



Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Illuccix 25 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 25 Mikrogramm Gozetotid (als Gozetotidtriflutat-Hydrat).

Das Radionuklid ist nicht Teil des Kits.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die Durchstechflasche mit Lösungsmittel enthält 42 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel mit folgendem Inhalt:

- Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Die Durchstechflasche enthält ein weißes lyophilisiertes Pulver.
- Eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel: Die Durchstechflasche enthält eine klare, farblose Lösung.
- Eine leere Durchstechflasche: Die Durchstechflasche ist steril, vakuumversiegelt und wird für die Radiomarkierung des Kits verwendet.

Zur Radiomarkierung mit Gallium (^{68}Ga)-Chloridlösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Illuccix ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für den Nachweis von Prostata-spezifischen Membranantigen (PSMA)-positiven Läsionen durch Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in den folgenden klinischen Situationen:

- Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der kurativen Primärtherapie.
- Verdacht auf PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Serum nach kurativer Primärtherapie.
- Identifizierung von Patienten mit PSMA-positivem, progredientem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine PSMA-gerichtete Therapie angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur von geschulten medizinischen Fachkräften mit technischer Kompetenz in der Verwendung und Handhabung nuklearmedizinischer Kontrastmittel und nur in einer speziellen nuklearmedizinischen Einrichtung verabreicht werden. PET/CT-Bilder sollten nur von Auswertern interpretiert werden, die in der Interpretation von PET/CT-Bildern mit Gallium (^{68}Ga) geschult sind (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene injizierte Aktivität beträgt 1,8–2,2 MBq pro Kilogramm Körpergewicht (entsprechend 126 bis 154 MBq bei einem Erwachsenen mit einem Gewicht von 70 kg) mit einer Mindestdosis von 111 MBq bis zu einer Höchstdosis von 259 MBq.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten zu Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung/Nierenfunktionsstörung im Endstadium vor. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung als nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Illuccix bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur intravenösen Anwendung zur Mehrfachverwendung bestimmt. Es muss vor der Verabreichung am Patienten rekonstituiert und radioaktiv markiert werden.

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung muss die Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung als langsamer einzelner intravenöser Bolus verabreicht werden, gefolgt von einer intravenösen Spülung mit steriler 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis verabreicht wurde. Eine lokale Extravasation, die zu einer unbeabsichtigten Strahlenexposition des Patienten sowie zu Bildgebungsartefakten führen kann, ist zu vermeiden. Die Verabreichungsgeschwindigkeit hängt von der venösen Verträglichkeit einer Lösung mit niedrigem pH-Wert ab, die wiederum hauptsächlich von der Durchblutung der für die Injektion verwendeten Vene abhängt.

Die Radioaktivität der Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung in der Spritze sollte unmittelbar vor und nach der Verabreichung an den Patienten mit einem Dosiskalibrator gemessen werden. Der Dosiskalibrator muss kalibriert sein und internationalen Standards entsprechen.

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Hinweise zur Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Bildgebung

Der Patient sollte möglichst in Rückenlage mit den Armen über dem Kopf positioniert werden. Zur Schwächungskorrektur und anatomischen Korrelation sollte eine Low-Dose Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Die PET-Aufnahme sollte 60 Minuten nach der intravenösen Verabreichung von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung gestartet werden, wobei ein Zeitraum von 50 bis 100 Minuten akzeptabel ist.

Der Zeitraum zwischen der intravenösen Verabreichung von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung und der Bildgebung sollte aufgezeichnet werden. Die PET muss eine Ganzkörperaufnahme von der Mitte des Oberschenkels bis zur Schädelbasis umfassen, um die verringerte Aktivität des Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Liganden in der Harnblase nach der Miktion vor dem Scan auszunutzen.

Die Erfassung sollte vom unteren Ende des axialen Sichtfelds nach kranial im dreidimensionalen (3D) Modus mit einer Akquisitionszeit von normalerweise 2-4 Minuten pro Bettposition erfolgen. Der Untersuchungsbereich der PET sollte insgesamt mit dem der anatomischen CT identisch sein. In der Regel beträgt die Gesamt-Scandauer zwischen 20 und 30 Minuten.

Bildrekonstruktion

Die Bildgebung sollte im 3D-Akquisitionsmodus mit entsprechenden Datenkorrekturen durchgeführt werden; der CT- oder MRT-Scan kann zur Schwächungskorrektur verwendet werden. Die PET-Rekonstruktion sollte mit und ohne Schwächungskorrektur durchgeführt werden, um potenzielle Artefakte zu identifizieren, die durch den Korrekturalgorithmus verursacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des markierten radioaktiven Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen

Wenn Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen und gegebenenfalls eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um in Notfällen sofortige Maßnahmen zu ergreifen, müssen die notwendigen Arzneimittel und Geräte wie Endotrachealtubus und Beatmungsgerät sofort zur Verfügung stehen.

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den wahrscheinlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie möglich sein, um die erforderlichen diagnostischen Informationen zu erhalten.

Bislang liegen keine Ergebnisdaten vor, die Aufschluss über das weitere Management von Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung geben, wenn PSMA-PET/CT für das primäre Staging verwendet wird.

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-PET zur Auswahl von Patienten für eine PSMA-basierte Therapie ist beschränkt auf Patienten mit progredientem metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor (AR)-Signalwegs und Taxan-basierter Chemotherapie behandelt wurden, und auf die Auswahl von Patienten für die Behandlung mit Lutetium (^{177}Lu)-Vipivotid-Tetraxetan. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann möglicherweise nicht für andere Arten der PSMA-basierten Therapie und Patienten mit mCRPC und abweichenden Vorbehandlungen verallgemeinert werden.

Strahlenrisiko

Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenbelastung des Patienten bei, die wiederum mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert ist. Die sichere Handhabung, Rekonstitution und Radiomarkierung muss gewährleistet sein, um Patienten und medizinisches Fachpersonal vor unbeabsichtigter Strahlenexposition zu schützen (siehe Abschnitte 6.6 und 12).

Nierenfunktionsstörung

Eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung/Nierenfunktionsstörung im Endstadium ist erforderlich, da keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen finden Sie in Abschnitt 4.2.

Vorbereitung des Patienten

Um Bilder von bester Qualität zu erhalten und die Strahlenbelastung zu reduzieren, sollten die Patienten aufgefordert werden, ausreichend zu trinken (z. B. eine orale Aufnahme von 500 ml Wasser 2 Stunden vor der Aufnahme) und ihre Blase vor und nach der PET-Untersuchung zu entleeren.

Auswertung der Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid-PET-Bilder

PET-Bilder mit Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid sollten mittels visueller Auswertung interpretiert werden. Der Verdacht auf maligne Läsionen basiert auf der Aufnahme von Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid im Vergleich zum Gewebehintergrund.

Die Aufnahme von Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid ist nicht spezifisch für Prostatakrebs und kann in gesundem Gewebe (siehe Abschnitt 5.2), bei anderen Krebsarten und bei nicht-malignen Prozessen auftreten, was möglicherweise zu falsch positiven Befunden führt. Eine moderate bis hohe physiologische Aufnahme von PSMA wird in den Nieren, den Tränendrüsen, der Leber, den Speicheldrüsen und der Harnblasenwand beobachtet. Falsch-positive Befunde schließen Nierenzellkarzinome, Leberzellkarzinome, Brustkrebs, Lungenkrebs, gutartige Knochenkrankungen (z. B. Morbus Paget), pulmonale Sarkoidose/Granulomatose, Gliome, Meningeome, Paraganliome und Neurofibrome ein, sind aber nicht auf diese beschränkt. Ganglien können Lymphknoten vortäuschen.

Die diagnostische Leistung von Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid kann durch den PSA-Spiegel im Serum, Androgenrezeptor-gerichtete Behandlungen, das Krankheitsstadium und die Größe der malignen Lymphknoten beeinflusst werden (siehe Abschnitt 5.1).

PET-Bilder mit Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid sollten nur durch Auswerter interpretiert werden, die in der Interpretation von PET-Bildern mit Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid entsprechend geschult wurden. Die Befunde von PET-Bildern mit Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid sollten immer in Verbindung mit anderen diagnostischen Methoden (einschließlich Histopathologie) interpretiert und durch diese bestätigt werden, bevor eine Änderung der Behandlung des Patienten eingeleitet wird.

Falls ein kontrastmittelverstärktes CT erworben wurde, darf es nicht zur Schwächungskorrektur verwendet werden, da der Jodgehalt zu einer falschen Schwächungskorrektur führen kann.

Nach dem Verfahren

Enger Kontakt mit Säuglingen und schwangeren Frauen muss während der ersten 2 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Der Patient sollte aufgefordert werden, in den ersten Stunden nach dem Scan so oft wie möglich ausreichend Wasser zu trinken und seine Blase zu entleeren, um eine unnötige Strahlenbelastung, insbesondere der Blase, zu reduzieren.

Spezielle Warnhinweise

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 42 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Saurer pH-Wert und Extravasation

Der niedrige pH-Wert von Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid kann nach der Verabreichung zu Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Eine versehentliche Extravasation kann aufgrund des sauren pH-Werts der Lösung lokale Reizungen verursachen. Fälle von Extravasation sollten gemäß den Richtlinien der Einrichtung behandelt werden.

Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Umweltgefährdung sind in Abschnitt 6.6 zu finden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Angesichts der verabreichten Mikrodosis und der Tatsache, dass ein signifikanter hepatischer Metabolismus unwahrscheinlich ist, ist das Risiko für klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sehr gering. Die bei gleichzeitiger Gabe von Furosemid beobachtete Signalreduktion der Harnblase deutete darauf hin, dass die Anwendung von Furosemid und möglicherweise anderen Diuretika das Ausmaß der Streuung bei einer Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-PET reduzieren könnte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid bei Frauen vor. Mit Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Alle radioaktiven Arzneimittel, einschließlich Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid, können jedoch den Fötus schädigen.

Stillzeit

Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling oder auf die Milchbildung vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Laktation mit Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid durchgeführt.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Auswirkung von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Strahlendosis bei einer PET/CT mit Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid ist die Kombination der Strahlenexposition bedingt durch das radioaktive Arzneimittel und der CT.

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Entstehung von Krebs und einer möglichen Schädigung des Erbguts in Verbindung gebracht. Da die effektive Dosis bei Verabreichung der maximal empfohlenen Aktivität von 2,2 MBq pro Kilogramm Körpergewicht 3 mSv beträgt, besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Nebenwirkungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Liste der Nebenwirkungen basiert auf Erfahrungen aus klinischen Studien (677 Teilnehmer). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt und definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Vorübergehende Hyperamylasämie	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle*	Selten

* wie z. B. Hämatom an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall von Überdosierung berichtet.

Bei Verabreichung einer zu hohen Strahlendosis bei der Anwendung der Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid Injektionslösung sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis soweit möglich reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch eine forcierte Diurese und häufige Miktion erhöht wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, andere Radiodiagnostika zur Tumorerkennung, ATC-Code: V09IX14

Wirkmechanismus

Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid bindet spezifisch an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA), d. h. an die Zellen, die PSMA exprimieren, einschließlich maligner Prostatakrebszellen, die PSMA überexprimieren. Gallium-68 ist ein Radionuklid mit einer Emissionsrate, die eine PET-Bildgebung ermöglicht. Basierend auf der Signalintensität zeigen die mit Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid erhaltenen Bilder das Vorhandensein des Proteins PSMA im Gewebe an.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den für diagnostische Untersuchungen verwendeten chemischen Konzentrationen scheint Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid keinerlei pharmakodynamische Aktivität zu besitzen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die wichtigsten Belege der diagnostischen Wirksamkeit stammen aus den unten genannten Studien für:

Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom vor der kurativen Primärtherapie

Eine große prospektive, multizentrische, einarmige Phase-III-Studie zum primären Staging (Hope et al., 2021) wurde an zwei Einrichtungen durchgeführt: UCLA (NCT03368547) und UCSF (NCT02611882 und NCT02919111) bei 764 Männern (mittleres [Interquartilsabstand] Alter: 69 [63–73] Jahre) mit Prostatakarzinom mit mittlerem bis hohem Risiko; 277 von 764 (36 %) Männer unterzogen sich anschließend einer Prostatektomie mit Lymphknotendisektion (Kohorte zur Wirksamkeitsanalyse). Die Studie untersuchte die diagnostische Genauigkeit der PET/CT-Bildgebung mit Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid zum Nachweis von Metastasen in den Beckenlymphknoten im Vergleich zur Histopathologie zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie und der Lymphadenektomie im Beckenraum (pelvic lymph node dissection, PLND). Alle Patienten erhielten eine einzelne Injektion mit Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid mit einer Zielaktivität von 185 MBq (zulässiger Bereich: 111–259 MBq), wobei bei den Patienten ein Mittelwert (SD) von 196 (35) MBq erreicht wurde. Die primären Endpunkte der Studie waren die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive Wert (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) der PET/CT-Bildgebung mit Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid zum Nachweis regionaler Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur Pathologie bei radikaler Prostatektomie pro Patient unter Verwendung der regionalen Korrelation der Lymphknoten (links, rechts, sonstiges). Bei insgesamt 75 von 277 Patienten (27 %) wurden in der Pathologie regionale Metastasen in den Beckenlymphknoten gefunden (pN1). Auf Patientenebene betragen die Sensitivität, die Spezifität, der PPV und der NPV der PET/CT-Bildgebung mit Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid basierend auf den meisten Auswertungen 40 % (95 %-KI: 34, 46), 95 % (95 %-KI: 92, 97), 75 % (95 %-KI: 70, 80) bzw. 81 % (95 %-KI: 76, 85).

Auf der Ebene der einzelnen Regionen gab es eine wesentliche Übereinstimmung zwischen den Auswertern für rechtsseitige Knoten ($\kappa = 0,61$; 95 %-KI: 0,55–0,67) und linksseitige Knoten ($\kappa = 0,66$; 95 %-KI: 0,60–0,71). Bei den anderen Knoten ergab sich eine moderate Übereinstimmung zwischen den Auswertern ($\kappa = 0,52$; 95 %-KI, 0,46–0,58).

In der Studie von van Kalmthout et al. (2020) wurden bei 103 erwachsenen männlichen Patienten mit durch Biopsie bestätigtem Prostatakarzinom und mittel- bis hochgradigen Risikomerkmale, für die eine erweiterte Lymphadenektomie im Beckenraum (ePLND) indiziert war, PET/CT-Aufnahmen mit Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid durchgeführt. Die PET/CT-Scans wurden von zwei unabhängigen, verblindeten Gutachtern ausgewertet, wobei ePLND der histopathologische Referenzstandard für 96 von 103 (93 %) Patienten war. Die patientenbasierte Sensitivität, Spezifität, der PPV und NPV zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen (LNM) mittels PET/CT-Aufnahmen mit Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse im primären Staging bei Patienten mit einem durch Biopsie bestätigtem Prostatakarzinom

	Patientenbasiert N = 96 ¹
Sensitivität (95 %-KI)	42 % (27, 58)
Spezifität (95 %-KI)	91 % (79, 97)
PPV	77 % (54, 91)
NPV	68 % (56, 78)

¹ Auswertbare Population

Die Übereinstimmung zwischen den beiden unabhängigen, verblindeten Auswertern lag bei $\kappa = 0,67$. Von den 67 analysierten LNM wurden 26 durch Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid-PET/CT nachgewiesen, was einer Lymphknoten-basierten Sensitivität von 38,8 % entsprach. Der mediane Durchmesser der metastatischen Ablagerung in diesen nachgewiesenen LNM betrug 7 mm (Bereich: 0,3–35). Bei der PET-Auswertung wurden 41 LNM mit einer medianen metastatischen Ablagerung von 3,0 mm (Bereich: 0,5 bis 35,0) nicht berücksichtigt.

Verdacht auf Prostatakarzinom-Rezidiv bei Patienten mit steigenden PSA-Werten im Serum nach kurativer Primärtherapie

Die PSMA-BCR-Studie (Fendler et al., 2019) war eine einarmige, prospektive Studie, in die 635 erwachsene männliche Patienten mit einem medianen Alter von 69 Jahren (44-95 Jahre) mit biochemischem Rezidiv (BCR) nach radikaler Prostatektomie (n = 262; 41 %), Strahlentherapie (n = 169; 27 %) oder beidem (n = 204; 32 %) aufgenommen wurden. BCR war definiert durch einen Serum-PSA-Wert von $\geq 0,2$ ng/ml mehr als 6 Wochen nach Prostatektomie oder durch einen Anstieg des Serum-PSA-Wertes um mindestens 2 ng/ml über dem Nadir nach einer definitiven Strahlentherapie. Die Patienten wiesen nach der Strahlentherapie einen medianen PSA-Wert von 2,1 ng/ml über dem Nadir (Bereich: 0,1-1 154 ng/ml) auf.

In der Wirksamkeitskohorte war für 223 Patienten (35,1 %) ein kombinierter Referenzstandard (CRS) verfügbar, d. h. eine Kombination von Nachbeobachtungsdaten aus histopathologischen Analysen (primärer Endpunkt), Bildgebung (CT, MRT und/oder Knochenscan) und seriellem Serum-PSA bei einer medianen Dauer von 9 Monaten. Die Histopathologie allein als Referenzstandard (SOT) war für 93 Patienten (14,6 %) verfügbar. Die PET/CT-Scans wurden von drei unabhängigen Auswertern ausgewertet, die gegenüber den klinischen Informationen mit Ausnahme der Art der Primärtherapie und dem letzten PSA-Wert verblindet waren.

PSMA-positive Läsionen wurden bei 475 von 635 (75 %) Patienten nachgewiesen, die Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid erhielten, und bei Patienten mit höheren PSA-Ausgangswerten wurde eine höhere Nachweisrate beobachtet, die von 38 % (n = 136) bei Patienten mit einem PSA-Wert $< 0,5$ ng/ml bis zu 97 % (n = 173) bei Patienten mit einem PSA-Wert $\geq 5,0$ ng/ml reichte.

Die diagnostische Leistung auf Patientenbasis (an jedem Ort) und nach Referenzstandard ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Diagnostische Leistung von Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid bei BCR-Patienten

	Kombinierter Referenzstandard N = 223¹	Histopathologischer Referenzstandard N = 93¹
Sensitivität pro Patient (95 %-KI)	n. z.	92 % (84, 96)
Sensitivität pro Region (95 %-KI)	n. z.	90 % (82, 95)
PPV pro Patient (95 %-KI)	92 % (88, 95)	84 % (75, 90)
PPV pro Region (95 %-KI)	92 % (88, 95)	84 % (76, 91)

¹ Auswertbare Population

Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid-PET führte bei mehr als der Hälfte der Patienten, die sich einer PET-Untersuchung zur Lokalisierung von biochemisch rezidivierendem Prostatakrebs unterzogen, zu einer relevanten Auswirkung auf das Patientenmanagement (Fendler et al., 2020).

Identifizierung von Patienten mit PSMA-positivem progredientem mCRPC, bei denen eine PSMA-gerichtete Therapie angezeigt ist

Bei der VISION-Studie (NCT03511664) handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie, bei der eine Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid-PET-Untersuchung beim Screening eingesetzt wurde, um die PSMA-Positivität von 1003 erwachsenen männlichen Patienten mit Prostatakrebsläsionen zu bewerten und Patienten für eine Therapie mit Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Vipivotid-Tetraxetan auszuwählen. Bildgebungskriterium war, dass Patienten mit PSMA-positivem mCRPC eine lebensverlängernde Therapie auf der Grundlage von nur einem PET-Scan plus konventioneller Bildgebung erhalten konnten, wobei ein zentraler Auswerter die PSMA-Positivität auf der Grundlage dieses einzelnen PET-Scans feststellte. Ein verbessertes Gesamtüberleben und radiografisches progressionsfreies Überleben wurden im PSMA-gerichteten Therapiearm berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Illuccix eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Visualisierung des Prostata-spezifischen Membranantigens bei Prostatakrebs gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften werden aus der Blut-/Plasma- und Urin-Clearance von Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid aus einer einzigen klinischen Studie (Jamar, et al., 2016) mit drei Teilnehmern abgeleitet.

Verteilung

Die Bioverteilung von Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid in normalen Organen erfolgt relativ schnell, was das empfohlene 60-Minuten-Intervall (akzeptabler Bereich 50 bis 100 Minuten) für die Aufnahmezeit zwischen der Injektion des Tracers und der PET-Bildgebung erklärt.

Aufnahme in Organe

Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid wird bevorzugt in Prostatakrebszellen mit überexprimiertem PSMA aufgenommen. Die größte Aufnahme in Off-Target-Gewebe wurde in den Nieren, der Harnblasenwand, den Tränendrüsen, den Speicheldrüsen, dem Dünndarm, der Milz und der Leber mit mittleren absorbierten Dosen zwischen 0,456 und 0,022 mGy/MBq in abnehmender Reihenfolge beobachtet, wobei die ersten beiden Organe darauf hindeuten, dass die Ausscheidung primär über die Harnwege erfolgt.

Biotransformation

Basierend auf *In-vitro*-Daten durchläuft Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid einen vernachlässigbaren hepatischen und renalen Metabolismus.

Elimination

Die renale Aufnahme von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid deutete auf den Ausscheidungsweg des Radiotracers über die Nieren hin. Etwa 43 % der Aktivität von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid wird innerhalb von 3 Stunden nach der Injektion über den Urin aus dem Körper ausgeschieden.

Halbwertszeit

Auf Grundlage der biologischen und terminalen Halbwertszeit von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid von 4,4 Std und der physikalischen Halbwertszeit von Gallium-68 von 68 Minuten beträgt die resultierende effektive Halbwertszeit von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid 54 Minuten.

Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht charakterisiert. Es wird jedoch nicht erwartet, dass die Pharmakokinetik von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid durch Nieren- oder Leberfunktionsstörungen in einem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst wird (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Eine toxikologische Studie an Ratten hat gezeigt, dass bei einer einzelnen intravenösen Injektion von 86 µg Gozetotid pro kg Körpergewicht keine schädlichen Auswirkungen beobachtet wurden. Auf der Grundlage der höchsten erwarteten klinischen Dosis von 25 µg Gozetotid (0,5 µg/kg; basierend auf einem Erwachsenen mit 50 kg Körpergewicht) und dem NOAEL von Gozetotid in der Ratte von 86 µg/kg ergibt sich eine Sicherheitsspanne, die basierend auf der Körperoberfläche dem 28-Fachen der Dosis entspricht.

Es wurden keine Studien zur Mutagenität und zur Langzeit-Karzinogenität durchgeführt.

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

D-Mannose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

Natriumacetat

Salzsäure 36%

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Kit: 2 Jahre.

Nach der Radiomarkierung: 2 Stunden. Die Lösung nach der Radiomarkierung nicht über 25°C lagern oder einfrieren.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach der Rekonstitution und Radiomarkierung sofort verwendet werden. Sofern nicht sofort angewendet, ist der Anwender für die Zeitdauer und Bedingungen der Lagerung bis zur Verwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der Rekonstitution im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Illuccix wird als Kit für die Herstellung des radioaktiven Arzneimittels Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung geliefert.

Zur Verwendung mit dem Eckert & Ziegler GalliaPharm Germanium-68/Gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-Generator enthält die Packung:

- Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Die Durchstechflasche enthält 25 Mikrogramm Gozetotid.
- Eine Durchstechflasche mit 2,5 ml Lösungsmittel (Acetatpuffer).
- Eine leere, sterile, vakuumversiegelte Durchstechflasche.
- Etikett zur Abschirmung eines radiomarkierten Produkts.

Zur Verwendung mit dem IRE ELiT Galli Ad Germanium-68/Gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-Generator enthält die Packung:

- Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Die Durchstechflasche enthält 25 Mikrogramm Gozetotid.
- Eine Durchstechflasche mit 6,4 ml Lösungsmittel (Acetatpuffer).
- Eine leere, sterile, vakuumversiegelte Durchstechflasche.
- Etikett zur Abschirmung eines radiomarkierten Produkts.

Bei jeder Durchstechflasche handelt es sich um eine 10 ml-Durchstechflasche aus Glas vom Typ I, die mit einem Gummistopfen verschlossen und mit einer farbigen Schutzkappe versiegelt ist.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeiner Warnhinweis

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, ihr Transport und ihre Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor Strahlung und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist nur für die Herstellung der Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung bestimmt und darf ohne die vorherigen Vorbereitungsschritte dem Patienten nicht direkt verabreicht werden (siehe Abschnitt 12).

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Der Inhalt des Kits vor der Rekonstitution und Radiomarkierung ist nicht radioaktiv. Nach Zugabe von Gallium (^{68}Ga)-Chlorid Ph. Eur. muss jedoch eine ausreichende Abschirmung des Endpräparats aufrechterhalten werden.

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung enthält Illuccix eine sterile Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit einer Aktivität von bis zu 1 315 MBq. Die Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung enthält außerdem Salzsäure, die aus der Gallium-68-Chloridlösung stammt.

Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid ist eine sterile, klare, farblose Lösung zur intravenösen Verabreichung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln und mit einem pH-Wert zwischen 4,0 und 5,0.

Bei der Entnahme und Verabreichung von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung sind angemessene aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders minimiert wird. Eine effektive Abschirmung der Strahlung ist zwingend erforderlich.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit der Durchstechflaschen beeinträchtigt wird, darf es nicht verwendet werden.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln birgt Risiken für andere Personen durch externe Strahlung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrechen usw. Es sind daher Strahlenschutzmaßnahmen gemäß den nationalen Vorschriften zu treffen.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TELIX INNOVATIONS
Rue de Hermée 255
4040 HERSTAL
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7012948.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27 May 2025

10. STAND DER INFORMATION

05/2025

11. DOSIMETRIE

Gallium-68 wird mittels eines Germanium-68/Gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-Generators hergestellt und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 68 min zu stabilem Zink-68. Gallium-68 zerfällt wie folgt:

- zu 89 % durch Positronenemission mit einer durchschnittlichen Energie von 836 keV, gefolgt von photonischer Annihilationsstrahlung von 511 keV (178 %),
- zu 10 % durch orbitalen Elektroneneinfang (Röntgen- oder Auger-Emissionen),
- zu 3 % durch 13 Gamma-Übergänge aus 5 angeregten Niveaus.

Die in der Phase-I-Studie untersuchten geschätzten resorbierten Strahlendosen pro Injektionsaktivität für Organe und Gewebe von erwachsenen Patienten nach einem intravenösen Bolus von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Software OLINDA-EXM wurde verwendet, um die in den Organen absorbierten Strahlendosen gemäß der Methodik des Committee on Medical Internal Radiation Dose (MIRD) und die effektive Dosis gemäß Veröffentlichung 103 der ICRP (International Commission on Radiological Protection) zu berechnen.

Die Nieren waren die Organe mit der höchsten absorbierten Dosis. Weitere Organe mit höherer Dosis waren Harnblase, Dünndarm und Speicheldrüsen.

Tabelle 4: Geschätzte mittlere absorbierte Strahlendosis pro Injektionsaktivität in ausgewählten Organen und Geweben von Erwachsenen nach einer Gallium (⁶⁸Ga)-Gozetotid-Dosis

Organ/Gewebe von Erwachsenen	Geschätzte mittlere absorbierte Strahlendosis pro Injektionsaktivität (mGy/MBq)
Nebennieren	0,012
Gehirn	0,001
Brust	0,006
Gallenblase	0,012
Herz	0,013
Nieren	0,456
Leber	0,022
Unteres Kolon	0,010
Lunge	0,008
Muskel	0,008
Osteogene Zellen	0,013
Pankreas	0,011
Rotes Knochenmark	0,012
Speicheldrüsen	0,096
Haut	0,006
Dünndarm	0,057
Milz	0,037
Magen	0,009
Hoden	0,007
Thymus	0,007
Schilddrüse	0,007
Gesamtkörper	0,011
Oberes Kolon	0,013
Harnblase	0,112
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,0162

Die effektive Dosis, die sich aus der Verabreichung von 2,2 MBq pro Kilogramm Körpergewicht ergibt, beträgt etwa 3 mSv (Fendler et al., 2017).

Bei einer verabreichten Aktivität von 185 MBq beträgt die typische Strahlendosis für die Zielorgane 84, 21, 18 und 11 mGy für die Nieren, die Harnblase, die Speicheldrüsen bzw. den Dünndarm.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Methode der Zubereitung

Schritt 1: Rekonstitution und Radiomarkierung

Illuccix ermöglicht die direkte Zubereitung der Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit dem Eluat aus einem der folgenden Generatoren (spezifische Hinweise für die Verwendung der jeweiligen Generatoren siehe unten):

- Eckert & Ziegler GalliaPharm Germanium-68/Gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-Generator
- IRE-ELiT Galli Ad Germanium-68/Gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-Generator

Das Eluat der Gallium (^{68}Ga)-Chloridlösung aus dem Generator erfüllt die Anforderungen der Ph. Eur. Monographie 2464, Gallium (^{68}Ga)-Chloridlösung zur Radiomarkierung. Die Gebrauchsanweisung des Herstellers des Germanium-68/Gallium-68-Generators ist ebenfalls zu beachten.

Die Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung sollte nach folgendem aseptischen Verfahren zubereitet werden:

- Verwenden Sie eine geeignete Abschirmung, um die Strahlenbelastung zu reduzieren.
- Tragen Sie während der Zubereitung und Qualitätskontrolle von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid immer wasserdichte Handschuhe.
- Bringen Sie das Etikett für das radioaktiv markierte Arzneimittel an der Abschirmung an.
- Entfernen Sie die Flip-Off-Kappe von der Durchstechflasche mit dem Pulver (Gozetotid), der Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel (Acetatpuffer) und der leeren Durchstechflasche; tupfen Sie die Oberseite jeder Durchstechflasche mit Alkohol ab, um die Oberfläche zu desinfizieren und lassen Sie die Stopfen trocknen.
- Verwenden Sie nur Kunststoffspritzen zur Zubereitung und Verabreichung. Verwenden Sie keine Spritzen mit Gummikolben.

Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Eckert & Ziegler GalliaPharm-Generator

Rekonstitution der Durchstechflasche mit Pulver

1. Führen Sie die Nadel einer sterilen 10-ml-Spritze in die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel ein und ziehen Sie die 2,5 ml des in der Durchstechflasche enthaltenen Acetatpuffers auf.
2. Injizieren Sie den Inhalt der 10-ml-Spritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
3. Schwenken Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver vorsichtig, um sicherzustellen, dass das Produkt vollständig aufgelöst ist.

Elution des Generators und Entnahme von Gallium (^{68}Ga)-Chlorid

1. Bereiten Sie eine Spritze mit 5 ml steriler reinsten Salzsäure 0,1 M HCl vor, die dem GalliaPharm-Generator für die Elution beiliegt.
2. Durchstechen Sie die leere Durchstechflasche mit einer sterilen Nadel, die an einen sterilen 0,2-Mikron-Belüftungsfiter angeschlossen ist, um den atmosphärischen Druck innerhalb der Durchstechflasche während der Rekonstitution aufrechtzuerhalten.
3. Verbinden Sie den männlichen Luer-Anschluss der Auslassleitung des GalliaPharm-Generators mit einer sterilen Nadel.
4. Verbinden Sie die leere Durchstechflasche direkt mit der Auslassleitung des GalliaPharm-Generators, indem Sie die Nadel durch das Gummiseptum stechen. Stellen Sie die Durchstechflasche in einen gegen Strahlung abgeschirmten Behälter.

5. Eluieren Sie den Generator entsprechend der Gebrauchsanweisung des GalliaPharm-Generators direkt in die leere Durchstechflasche. Führen Sie die Elution manuell oder mittels Pumpe durch. Entnehmen Sie 5 ml Eluat.
6. Nach Abschluss der Elution trennen Sie den Generator von der leeren Durchstechflasche, indem Sie die Nadel aus dem Gummiseptum ziehen.

Radiomarkierung

1. Führen Sie die Nadel einer sterilen 10-ml-Spritze in die Pulverflasche mit dem gelösten Gozetotid ein und ziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche auf.
2. Überführen Sie den Inhalt der 10-ml-Spritze in die leere Durchstechflasche mit dem Gallium (^{68}Ga)-Chlorid.
3. Warten Sie 5 Minuten, bis die Radiomarkierung bei Raumtemperatur stattfindet.

Am Ende der Radiomarkierung enthält die Durchstechflasche 7,5 ml Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid.

Fahren Sie dann mit Schritt 2 fort.

Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem IRE ELiT Galli Ad-Generator

Rekonstitution der Durchstechflasche mit Pulver

1. Führen Sie die Nadel einer sterilen 10-ml-Spritze in das Fläschchen mit dem Lösungsmittel ein und ziehen Sie die 6,4 ml des in der Durchstechflasche enthaltenen Acetatpuffers auf.
2. Injizieren Sie den Inhalt der 10-ml-Spritze in die Durchstechflasche mit dem Pulver.
3. Schwenken Sie die Durchstechflasche mit dem Pulver vorsichtig, um sicherzustellen, dass das Produkt vollständig aufgelöst ist.

Elution des Generators und Entnahme von Gallium (^{68}Ga)-Chlorid

1. Verbinden Sie den männlichen Luer-Anschluss der Auslassleitung des Galli Ad-Generators mit einer sterilen Nadel.
2. Eluieren Sie den Generator entsprechend der Gebrauchsanweisung des Galli Ad-Generators direkt in die leere Durchstechflasche. Entnehmen Sie 1,1 ml Eluat.
3. Nach Abschluss der Elution trennen Sie den Generator von der leeren Durchstechflasche, indem Sie die Nadel aus dem Gummiseptum ziehen.

Radiomarkierung

1. Führen Sie die Nadel einer sterilen 10-ml-Spritze in die Pulverflasche mit dem gelösten Gozetotid ein und ziehen Sie den Inhalt der Durchstechflasche auf.
2. Überführen Sie den Inhalt der 10-ml-Spritze in die leere Durchstechflasche mit dem Gallium (^{68}Ga)-Chlorid.
3. Warten Sie 5 Minuten, bis die Radiomarkierung bei Raumtemperatur stattfindet.

Am Ende der Radiomarkierung enthält die Durchstechflasche 7,5 ml Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid.

Fahren Sie dann mit Schritt 2 fort.

Schritt 2: Nach der Radiomarkierung

1. Messen Sie nach 5 Minuten Radiomarkierung die Gesamtradioaktivität in der Durchstechflasche mit der Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit einem Dosiskalibrator und notieren Sie das Ergebnis.
2. Führen Sie Qualitätskontrollen entsprechend den empfohlenen Methoden durch, um die Einhaltung der Spezifikationen zu überprüfen (siehe Schritt 3).
3. Lagern Sie die Illuccix-Durchstechflasche mit der Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung bis zur Anwendung aufrecht in einem Behältnis mit Bleiabschirmung bei Raumtemperatur.

Schritt 3: Spezifikationen und Qualitätskontrolle

Führen Sie die Qualitätskontrollen zum Schutz vor Strahlung hinter einer Bleiglas-Abschirmung durch. Die Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung darf nur verwendet werden, wenn die in **Error! Reference source not found.** aufgeführten Akzeptanzkriterien erfüllt sind.

Tabelle 5: Spezifikationen für die Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung

Test	Analytische Methode	Akzeptanzkriterien
Aussehen	Visuelle Kontrolle	Klare, farblose Lösung, praktisch frei von sichtbaren Partikeln
pH-Wert	pH-Streifen oder pH-Meter	4,0 bis 5,0
Radiochemische Reinheit Freies und kolloidales Gallium-68	Instant-Dünnschichtchromatographie (ITLC, Details siehe unten)	$\leq 3\%$

Bestimmen Sie die Markierungseffizienz der Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mittels Dünnschichtchromatographie (ITLC).

Verwenden Sie hierfür ITLC-SG-Streifen und Ammoniumacetat 1M: Methanol (1:1 V/V) als mobile Phase.

ITLC-Methode:

1. Den ITLC-SG-Streifen sofort über 2/3 der Platte entwickeln.
2. Messung:
 - a. Schnitttechnik:
Messen Sie die Radioaktivität jedes Stücks mit dem Dosiskalibrator.
Berechnen Sie die Menge (in Prozent) des freien und kolloidalen Gallium-68 in der Lösung mit folgender Formel:

$$\begin{aligned} & \text{Freies und kolloidales Gallium (68Ga) in \%} \\ & = \frac{\text{Aktivität unteres Teil}}{\text{Aktivität unteres Teil} + \text{Aktivität oberes Teil}} \times 100 \end{aligned}$$

- b. Scan-Technik:
Scannen Sie den ITLC-SG-Streifen mit einem radiometrischen ITLC-Scanner.
Berechnen Sie die Markierungseffizienz durch Integration der Peaks auf dem Chromatogramm.

Die Vorgaben für den Retentionsfaktor (Rf) lauten wie folgt:

- Freies und kolloidales Gallium-68, Rf = 0 bis 0,2
- Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid, Rf = 0,8 bis 1,0

Schritt 4: Verabreichung

- Bei der Entnahme und Verabreichung von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung sind aseptische Techniken und eine Strahlenabschirmung zu verwenden.
- Führen Sie vor der Anwendung eine Sichtprüfung der zubereiteten Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung hinter einer Bleiglas-Abschirmung zum Schutz vor Strahlung durch. Es dürfen nur Lösungen verwendet werden, die klar, farblos und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sind.
- Ziehen Sie die vorbereitete Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit einer Einzeldosispritze mit steriler Nadel und Schutzabschirmung vor der Verabreichung aseptisch auf.

- Die Gesamtradioaktivität in der Spritze muss unmittelbar vor und nach der Verabreichung von Gallium (^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung an den Patienten mit einem Dosiskalibrator überprüft werden. Der Dosiskalibrator muss kalibriert sein und internationalen Standards entsprechen.
- Radioaktive Abfälle müssen gemäß den geltenden nationalen Vorschriften entsorgt werden.

13. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig