická čistota Volný a koloidní druh gallia-68	Okamžitá chromatografie na tenké vrstvě (iTLC, viz podrobnosti níže)	≤ 3 %
--	--	-------

Určete účinnost značení injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu provedením chromatografie na tenké vrstvě (iTLC).

Proveďte iTLC pomocí proužků iTLC SG a za použití 1M amonium-acetátu: methanolu (1:1 V/V) jako mobilní fáze.

Metoda iTLC:

1. Okamžitě vytvořte proužek iTLC SG přes 2/3 destičky.

2. Měření:

a. Řezací technika:

Změřte každý kus pomocí kalibrátoru dávky radioaktivity.

Vypočítejte množství (v procentech) volného a koloidního druhu gallia-68 v roztoku pomocí vzorce:

$$\% \text{ volného a koloidního druhu gallia (}^{68}\text{Ga)} = \frac{\text{Aktivita spodní části}}{\text{Aktivita spodní části} + \text{Aktivita horní části}} \times 100$$

b. Technika skenování:

Naskenujte proužek iTLC SG radiometrickým skenerem iTLC.

Vypočítejte účinnost značení integrací píků na chromatogramu.

Specifikace retenčního faktoru (Rf) jsou:

- Volný a koloidní druh gallia-68, Rf = 0 až 0,2
- Gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid, Rf = 0,8 až 1,0

Krok 4: Podání

- Při natahování a podávání injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotid je třeba použít aseptickou techniku a radiační stínění.
- Před použitím vizuálně zkontrolujte připravený injekční roztok gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu za ochranným štítem z olovnatého skla pro účely ochrany proti radioaktivnímu záření. Používejte pouze roztoky, které jsou čiré, bezbarvé a prakticky bez viditelných částic.
- Pomocí jednodávkové injekční stříkačky opatřené sterilní jehlou a ochranným stíněním asepticky natáhněte připravený injekční roztok gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu před podáním.
- Celková radioaktivita ve stříkačce by měla být ověřena pomocí kalibrátoru dávky bezprostředně před a po podání injekčního roztoku gallium-(⁶⁸Ga)-gozetotidu pacientovi. Kalibrátor dávky musí být kalibrován a musí splňovat mezinárodní standardy.
- Radioaktivní odpad musí být zlikvidován v souladu s příslušnými národními předpisy.