

illuccix

25 µg amespro hibedila componente não radioativo para preparação radiofarmacêutica de amespro hibedila (68Ga) injetável.

LEIA COM ATENÇÃO ANTES DE USAR O PRODUTO

MEDICAMENTO PARA USO DIAGNÓSTICO EM MEDICINA NUCLEAR

USO RESTRITO A HOSPITAIS

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Pó liofilizado para Solução Injetável. Cartucho com 3 frascos-ampola de 12 mL, sendo: um frasco P, contendo pó liofilizado para solução injetável, equivalente a 25 µg de amespro hibedila, para preparação radiofarmacêutica, um frasco tampão e um frasco vazio, de vidro tipo I transparente, estéreis e apirogênicos. Cartucho com 2 frascos-ampola, sendo: um frasco G de 7,5 mL e um frasco para lavagem de 12 mL, de vidro tipo I transparente, estéreis e apirogênicos, O radioisótopo não faz parte do componente.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

COMPOSIÇÃO	QUANTIDADE
Frasco P	
amespro hibedila	25 µg
dextromanose	10 µg
água para injetáveis	500 µL
Frasco Tampão (gerador ITM)	
acetato de sódio	158,57 mg
ácido clorídrico	0,115 mL
água para injetáveis	q.s.p 3,5 mL
Frasco Tampão (gerador EZAG)	
acetato de sódio	162,0 mg
ácido clorídrico	0,083 mL
água para injetáveis	q.s.p 2,5 mL
Frasco G (gerador ITM)	
ácido clorídrico 0,05 M	4,05 mL
Frasco para lavagem (gerador ITM)	
ácido clorídrico 0,05 M	10,0 mL
Frasco L (vazio)	
Frasco vazio para eluição do gerador	12,0 mL

Tabela 1 – Composição dos frascos do kit illuccix

O conteúdo do frasco P deve ser reconstituído conforme instrução de marcação. A marcação é realizada com solução de tricloreto de Gálio-68 eluída de um gerador de Ge68/Ga68, estéril, apirogênica e livre de oxidante. Nenhum conservante bacteriostático está presente no conteúdo do frasco P, que é armazenado à vácuo em temperatura de 2°C a 8°C.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O medicamento amespro hibedila (68Ga) destina-se apenas ao uso diagnóstico. Após a marcação com tricloreto de gálio (68Ga), o radiofármaco amespro hibedila (68Ga) obtido é indicado para auxílio diagnóstico em tomografia por emissão de pósitrons (PET) de metástases associadas a neoplasias da próstata, em caso de suspeita de recidiva do câncer de próstata em homens adultos para detectar e localizar lesões cancerosas recorrentes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em uma análise retrospectiva de 2 estudos coortes diferentes de pacientes heterogêneos com câncer de próstata, Calderoni et al. 2019 concluem que nenhuma diferença significativa na qualidade da imagem entre os cold kits e módulos de síntese foi encontrada (P = 0,176), embora uma proporção maior de imagens tenha sido classificada como "excelente" pelos observadores entre os exames de cold kit quando comparados aos módulos (35% vs. 26%).O desempenho diagnóstico foi avaliado em um estudo retrospectivo (ANMI-PG01-C301). Os pacientes elegíveis eram pacientes com câncer de próstata submetidos a tratamento prostatectomia radical e injeção de Gálio (68Ga) (marcado com amespro hibedila) PET / CT após a terapia pós-radical. Os níveis de PSA durante o estudo foram relatados para 191 pacientes no início do estudo (ou seja, o último valor antes ou na data do amespro hibedila (68 Ga) PET / CT inicial). Por paciente, a taxa de detecção geral (DR) na população do estudo foi de 44,5% (85 pacientes com pelo menos uma lesão positiva em 191 pacientes). Este número aparentemente baixo deve ser correlacionado ao fato de que 50,3% dos pacientes tinham PSA <1 e que alguns dos pacientes não atendiam à definição de consenso ASTRO Phoenix para BCR (Roach M et al., 2006). Em pacientes com PSA <0,5 (n = 47), havia 12 pacientes com pelo menos uma lesão (DR = 25,5%). Em pacientes com PSA igual a 0,5 a <1 (n = 49), houve 20 pacientes positivos (DR = 40,8%). Em pacientes com PSA igual a 1,0 a <2,0 (n = 44), houve 23 pacientes positivos (DR = 52,3%). Em pacientes com PSA igual a 2,0 a <5,0 (n = 33), houve 14 pacientes positivos (DR = 42,4%). Em pacientes com PSA ≥ 5,0 (n = 18), houve 16 pacientes positivos (DR = 88,9%).

Referências:

Calderoni, I., Farolfi, a., Pianori, d., Maietti, e., Cabitza, v., Lambertini, a., Ricci, g., Telo, s., Lodi, f., Castellucci, f., Fanti, S. Evaluation of an automated module synthesis and a sterile cold kit-based preparation of 68Ga PSMA-11 in patients with Prostate Cancer. Journal of Nuclear Medicine, 2020, v.61(5), p. 716-722.

Roach, M., Hanks, G., Howard, T., Schellhammer, P., Shipley, W, U., Sokol, G, H., Sandler, H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the Rtog-astro phoenix consensus conference. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2006, v.65(4), p. 965–974.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: amespro hibedila (68 Ga) liga-se especificamente ao Antígeno de Membrana Específica da Próstata (PSMA) que é expresso em quase todos os cânceres de próstata com expressão aumentada em carcinomas pouco diferenciados, metastáticos e refratários a hormônios. Efeitos farmacodinâmicos: Nas concentrações usadas para exames de diagnóstico, a injeção de amespro hibedila (68 Ga) não parece ter qualquer atividade farmacodinâmica.

Eficácia clínica e segurança: O illuccix é um kit radiofarmacêutico, que possibilita um procedimento simples e rápido de marcação (sem procedimento de aquecimento ou procedimento de purificação). Um amplo conhecimento de segurança e eficácia de amespro hibedila (68 Ga) PET / CT está disponível na literatura de estudos realizados em todo o mundo. Em um estudo comparativo retrospectivo nenhuma diferença na qualidade de imagem de amespro hibedila (68 Ga) PET / CT foi detectada após a injeção de atividades semelhantes de amespro hibedila (68 Ga) obtido com os dois procedimentos sintéticos diferentes; sintetizador padrão versus cold kit. Aumento transitório da amilasemia foi relatado em um voluntário saudável em um estudo de fase I (2016-004971-32). Calderoni et al. relataram que 3/200 (1,5%) teve extravasamento de sangue no local da injeção (comente braquial) (Calderoni et al., 2019). Beheshti e colaboradores avaliaram a segurança do medicamento por ocasião de sua introdução no padrão de cuidados de rotina. Nenhum efeito adverso grave foi considerado ou relatado como causa da injeção amespro hibedila (68 Ga) usando a abordagem de produção do kit estéril de illuccix. Em cerca de 30% dos primeiros 100 pacientes, os pacientes reclamaram de queimação moderada a intensa durante a injeção no local da aplicação, que foi resolvida após um máximo de 30 segundos ou após a interrupção da injeção. Esta reação foi observada principalmente em pacientes com quimioterapia anterior ou danos vasculares induzidos por drogas, pacientes mais velhos ou casos com vasos minúsculos nos quais um pequeno i.v. - a cânula (ou seja, > 22G) foi usada ou a ponta da cânula estava localizada na parede íntima da veia. Considerando o pH do radiotraçador (faixa: 4,0 - 5,0, mediana

4,0), assumimos que o baixo pH pode causar queimadura na parede endotelial do vaso. Portanto, conforme recomendado pelo fabricante, a diluição da substância com 2 mL de solução salina antes da injeção foi implementada. Após essa modificação do procedimento de injeção, os pacientes foram questionados ativamente durante a aplicação do traçador se sentiam alguma queimação ou alterações no local da injeção. Nenhuma queimadura ou qualquer outro efeito colateral foi relatado depois disso.

Em um estudo retrospectivo monocêntrico (ANMI-PG01-C301), nenhum evento adverso foi relatado nos 194 pacientes participantes. No estudo VISION de Fase III (EudraCT 2018-000459-41, NCT 03511664) em 206 pacientes avaliados apenas 5 eventos adversos possivelmente (n = 1), provavelmente (n = 2) ou definitivamente (2) relacionados ao amespro hibedila (68 Ga) injetável foram relatados: astenia, constipação, ondas de calor, calor na injeção e distúrbios cognitivos. Todos eram não graves, leves ou moderados. Astenia e distúrbio cognitivo não foram resolvidos no final do período de observação. É muito difícil entender clinicamente como o distúrbio cognitivo pode estar ligado à injeção amespro hibedila (68 Ga) e presume-se que seja um erro de relatório. Exposição: O amespro hibedila (68 Ga) tem sido usado por quase quatro anos no âmbito de ensaios clínicos conduzidos por investigadores.

3.2 Propriedades Farmacocinéticas:

As propriedades farmacocinéticas de amespro hibedila (68 Ga) são derivadas do sangue/plasma e da depuração urinária de amespro hibedila (68 Ga). Amostras de sangue, plasma e urina foram medidas em um contador gama juntamente com uma alíquota da atividade injetada; as atividades foram expressas como uma porcentagem da dose injetada (% ID) após a correção para o decaimento da radioatividade. As constantes de depuração α, β e γ (% ID / ml) e AUC (foram calculadas para amostras de sangue e plasma; as constantes determinadas, as meias-vidas correspondentes (t1/2) e a área sob a curva (AUC) são apresentados abaixo na Tabela 2. Entre 30 e 50% de amespro hibedila (68 Ga) é excretado na urina 180 minutos após a injeção.

Sujeito Tratamen to	Matriz	Depuraçã o Alfa (%ID/ml)	Depuraçã o Beta (%ID/ml)	Depuração Gama (%ID/ml)	t1/2 Alfa (min)	t1/2 Beta (min)	t1/2 Gama (min)	AUC (%ID.min)
V3 amespro hibedila (68Ga)	Sangue <p>Plasma</p>	5.6917 <p>5.7264</p>	0.0568 <p>0.0751</p>	0.0046 <p>0.0052</p>	0.1218 <p>0.1210</p>	12.2076 <p>9.2349</p>	149.9401 <p>133.1981</p>	2682.9110 <p>2561.1106</p>
V3 sintetizad or padrão	Sangue <p>Plasma</p>	1.0324 <p>1.0944</p>	0.0270 <p>0.0282</p>	0.0023 <p>0.0016</p>	0.6714 <p>0.6334</p>	25.7077 <p>24.5804</p>	301.1456 <p>443.8850</p>	2372.3972 <p>2975.4681</p>
V5 amespro hibedila (68Ga)	Sangue <p>Plasma</p>	0.5315 <p>0.5302</p>	0.0560 <p>0.0468</p>	0.0049 <p>0.0035</p>	1.3041 <p>1.3074</p>	12.3848 <p>14.8266</p>	140.8626 <p>196.2321</p>	2535.8480 <p>2995.4990</p>
V5 sintetizad or padrão	Sangue <p>Plasma</p>	0.9044 <p>0.5260</p>	0.1276 <p>0.0912</p>	0.0067 <p>0.0068</p>	0.7664 <p>1.3178</p>	5.4306 <p>7.6010</p>	102.8260 <p>102.4279</p>	2400.7959 <p>2395.2379</p>
V6 amespro hibedila (68Ga)	Sangue <p>Plasma</p>	0.5637 <p>0.4451</p>	0.0696 <p>0.0420</p>	0.0067 <p>0.0051</p>	1.2296 <p>1.5572</p>	9.9521 <p>16.4992</p>	104.1443 <p>134.7231</p>	2089.4772 <p>2540.0317</p>
V6 sintetizad or padrão	Sangue <p>Plasma</p>	0.5063 <p>0.5410</p>	0.0588 <p>0.0614</p>	0.0051 <p>0.0053</p>	1.3691 <p>1.2812</p>	11.7846 <p>11.2817</p>	134.8891 <p>131.3122</p>	2258.0012 <p>2451.6961</p>

Tabela 2: Parâmetros farmacocinéticos de amespro hibedila (68 Ga).

Distribuição: A biodistribuição global de amespro hibedila (68 Ga) em órgãos normais é relativamente rápida, o que representa o intervalo recomendado de 60 minutos (intervalo aceitável de 50 a 100 minutos) para o tempo de captação entre a injeção do traçador e a PET-CT.

Captação pelo órgão: amespro hibedila (68 Ga) é preferencialmente absorvido pelas células do câncer de próstata em comparação com os tecidos normais circundantes. A absorção significativa de tecido fora do alvo (ver tabela 3) foi maior para os rins, parede da bexiga urinária, glândulas salivares, intestino delgado, baço e fígado com doses médias absorvidas entre 0,456 e 0,022 mGy / MBq em ordem decrescente, com os 2 primeiros órgãos indicando que a principal via de excreção é através do trato urinário.

Órgão	Média	Desvio Padrão
Axila	1.7	
Ossos	0.85	0.14
Medula Ossea	1.17	0.33
Cérebro	0.33	0.05
Nó Celiaco	2.48	0.63
Coração	1.58	0.33
Glândulas Lacrimais	8.6	4.85
Laringe	3.2	0.5
Rim Esquerdo	36.52	20.31
Parótida Esquerda	15.55	4.51
Submandibular Esquerda	17.63	3.42
Fígado	3.85	1.07
Pulmões	1.02	0.18
Esôfago	2.07	0.23
Pâncreas	3.32	0.55
Próstata	3.03	0.69
Rim Direito	37.02	18.88
Parótida Direita	15.55	2.2
Submandibular Direita	17.18	2.81
Intestino Delgado	15.53	2.62
Baço	6.08	1.68
Tireoide	1.4	0.3

Tabela 3: SUVmax (Captação máxima) por órgão.

Eliminação: A captação renal de amespro hibedila (68Ga) indicou a via de excreção do radiotraçador pela via renal. A excreção urinária é rápida. Meia-vida: A meia-vida radioativa do gálio (68Ga) é 67,7 minutos. Insuficiência renal / hepática: A farmacocinética em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foi caracterizada. Cerca de 43% da atividade do amespro hibedila (68 Ga) é eliminado do corpo pela urina 3 horas após a injeção.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao amespro hibedila (68Ga) ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este radiofármaco é usado apenas para diagnóstico de recidiva de câncer de próstata. Portanto, não é indicado para mulheres. Esse medicamento deve ser preparado e administrado somente em Serviços de Medicina Nuclear devidamente regularizados junto às entidades de controle nuclear e sanitários, por profissionais com formação e qualificação no manuseio seguro de material radioativo, de forma a cumprir os requisitos de proteção contra radiação e os de qualidade radiofarmacêutica. Potencial para hipersensibilidade ou reações anafiláticas: Se ocorrer hipersensibilidade ou reações anafiláticas, a administração do medicamento deve ser interrompida imediatamente e iniciado o tratamento intravenoso, se necessário. Para permitir uma ação imediata em emergências, os medicamentos e equipamentos necessários, como tubo endotraqueal e ventilador, devem estar imediatamente disponíveis. Insuficiência renal: É necessária uma consideração cuidadosa da relação benefício / risco nesses pacientes, uma vez que é possível aumentar a exposição à radiação. O contato próximo com bebês e mulheres grávidas deve ser restringido durante as 2 horas iniciais após a injeção. O paciente deve ser encorajado a beber quantidades suficientes e urinar tão frequentemente quanto possível durante as primeiras horas após o exame, a fim de reduzir a exposição à radiação.

Devido ao pH ácido da injeção de amespro hibedila (68 Ga), pode ocorrer irritação venosa local. O extravasamento acidental também pode causar irritação local. Nenhum estudo de fertilidade foi realizado. Pacientes com parceiro em idade fértil devem ser informados sobre o impacto potencial do PET / CT na espermatogênese, uma vez que a ligação e internalização de amespro hibedila (68 Ga) no nível da próstata pode, no entanto, teoricamente levar a danos no DNA durante a espermatogênese.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Dada a microdose administrada, e considerando que o metabolismo hepático significativo é improvável, o risco de interações farmacocinéticas clinicamente significativas é muito baixo. A redução no sinal da bexiga urinária observada com a administração concomitante de furosemida, sugeriu que o uso de furosemida e possivelmente outros diuréticos, poderia reduzir a gravidade de dispersão em amespro hibedila (68 Ga) PET / CT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar este medicamento sob refrigeração, em temperatura de 2° a 8°C, ao abrigo da luz. Após complexação com tricloreto de gálio (68 Ga), conservar em temperatura ambiente, de 15 a 30 °C, ao abrigo da luz e em blindagem adequada, por até 2 horas. O frasco P tem como aparência pó branco liofilizado e após marcação com tricloreto de gálio (68 Ga) deve apresentar solução límpida e livre de partículas visíveis ou materiais insolúveis. Os frascos das soluções auxiliares têm como aparência solução límpida e livre de partículas visíveis. A marcação permanece estável *in vitro* durante um período de até 2 horas. O prazo de validade do Frasco P e dos frascos das soluções auxiliares é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original. Antes de administrar no paciente, observe o aspecto do produto marcado, que deve ser límpido e incolor. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças. Manipulação, armazenamento e descarte de materiais radioativos devem ser realizados em conformidade com as normas da CNEN.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: intravenosa.

A atividade administrada pode variar de acordo com o equipamento, o protocolo utilizado e a indicação do exame. Atividade média recomendada para um paciente adulto: 1.8–2.2 MBq (0,05 a 0,06 mCi) por quilograma de peso corporal. A dose a ser administrada ao paciente deve ser medida por um sistema de calibração de radioatividade adequado imediatamente antes da administração. Após alíquotar a dose, avolumar para 5 ml com solução salina 0,9%. Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

A ATIVIDADE ADMINISTRADA EM IDOSOS DEVE SER CALCULADA DE ACORDO COM A SUPERFICIE CORPÓREA.

8.1. INSTRUÇÕES DE PREPARO E CONSERVAÇÃO APÓS COMPLEXAÇÃO

- Usar normas de assepsia e precauções para evitar exposição à radiação.

- Retirar o kit de soluções auxiliares e o frasco P do refrigerador e aguardar até que atinja a temperatura ambiente.

- Solubilizar o Frasco P com o tampão acetato de sódio contido no kit. Para o eluato do gerador ITM deve ser retirado o volume de 3,5 mL e para eluato do gerador Eckert-Ziegler retirar 2,5 mL..

- Agitar suavemente o conjunto de frascos para se certificar de que o produto está bem solubilizado.

- Geradores de Ge-68/Ga-68 para radiomarcação: Gerador Ge-68/Ga-68 ITM, ITM Medical Isotopes GmbH e Gerador Ge-68/Ga-68 Eckert & Ziegler GalliaPharm., atividade máxima 1.85 GBq (50 mCi) para ambos.

- O gerador deve ter sido eluído nas últimas 48 horas, não podendo ser realizado o procedimento se ultrapassado esse período. Se ultrapassado, realizar a lavagem do gerador com 5 mL de HCl 0,05 M (gerador ITM) ou 0,1 M (gerador GalliaPharm), e aguardar o tempo de recuperação.

- O gerador deverá estar posicionado atrás de uma blindagem para vial específica para emissores de pósitrons. A blindagem para frasco deve conter 8,5 mm de Tungstênio ou 15 mm de chumbo. Deve ser utilizado um protetor de seringa com as mesmas especificações de blindagem durante toda marcação e fracionamento.

- Conectar uma agulha 0,7 x 25mm juntamente com filtro de PVDF hidrófilo de 0,22 µm como respiro no frasco P

- Colocar o frasco P em uma blindagem apropriada para emissores de pósitrons;

- Colocar o flitro PVDF hidrófilo de 0,22 µm na saída do gerador;

- Conectar uma agulha de 0,7 x 25 mm no filtro conectado na cânula do gerador;

- Inserir a agulha no frasco P;

- Eluir o gerador seguindo as recomendações do fabricante;

- Desconecte a cânula do gerador e leve todo o sistema para atrás de uma blindagem, homogeneizar o produto e medir a atividade total obtida;

- Aguarde 5 minutos para reação;

- Realize o Controle de Qualidade da solução reconstituída de acordo com os métodos descritos no item 8.2.

O amespro hibedila (68 Ga) é estável até 2 horas após a preparação com o eluato de tricloreto de gálio (68 Ga). Portanto, a solução radiomarcada pode ser usada 2 horas após a preparação de acordo com a radioatividade necessária para a administração.

8.2. CONTROLE DE QUALIDADE – RADIOQUÍMICO

Antes da administração do radiofármaco ao paciente, é responsabilidade do serviço de medicina nuclear a realização do controle de qualidade do radiofármaco, seguindo-se as orientações abaixo: Utilizar uma placa de sílica gel 60 de 6,5 centímetros de comprimento e 1,0 centímetros de largura, como ilustrado na figura 1.

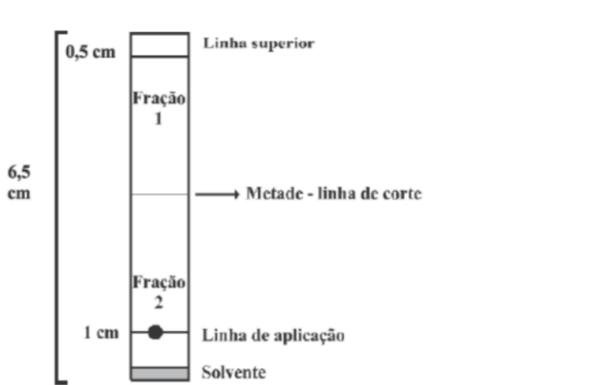


Figura 1 - Corte das placas cromatográficas.

Após procedimento de marcação, adicionar de duas a três gotas do material na linha de aplicação da placa. Colocar a placa em uma cuba cromatográfica com tampa contendo mistura 1:1 de acetato de amônio 1M e metanol. Aguardar para que o solvente migre até a linha superior da placa. Retirar a placa da cuba cromatográfica. Cortar a placa pela metade. Calcular a pureza radioquímica conforme a fórmula a seguir. Analisar os resultados de rendimento de marcação conforme a tabela 4.

Pureza Radioquímica (%) = 100 % - Gálio Livre

% amespro hibedila (68 Ga) = *atividade fração 1* / *atividade fração 1+2* x 100 ≥ 95%

A pureza radioquímica deve ser igual ou superior a 95%

ANÁLISE CROMÁTROGRAFICA			
Sistema Cromatográfico		Espécies de (⁶⁸ Ga)	
Fase estacionária	Fase móvel	Origem	Fronte
Sílica gel 60	Acetato de amônio 1M: metanol 1:1	⁶⁸ Ca ⁺³	amespro hibedila (68 Ga)

Tabela 4 – Sistema cromatográfico para controle radioquímico do amespro hibedila (68 Ga).

