

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Illuccix 25 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El vial de polvo para solución inyectable contiene 25 microgramos de gozetotida (como sal de trifluoroacetato).

El radionúcleido no está incluido en el equipo.

Excipiente con efecto conocido

El vial del disolvente contiene 42 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica que contiene:

- Un vial de polvo para solución inyectable: el vial contiene un polvo liofilizado blanco.
- Un vial de disolvente: el vial contiene una solución transparente e incolora.
- Un vial vacío: el vial es estéril, está sellado al vacío y se utiliza para el radiomarcaje del equipo de reactivos.

Para el radiomarcaje con solución de cloruro de galio (⁶⁸Ga).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Illuccix, tras el marcaje radiactivo con galio-68, está indicado para la detección de lesiones positivas para el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) mediante tomografía por emisión de positrones (PET) en adultos con cáncer de próstata (CaP) en los siguientes escenarios clínicos:

- Estadificación inicial de pacientes con CaP de alto riesgo antes de la terapia curativa inicial.
- Sospecha de recidiva de CaP en pacientes con niveles crecientes de antígeno prostático específico (PSA) en suero después de la terapia curativa inicial.
- Identificación de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico progresivo positivo a PSMA (CPRCm) para los que está indicada la terapia dirigida con PSMA (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

El medicamento sólo deben administrarlo profesionales sanitarios entrenados con experiencia técnica en el empleo y la manipulación de agentes diagnósticos para medicina nuclear y únicamente en instalaciones designadas para la práctica de la medicina nuclear. Las imágenes de PET/TAC sólo las deben interpretar profesionales formados en la interpretación de imágenes de PET/TAC con galio (⁶⁸Ga) (ver sección 4.4).

Posología

Adultos

La actividad inyectada recomendada es de 1,8-2,2 MBq por kilogramo de peso corporal (correspondiente a 126-154 MBq para un adulto que pese 70 kg), con una dosis mínima de 111 MBq hasta una dosis máxima de 259 MBq.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No se disponen de datos con galio (⁶⁸Ga) gozetotida en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave/en estadio terminal. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de Illuccix en la población pediátrica no es apropiado.

Forma de administración

Este medicamento es para uso intravenoso y multidosis. Se debe reconstituir y marcar radiactivamente antes de su administración al paciente.

Después de la reconstitución y el marcaje radiactivo, la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida se debe administrar mediante una inyección intravenosa lenta, seguida de un lavado intravenoso con una solución inyectable estéril de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %), para garantizar la administración completa de la dosis. Se debe evitar la extravasación local que produciría una exposición accidental del paciente a radiación y artefactos en las imágenes. La velocidad de administración depende de la tolerabilidad venosa a la solución de pH bajo, que depende principalmente del flujo sanguíneo de la vena utilizada para la inyección.

La radiactividad de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida se debe medir con un calibrador de dosis inmediatamente antes y después de la administración al paciente. El calibrador de dosis debe estar calibrado y cumplir con la normativa internacional.

Para la preparación del paciente, ver sección 4.4.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y el radiomarcaje del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

Adquisición de imágenes

El paciente se debe colocar en decúbito supino con los brazos por encima de la cabeza siempre que sea posible. Se debe tomar una tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM) de dosis baja para la corrección de la atenuación y la correlación anatómica. La PET debe comenzar 60 min después de la administración intravenosa de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida con un intervalo aceptable de 50 a 100 min.

Se debe registrar el intervalo entre la administración intravenosa de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida y la adquisición de imágenes. La PET debe incluir una adquisición de cuerpo entero, desde la mitad del muslo hasta el vértice craneal, para explotar la reducida actividad del ligando de galio (⁶⁸Ga) gozetotida en la vejiga urinaria tras la micción previa a la exploración.

La adquisición se debe realizar desde el extremo inferior del campo de visión axial en sentido craneal, en modo tridimensional (3D), con un tiempo de adquisición que suele ser de 2-4 min por posición de la camilla. En general, la cobertura de la PET debe ser idéntica al recorrido de la TAC anatómica. Normalmente, el tiempo total de la exploración es de 20 a 30 minutos.

Reconstrucción de imágenes

La adquisición de imágenes se debe realizar en modo de adquisición 3D con las correcciones de datos apropiadas; la TAC o RM se puede utilizar para la corrección de la atenuación. La reconstrucción mediante PET debe realizarse con y sin corrección de la atenuación para identificar posibles artefactos causados por el algoritmo de corrección.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquiera de los componentes del radiofármaco marcado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Possibles reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas

Si se producen reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, se debe interrumpir inmediatamente la administración del medicamento e iniciar tratamiento intravenoso, si es necesario. Para poder actuar de inmediato en caso de urgencia médica, los medicamentos y equipos necesarios, tales como el tubo endotraqueal y el respirador, deben estar disponibles al instante.

Justificación del riesgo/beneficio individual

Para todos los pacientes, la exposición a la radiación debe estar justificada en función del posible beneficio. En todos los casos, la actividad administrada debe ser tan baja como sea razonablemente posible para obtener la información diagnóstica requerida.

Hasta la fecha no existen datos de resultados que informen sobre el manejo posterior de pacientes con enfermedad de alto riesgo cuando se utiliza la PET/TAC de PSMA para la estadificación inicial.

La experiencia del uso de PET con galio (⁶⁸Ga) gozetotida para la selección de pacientes para la terapia basada en PSMA se limita a pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico progresivo (CPRCm) que han sido tratados mediante inhibición de la vía del receptor de andrógenos y quimioterapia basada en taxanos, y a la selección de pacientes para el tratamiento con lutecio (¹⁷⁷Lu) vipivotida tetraxetano. Es posible que la relación riesgo-beneficio no se pueda generalizar a otros tipos de terapia basada en PSMA y pacientes con CPRCm con diferentes tratamientos previos.

Riesgo de la radiación

Galio (⁶⁸Ga) gozetotida contribuye a la exposición total de la radiación acumulada a largo plazo del paciente, que se asocia a un mayor riesgo de cáncer. Se debe garantizar que los procedimientos de manipulación, reconstitución y marcaje radiactivo son seguros para proteger a los pacientes y a los profesionales sanitarios de la exposición no intencionada a la radiación (ver secciones 6.6 y 12).

Insuficiencia renal

Se requiere una consideración cuidadosa de la relación beneficio/riesgo en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave/en estadio terminal, ya que no se dispone de datos (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Para obtener información sobre el uso en la población pediátrica, ver sección 4.2.

Preparación del paciente

Con el fin de obtener imágenes de la mejor calidad y reducir la exposición a la radiación, se debe instar a los pacientes a que beban cantidades suficientes (p. ej., una ingesta de 500 ml de agua 2 horas antes de la adquisición) y a que orinen antes y después de la PET.

Interpretación de las imágenes obtenidas con galio (⁶⁸Ga) gozetotida mediante PET

Las imágenes de PET con galio (⁶⁸Ga) gozetotida se deben interpretar mediante evaluación visual. La sospecha de lesiones malignas se basa en la captación de galio (⁶⁸Ga) gozetotida en comparación con el fondo tisular.

La captación de galio (⁶⁸Ga) gozetotida no es específica del cáncer de próstata y puede ocurrir en tejidos normales (ver sección 5.2), otros tipos de cáncer y procesos no malignos, lo cual podría conducir a resultados falsos positivos. Se observa de una moderada a una alta captación fisiológica de PSMA en los riñones, las glándulas lagrimales, el hígado, las glándulas salivales y la pared de la vejiga urinaria. Los resultados falsos positivos incluyen, entre otros, carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de pulmón, enfermedades óseas benignas (p. ej., enfermedad de Paget), sarcoidosis/granulomatosis pulmonar, gliomas, meningiomas, paragangliomas y neurofibromas. Los ganglios nerviosos pueden imitar los ganglios linfáticos.

El rendimiento diagnóstico de galio (⁶⁸Ga) gozetotida puede verse afectado por los niveles séricos de PSA, los tratamientos dirigidos a los receptores de andrógenos, el estadio de la enfermedad y el tamaño de los ganglios linfáticos malignos (ver sección 5.1).

Las imágenes de PET con galio (⁶⁸Ga) gozetotida deben ser interpretadas únicamente por profesionales debidamente formados en la interpretación de las imágenes de PET con galio (⁶⁸Ga) gozetotida. Los resultados de las imágenes de PET con galio (⁶⁸Ga) gozetotida siempre se deben interpretar junto con otros métodos de diagnóstico (incluida la histopatología), y se deben confirmar con estos, antes de iniciar un cambio posterior en el tratamiento del paciente.

Si se adquiere, la TAC con contraste no se utilizará para la corrección de la atenuación, ya que el contenido de yodo puede inducir una corrección errónea de la atenuación.

Después del procedimiento

El contacto estrecho con lactantes y mujeres embarazadas debe restringirse durante las primeras 2 horas tras la inyección.

Se debe instar al paciente a beber cantidades suficientes de agua y a orinar con la mayor frecuencia posible durante las primeras horas tras la exploración con el fin de reducir la exposición innecesaria a la radiación, especialmente en la vejiga.

Advertencias específicas

Contenido en sodio

Este medicamento contiene hasta 42 mg de sodio por dosis, equivalente al 2,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

pH ácido y extravasación

El pH bajo de galio (⁶⁸Ga) gozetotida puede provocar reacciones en el lugar de la inyección después de la administración. La extravasación accidental puede causar irritación local debido al pH ácido de la solución. Los casos de extravasación se deben manejar de acuerdo con las guías de la institución.

Para precauciones sobre el peligro medioambiental, ver sección 6.6.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción. Dada la microdosis administrada, y dado que un metabolismo hepático significativo es improbable, el riesgo de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas es muy bajo. La reducción de la señal de la vejiga urinaria observada con la administración concomitante de furosemida indica que el uso de este y posiblemente otros diuréticos podría reducir la gravedad de la dispersión en la PET con galio (⁶⁸Ga) gozetotida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Galio (⁶⁸Ga) gozetotida no está indicado para su uso en mujeres. No hay datos sobre el uso de galio (⁶⁸Ga) gozetotida en mujeres. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con galio (⁶⁸Ga) gozetotida. Sin embargo, todos los radiofármacos, incluido galio (⁶⁸Ga) gozetotida, tienen el potencial de causar daño fetal.

Lactancia

Galio (⁶⁸Ga) gozetotida no está indicado para su uso en mujeres. No hay datos sobre los efectos de galio (⁶⁸Ga) gozetotida en recién nacidos/lactantes ni sobre la producción de leche materna. No se han realizado estudios de lactancia en animales con galio (⁶⁸Ga) gozetotida.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de galio (⁶⁸Ga) gozetotida en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de galio (⁶⁸Ga) gozetotida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La dosis de radiación de la PET/TAC con galio (⁶⁸Ga) gozetotida es la combinación de la exposición a la radiación del radiofármaco y la TAC.

La exposición a la radiación ionizante está relacionada con la inducción de cáncer y la posibilidad de desarrollar defectos hereditarios. Dado que la dosis eficaz es de 3 mSv cuando se administra la actividad máxima recomendada de 2,2 MBq por kilogramo de peso corporal, se espera que estas reacciones adversas ocurran con baja probabilidad.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia en ensayos clínicos (677 sujetos). Las reacciones adversas se muestran en la Tabla 1 según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia

y se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10-000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Reacciones adversas | Frecuencia |
|---|--|-------------------|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hiperamilasemia transitoria | Raras |
| Trastornos gastrointestinales | Estreñimiento | Raras |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, reacción en el lugar de la inyección* | Raras |

* tales como hematoma en la zona de inyección, calor en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

En caso de administración de una sobredosis de radiación con la solución inyectable de galio (^{68}Ga) gozetotida, la dosis absorbida por el paciente debe reducirse en lo posible aumentando la eliminación del radionucleido del organismo mediante diuresis forzada y micción frecuente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Radiofármacos diagnósticos, otros radiofármacos diagnósticos para la detección de tumores, código ATC: V09IX14

Mecanismo de acción

El galio (^{68}Ga) gozetotida se une de manera específica al antígeno prostático específico de membrana (PSMA), es decir, a las células que expresan PSMA, incluidas las células malignas del cáncer de próstata, las cuales presentan sobreexpresión de PSMA. El galio-68 es un radionucleido con un rendimiento de emisión que permite obtener imágenes de PET. Según la intensidad de las señales, las imágenes de PET obtenidas con galio (^{68}Ga) gozetotida indican la presencia de la proteína PSMA en los tejidos.

Efectos farmacodinámicos

A las concentraciones químicas que se utilizan para las exploraciones diagnósticas, el galio (^{68}Ga) gozetotida no parece tener actividad farmacodinámica.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos principales de la eficacia diagnóstica proceden de los estudios mencionados a continuación para:

Estadificación inicial de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo antes de la terapia curativa inicial

Se llevó a cabo un estudio de estadificación inicial a gran escala en fase III, prospectivo, multicéntrico y de un solo grupo (Hope et al., 2021) en 2 instituciones, la UCLA (NCT03368547) y la UCSF (NCT02611882 y NCT02919111), en 764 hombres (mediana [rango intercuartílico] de edad: 69 [63-73] años) con cáncer de próstata de riesgo intermedio a alto, 277 de los cuales (36 %) se sometieron posteriormente a prostatectomía con disección de ganglios linfáticos (cohorte de análisis de la eficacia). En el estudio se evaluó la exactitud diagnóstica de la PET/TAC con galio (⁶⁸Ga) gozetotida para la detección de metástasis ganglionares pélvicas en comparación con el estudio histopatológico en el momento de la prostatectomía radical y la linfadenectomía pélvica (LAP). Todos los pacientes recibieron una única inyección de galio (⁶⁸Ga) gozetotida con una actividad inyectada objetivo de 185 MBq (intervalo permitido: 111-259 MBq) y una media (DE) de 196 (35) MBq. Los criterios de valoración principales del estudio fueron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la PET/TAC con galio (⁶⁸Ga) gozetotida para la detección de metástasis ganglionares regionales en comparación con el estudio histopatológico en el momento de la prostatectomía radical, por paciente, mediante correlación regional ganglionar (izquierda, derecha, otra). Un total de 75 de los 277 pacientes (27 %) presentaban metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos regionales detectadas mediante estudio de histopatología (pN1). A nivel del paciente individual, la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de la PET/TAC con galio (⁶⁸Ga) gozetotida basadas en las lecturas mayoritarias fueron del 40 % (IC del 95 %: 34, 46), del 95 % (IC del 95 %: 92, 97), del 75 % (IC del 95 %: 70, 80) y del 81 % (IC del 95 %: 76, 85), respectivamente.

A nivel de la región, la concordancia entre evaluadores fue sustancial en los ganglios del lado derecho ($\kappa = 0,61$; IC del 95 %: 0,55-0,67) y los ganglios del lado izquierdo ($\kappa = 0,66$; IC del 95 %: 0,60-0,71). En otros ganglios, la concordancia entre evaluadores fue moderada ($\kappa = 0,52$; IC del 95 %: 0,46-0,58).

En el estudio de van Kalmthout et al. (2020), 103 pacientes varones adultos con cáncer de próstata confirmado mediante biopsia y características de riesgo intermedio y alto con indicación para una linfadenectomía pélvica extendida (LAPE) se sometieron a exploraciones por PET/TAC con galio (⁶⁸Ga) gozetotida. Las lecturas de las exploraciones por PET/TAC las efectuaron dos evaluadores independientes con enmascaramiento y la LAPE fue el patrón de referencia histopatológico para 96 de los 103 (93 %) pacientes. En la Tabla 2 se resumen la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de las imágenes de PET/TAC con galio (⁶⁸Ga) gozetotida para la detección de metástasis en los ganglios linfáticos (MGL).

Tabla 2: Resultados de eficacia en la estadificación inicial en pacientes con cáncer de próstata con confirmación mediante biopsia

| | Basado en el paciente N = 96¹ |
|-----------------------------|---|
| Sensibilidad (IC del 95 %) | 42 % (27, 58) |
| Especificidad (IC del 95 %) | 91 % (79, 97) |
| VPP | 77 % (54, 91) |
| VPN | 68 % (56, 78) |

¹ Población evaluable

El consenso entre evaluadores fue $\kappa = 0,67$ para los 2 evaluadores ciegos independientes. De las 67 MGL analizadas, 26 se detectaron mediante PET/TAC con galio (⁶⁸Ga) gozetotida, lo que resultó en una sensibilidad a nivel ganglionar del 38,8 %. La mediana del diámetro del depósito metastásico en estas MGL detectadas fue de 7 mm (rango: 0,3-35). En la lectura de la PET se omitieron 41 MGL con un depósito metastásico medio de 3,0 mm (rango: 0,5 a 35,0).

Sospecha de recidiva de cáncer de próstata en pacientes con niveles crecientes de PSA sérico después de la terapia curativa inicial

El estudio PSMA-BCR (Fendler et al., 2019) fue un estudio prospectivo de un solo grupo en el que se incluyó a 635 pacientes varones adultos con una mediana de edad de 69 años (44-95 años) con recidiva bioquímica (RBQ) después de una prostatectomía radical ($n = 262$; 41 %), radioterapia ($n = 169$; 27 %) o ambas ($n = 204$; 32 %). La RBQ se definió por un PSA sérico $\geq 0,2$ ng/ml más de 6 semanas después de la prostatectomía o por un aumento del PSA sérico de al menos 2 ng/ml por encima del valor mínimo después de la radioterapia curativa. Los pacientes tenían una mediana de concentración de PSA de 2,1 ng/ml por encima del valor mínimo después de la radioterapia (rango: 0,1-1.154 ng/ml).

En la cohorte de eficacia, se disponía de información de 223 pacientes (35,1 %) relativa a un patrón de referencia compuesto, es decir, una combinación de datos de seguimiento del análisis histopatológico (criterio de valoración principal), imágenes (TAC, RM y/o gammagrafía ósea) y PSA sérico seriado con una mediana de duración de 9 meses. En 93 pacientes (14,6 %), se disponía de los resultados de histopatología solamente como patrón de referencia. La lectura de la PET/TAC la realizaron 3 evaluadores independientes con enmascaramiento respecto a información clínica distinta del tipo de tratamiento principal y la concentración sérica de PSA más reciente.

Se detectó la presencia de lesiones positivas para PSMA en 475 de los 635 (75 %) pacientes que recibieron galio (^{68}Ga) gozetotida y se observó una mayor tasa de detección en los pacientes con concentraciones iniciales de PSA mayores, comprendida entre un 38 % ($n = 136$) en los pacientes con PSA $< 0,5$ ng/ml y un 97 % ($n = 173$) en los pacientes con PSA $\geq 5,0$ ng/ml.

El rendimiento diagnóstico basado en el paciente (en cualquier localización) y por patrón de referencia se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3: Rendimiento diagnóstico de galio (^{68}Ga) gozetotida en pacientes con RBQ

| | Patrón de referencia compuesto $N = 223^1$ | Patrón de referencia histopatológico $N = 93^1$ |
|---|---|--|
| Sensibilidad por paciente (IC del 95 %) | NP | 92 % (84, 96) |
| Sensibilidad por región (IC del 95 %) | NP | 90 % (82, 95) |
| VPP por paciente (IC del 95 %) | 92 % (88, 95) | 84 % (75, 90) |
| VPP por región (IC del 95 %) | 92 % (88, 95) | 84 % (76, 91) |

¹ Población evaluable

La PET con galio (^{68}Ga) gozetotida tuvo un impacto relevante en el manejo de más de la mitad de los pacientes que se sometieron a la PET para la localización del cáncer de próstata con recidiva bioquímica (Fendler et al., 2020).

Identificación de pacientes con CPRCm progresivo y positivo para PSMA para los que está indicada la terapia dirigida al PSMA

El estudio VISION (NCT03511664) fue un estudio de fase III prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y abierto en el que se utilizó una PET con galio (^{68}Ga) gozetotida en la selección para evaluar la positividad de PSMA en 1.003 pacientes varones adultos con lesiones de cáncer de próstata y seleccionar a los pacientes para el tratamiento con lutecio (^{177}Lu) vipivotida tetraxetán. De acuerdo con los criterios de diagnóstico por imagen, se permitió a los pacientes con CPRCm y PSMA positivo recibir tratamiento para

alargar la vida basándose en una única PET, más las imágenes convencionales, siendo un evaluador central el responsable de definir la positividad del PSMA basándose en esta única PET. En el grupo de terapia dirigida al PSMA se notificó una mejor supervivencia global y una mejor supervivencia sin progresión radiológica.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Illuccix en todos los grupos de la población pediátrica para la visualización del antígeno prostático específico de membrana en el cáncer de próstata.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas se derivan del aclaramiento sanguíneo/plasmático y urinario de galio (⁶⁸Ga) gozetotida de un único estudio clínico (Jamar, et al., 2016) en 3 sujetos.

Distribución

La biodistribución de galio (⁶⁸Ga) gozetotida en órganos normales es relativamente rápida, lo que explica el intervalo recomendado de 60 min (rango aceptable de 50 a 100 min) para el tiempo de captación entre la inyección del marcador y la PET.

Captación en los órganos

El galio (⁶⁸Ga) gozetotida es captado de manera preferente por las células del cáncer de próstata con sobreexpresión de PSMA. La captación significativa en órganos no deseados fue máxima en los riñones, la pared de la vejiga urinaria, las glándulas lagrimales, las glándulas salivales, el intestino delgado, el bazo y el hígado, con dosis medias absorbidas de entre 0,456 y 0,022 mGy/MBq en orden decreciente, de modo que los 2 primeros órganos indican que la principal vía de excreción es la urinaria.

Biotransformación

Según los datos *in vitro*, el metabolismo hepatorrenal del galio (⁶⁸Ga) gozetotida es insignificante.

Eliminación

La captación renal del galio (⁶⁸Ga) gozetotida indica que la vía de excreción del radiomarcador es la vía renal. Alrededor del 43 % de la actividad del galio (⁶⁸Ga) gozetotida se elimina del organismo a través de la orina en las 3 horas posteriores a la inyección.

Vida media

Tomando como base la vida media biológica y terminal del galio (⁶⁸Ga) gozetotida en sangre de 4,4 h y la vida media física del galio-68 de 68 minutos, la vida media efectiva del galio (⁶⁸Ga) gozetotida resultante es de 54 minutos.

Insuficiencia renal/hepática

No se ha caracterizado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal ni hepática. Sin embargo, no se espera que la farmacocinética del galio (⁶⁸Ga) gozetotida se vea afectada por la insuficiencia renal ni hepática en ningún grado clínicamente relevante (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de toxicidad en ratas se mostró que una única inyección intravenosa de 86 µg de gozetotida por kilogramo de peso corporal no dio lugar a efectos adversos. Sobre la base de la máxima dosis clínica prevista de 25 µg de gozetotida (0,5 µg/kg; basándose en un adulto de 50 kg) y el NOAEL de gozetotida en ratas de 86 µg/kg, se obtuvo un margen de seguridad de 28 veces en base a la superficie corporal.

No se han realizado estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad a largo plazo.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo para solución inyectable

D-manosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

Acetato de sodio anhidro

Ácido clorhídrico

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 12.

6.3 Periodo de validez

Equipo de reactivos: 2 años.

Tras el radiomarcaje: 2 horas. No conservar a temperatura superior a 25°C ni congelar la solución tras el radiomarcaje.

Desde un punto de vista microbiológico, una vez reconstituido y radiomarcado, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la reconstitución, conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y el radiomarcaje del medicamento, ver sección 6.3.

La conservación de radiofármacos debe realizarse conforme a la normativa nacional sobre materiales radiactivos.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Illuccix se suministra como un equipo de reactivos para la preparación radiofarmacéutica de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida.

Para uso con el generador de germanio-68/galio-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) GalliaPharm de Eckert & Ziegler, la caja contiene:

- Un vial de polvo para solución inyectable: el vial contiene 25 microgramos de gozetotida.
- Un vial de disolvente que contiene 2,5 ml de tampón acetato.
- Un vial vacío, estéril, sellado al vacío.
- Etiqueta para el blindaje de productos radiomarcados.

Para uso con el generador de germanio-68/galio-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) Galli Ad de IRE ELiT, la caja contiene:

- Un vial de polvo para solución inyectable: el vial contiene 25 microgramos de gozetotida.
- Un vial de disolvente que contiene 6,4 ml de tampón acetato.
- Un vial vacío, estéril, sellado al vacío.
- Etiqueta para el blindaje de productos radiomarcados.

Cada vial es de vidrio tipo I, de 10 ml cerrado con un tapón de goma y sellado con una tapa de color.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Advertencia general

Los radiofármacos deben ser recibidos, utilizados y administrados exclusivamente por personal autorizado en centros asistenciales autorizados. Su recepción, almacenamiento, uso, transporte y eliminación están sujetos a las normas y/o licencias correspondientes de los organismos oficiales competentes.

Los radiofármacos deben ser preparados de manera que cumplan tanto los requisitos de seguridad radiológica como de calidad farmacéutica. Deben tomarse las precauciones asépticas apropiadas.

El contenido de los viales está destinado únicamente para su uso en la preparación de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida y no se debe administrar directamente al paciente sin haber realizado antes el procedimiento de preparación (ver sección 12).

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

El contenido del equipo de reactivos antes de la reconstitución y el radiomarcaje no es radiactivo. Sin embargo, tras la adición de cloruro de galio (⁶⁸Ga) Ph. Eur., se debe mantener un blindaje adecuado de la preparación final.

Después de la reconstitución y el radiomarcaje, Illuccix contiene una solución inyectable estéril de galio (⁶⁸Ga) gozetotida con una actividad de hasta 1.315 MBq. La solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida también contiene ácido clorhídrico derivado de la solución de cloruro de galio-68.

Galio (⁶⁸Ga) gozetotida es una solución estéril, transparente e incolora para administración intravenosa, prácticamente exenta de partículas visibles y con un pH comprendido entre 4,0 y 5,0.

Se deben tomar las precauciones asépticas apropiadas en el momento de la extracción y la administración de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida.

La administración se debe realizar de forma que se minimice el riesgo de contaminación del medicamento y la irradiación de los operadores. Es obligatorio un blindaje adecuado.

Si en cualquier momento durante la preparación de este medicamento se compromete la integridad de los viales, el radiofármaco no debe utilizarse.

La administración de radiofármacos crea riesgos para otras personas por radiación externa o contaminación por vertidos de orina, vómitos, etc. Por tanto, se deben tomar precauciones de protección radiológica de acuerdo con la normativa nacional.

Para las instrucciones sobre la reconstitución y el radiomarcaje del medicamento antes de la administración, ver sección 12.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TELIX INNOVATIONS S.A.

Rue de Hermée, 255

4040 Herstal

Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90174 – Illuccix 25 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2025

DOSIMETRÍA

El galio-68 se produce por medio de un generador de germanio-68/galio-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) y se desintegra con una vida media de 68 min en zinc-68 estable. El galio-68 se desintegra de la siguiente manera:

- 89 % por emisión de positrones con una energía media de 836 keV, seguida de una radiación fotónica de aniquilación de 511 keV (178 %),
- 10 % a través de la captura de electrones orbitales (emisiones de rayos X o Auger), y
- 3 % a través de 13 transiciones gamma desde 5 niveles excitados.

Las dosis estimadas de radiación absorbida por actividad de inyección en los órganos y tejidos de pacientes adultos después de la inyección intravenosa lenta de la solución inyectable de galio (^{68}Ga) gozetotida, evaluadas en el estudio de fase I, se muestran en la Tabla 4. El programa informático OLINDA-EXM se utilizó para calcular las dosis absorbidas en los órganos de acuerdo con el método del Comité de Dosis de Radiación Médica Interna (MIRD, por sus siglas en inglés), y la dosis eficaz de acuerdo con la publicación 103 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP, por sus siglas en inglés).

Los riñones fueron los órganos que recibieron la mayor dosis absorbida. Otros órganos con dosis mayores fueron la vejiga urinaria, el intestino delgado y las glándulas salivales.

Tabla 4: Dosis medias estimadas de radiación absorbida por actividad de inyección en determinados órganos y tejidos de adultos después de una dosis de galio (⁶⁸Ga) gozetotida

| Órgano/tejido en adultos | Dosis media estimada de radiación absorbida por actividad de inyección (mGy/MBq) |
|---------------------------------|---|
| Glándulas suprarrenales | 0,012 |
| Cerebro | 0,001 |
| Mamas | 0,006 |
| Vesícula biliar | 0,012 |
| Corazón | 0,013 |
| Riñones | 0,456 |
| Hígado | 0,022 |
| Colon inferior | 0,010 |
| Pulmones | 0,008 |
| Músculo | 0,008 |
| Células osteogénicas | 0,013 |
| Páncreas | 0,011 |
| Médula ósea roja | 0,012 |
| Glándulas salivales | 0,096 |
| Piel | 0,006 |
| Intestino delgado | 0,057 |
| Bazo | 0,037 |
| Estómago | 0,009 |
| Testículos | 0,007 |
| Timo | 0,007 |
| Tiroídes | 0,007 |
| Cuerpo entero | 0,011 |
| Colon superior | 0,013 |
| Vejiga urinaria | 0,112 |
| Dosis eficaz (mSv/MBq) | 0,0162 |

La dosis eficaz resultante de la administración de 2,2 MBq por kilogramo de peso corporal es de aproximadamente 3 mSv (Fendler et al., 2017).

Para una actividad administrada de 185 MBq, la dosis de radiación típica en los órganos diana es de 84, 21, 18 y 11 mGy en los riñones, la vejiga urinaria, las glándulas salivales y el intestino delgado, respectivamente.

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN DE RADIOFÁRMACOS

Método de preparación

Paso 1: Reconstitución y radiomarcaje

Illuccix permite la preparación directa de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida con el eluido de uno de los siguientes generadores (consulte a continuación las instrucciones específicas de uso con cada generador):

- Generador de germanio-68/galio-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) GalliaPharm de Eckert & Ziegler

- Generador de germanio-68/galio-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) Galli Ad de IRE ELiT

La solución de cloruro de galio (^{68}Ga) eluido del generador cumple los requisitos de la monografía 2464 de la Ph. Eur., solución de cloruro de galio (^{68}Ga) para para marcaje radiactivo. También se deben seguir las instrucciones de uso proporcionadas por el fabricante del generador de germanio-68/galio-68.

La solución inyectable de galio (^{68}Ga) gozetotida se debe preparar según el siguiente procedimiento aséptico:

- Utilice un blindaje adecuado para reducir la exposición a la radiación.
- Lleve guantes impermeables en todo momento durante la preparación y el control de calidad de galio (^{68}Ga) gozetotida.
- Coloque la etiqueta de producto radiomarcado en el blindaje.
- Retire la tapa superpuesta del vial de polvo (gozetotida), del vial de disolvente (tampón de acetato) y del vial vacío, limpie la parte superior de cada vial con alcohol para desinfectar la superficie y deje que los tapones se sequen.
- Utilice únicamente jeringas de plástico para la preparación y administración. No utilice jeringas con émbolos de goma.

Reconstitución y radiomarcaje con el generador GalliaPharm de Eckert & Ziegler

Reconstitución del vial de polvo

1. Introduzca la aguja de una jeringa estéril de 10 ml en el vial de disolvente y extraiga los 2,5 ml del tampón de acetato que contiene el vial.
2. Inyecte el contenido de la jeringa de 10 ml en el vial de polvo.
3. Gire suavemente el vial de polvo para asegurarse de que el producto se disuelva completamente.

Elución del generador y recogida del cloruro de galio (^{68}Ga)

1. Prepare una jeringa con 5 ml de HCl 0,1 M ultrapuro y estéril suministrado con el generador GalliaPharm para su elución.
2. Perfore el tapón del vial vacío con una aguja estéril conectada a un filtro de ventilación estéril de 0,2 micrómetros para mantener la presión atmosférica dentro del vial durante el proceso de reconstitución.
3. Conecte el terminal luer macho de la vía de salida del generador GalliaPharm con una aguja estéril.
4. Conecte el vial vacío directamente a la vía de salida del generador GalliaPharm empujando la aguja a través del tapón de goma y coloque el vial en un contenedor blindado contra la radiación.
5. Eluya directamente el generador en el vial vacío de acuerdo con las instrucciones de uso del generador GalliaPharm. Realice la elución manualmente o mediante una bomba. Recoja 5 ml de eluido.
6. Al final de la elución, desconecte el generador del vial vacío retirando la aguja del tapón de goma.

Marcaje radiactivo

1. Introduzca la aguja de una jeringa estéril de 10 ml en el vial de polvo que contiene la gozetotida disuelta y extraiga el contenido del vial.
2. Transfiera el contenido de la jeringa de 10 ml al vial vacío que contiene el cloruro de galio (^{68}Ga).
3. Espere 5 minutos a que tenga lugar el marcaje radiactivo a temperatura ambiente.

Al final del paso de radiomarcaje, el vial contiene 7,5 ml de galio (^{68}Ga) gozetotida.

Después, continúe con el paso 2.

Reconstitución y radiomarcaje con el generador Galli Ad de IRE ELiT

Reconstitución del vial de polvo

1. Introduzca la aguja de una jeringa estéril de 10 ml en el vial de disolvente y extraiga los 6,4 ml del tampón de acetato que contiene el vial.
2. Inyecte el contenido de la jeringa de 10 ml en el vial de polvo.
3. Gire suavemente el vial de polvo para asegurarse de que el producto se disuelva completamente.

Elución del generador y recogida del cloruro de galio (⁶⁸Ga)

1. Conecte el terminal luer macho de la vía de salida del generador Galli Ad con una aguja estéril.
2. Eluya directamente el generador en el vial vacío de acuerdo con las instrucciones de uso del generador Galli Ad. Recoja 1,1 ml de eluido.
3. Al final de la elución, desconecte el generador del vial vacío retirando la aguja del tapón de goma.

Marcaje radiactivo

1. Introduzca la aguja de una jeringa estéril de 10 ml en el vial de polvo que contiene la gozetotida disuelta y extraiga el contenido del vial.
2. Transfiera el contenido de la jeringa de 10 ml al vial vacío que contiene el cloruro de galio (⁶⁸Ga).
3. Espere 5 minutos a que tenga lugar el marcaje radiactivo a temperatura ambiente.

Al final del paso de radiomarcaje, el vial contiene 7,5 ml de galio (⁶⁸Ga) gozetotida.

Después, continúe con el paso 2.

Paso 2: Despues del marcaje radiactivo

1. Despues de 5 minutos de radiomarcaje, analice el vial que contiene la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida para determinar la concentración de radiactividad total utilizando un calibrador de dosis y registre el resultado.
2. Realice controles de calidad según los métodos recomendados para comprobar el cumplimiento de las especificaciones (ver Paso 3).
3. Guarde el vial de Illuccix que contiene la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida en posición vertical en un contenedor con blindaje de plomo a temperatura ambiente hasta su uso.

Paso 3: Especificaciones y control de calidad

Realice los controles de calidad detrás de una pantalla protectora de vidrio plomado con fines de radioprotección. La solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida solo debe utilizarse si se cumplen los criterios de aceptación presentados en la Tabla 5.

Tabla 5: Especificaciones de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida

| Prueba | Método analítico | Criterios de aceptación |
|---|--|---|
| Aspecto | Inspección visual | Solución transparente, incolora, prácticamente libre de partículas visibles |
| pH | Tiras de pH o medidor de pH | 4,0 a 5,0 |
| Pureza radioquímica Especies libres y coloidales de galio-68 | Cromatografía instantánea en capa fina (iTLC; ver los detalles a continuación) | ≤3 % |

Determinar la eficacia del marcaje de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida mediante cromatografía instantánea en capa fina (iTLC).

Realice la iTLC utilizando tiras iTLC SG y acetato de amonio 1 M: Metanol (1:1 V/V) como fase móvil.

Método iTLC:

1. Revele de inmediato la tira iTLC SG sobre 2/3 de la placa.
2. Medición:
 - a. Técnica de corte:

Mida cada pieza con el calibrador de dosis de radiactividad.

Calcule la cantidad (en porcentaje) de especies libres y coloidales de galio-68 en la solución utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Especies libres y coloidales de galio (68Ga), \%} = \frac{\text{actividad en la pieza inferior}}{\text{actividad en la pieza inferior} + \text{actividad en la pieza superior}} \times 100$$

- b. Técnica de escaneado:

Escanee la tira iTLC SG con un radiocromatógrafo para iTLC.

Calcule la eficacia del marcaje mediante la integración de los picos en el cromatograma.

Las especificaciones del factor de retención (Rf) son:

- Especies libres y coloidales de galio-68, Rf = 0 a 0,2
- Galio (⁶⁸Ga) gozetotida, Rf = 0,8 a 1,0.

Paso 4: Administración

- Se debe utilizar una técnica aséptica y protección contra la radiación al extraer y administrar la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida.
- Antes del uso, inspeccione visualmente la solución inyectable preparada de galio (⁶⁸Ga) gozetotida detrás de una pantalla protectora de vidrio plomado con fines de radioprotección. Solo se deben utilizar las soluciones transparentes, incoloras y prácticamente exentas de partículas visibles.
- Utilizando una jeringa unidosis con aguja estéril y una pantalla protectora, extraiga asépticamente la solución inyectable preparada de galio (⁶⁸Ga) gozetotida antes de la administración.
- La radiactividad total en la jeringa se debe verificar con un calibrador de dosis inmediatamente antes y después de la administración de la solución inyectable de galio (⁶⁸Ga) gozetotida al paciente. El calibrador de dosis debe estar calibrado y cumplir con la normativa internacional.
- Los residuos radiactivos deben eliminarse conforme a la normativa nacional vigente.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>