

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Locametz 25 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 25 mikrogramov gozetotida.

Radionuklid ni del kompleta.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 28,97 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

komplet za pripravo radiofarmaka

Ena viala z belim liofiliziranim praškom (prašek za raztopino za injiciranje).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Zdravilo Locametz je po radioaktivnem označevanju z galijem-68 indicirano za prikaz lezij s prisotnim za prostato specifičnim membranskim antigenom (PSMA-pozitivnih lezij) pri slikanju s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) pri odraslih z rakom prostate v naslednjih kliničnih primerih:

- primarno določanje stadija pri bolnikih z rakom prostate z visokim tveganjem pred primarnim kurativnim zdravljenjem;
- sum na ponovitev raka prostate pri bolnikih z zvišanimi vrednostmi za prostato specifičnega antigena (PSA) v serumu po primarnem kurativnem zdravljenju;
- prepoznavanje bolnikov s PSMA-pozitivnim progresivnim metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), pri katerih je indicirano proti PSMA usmerjeno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo smejo aplicirati samo usposobljeni zdravstveni delavci s tehničnim znanjem o uporabi in ravnanju z diagnostičnimi sredstvi za nuklearno medicino in to le v objektu, namenjenem nuklearni medicini.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek galijevega (⁶⁸Ga) gozetotida je 1,8-2,2 MBq/kg telesne mase, pri čemer je najmanjši odmerek 111 MBq, največji pa 259 MBq.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Okvara ledvic

O uporabi galijevega (^{68}Ga) gozetotida pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic oziroma s končno ledvično odpovedjo ni podatkov. Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka predvidoma ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Locametz ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za odkrivanje PSMA-pozitivnih lezij raka prostate.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno intravenski uporabi in večkratnemu odmerjanju. Pred apliciranjem bolniku ga je treba rekonstituirati in radioaktivno označiti.

Po rekonstituciji in radioaktivnem označevanju je treba raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida aplicirati s počasno intravensko injekcijo. Paziti je treba, da ne bi prišlo do lokalne ekstravazacije, zaradi katere bi bil bolnik izpostavljen nenamernemu sevanju, na posnetku pa bi prišlo do artefaktov. Po injiciranju je treba izvesti intravensko izpiranje s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje in s tem zagotoviti vnos celotnega odmerka.

Skupno radioaktivnost v brizgi je treba tik pred apliciranjem bolniku in takoj po njem preveriti s kalibratorjem odmerka. Kalibrator odmerka mora biti umerjen in mora ustrezati mednarodnim standardom. Upoštevati je treba navodila glede redčenja raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida (glejte poglavje 12).

Za navodila glede priprave bolnika glejte poglavje 4.4.

Za navodila glede rekonstitucije in radioaktivnega označevanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Zajem slik

Za zajem PET slike z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom je treba skenirati celo telo od sredine stegen do lobanjskega dna. PET sliko je treba posneti 50 do 100 minut po intravenskem injiciranju raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida.

Za doseganje kar največje možne kakovosti slik je treba začetek in trajanje zajema prilagoditi opremi, bolniku in lastnostim tumorja.

Za korekcijo atenuacije je priporočena uporaba računalniško tomografskega (CT) ali magnetnoresonančnega (MR) slikanja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na katero koli sestavino označenega radiofarmaka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Presoja tveganja in koristi pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo radioaktivnost, ki še omogoča pridobivanje potrebnih diagnostičnih podatkov.

Zaenkrat ni podatkov o izidih, ki bi bili podlaga za nadaljnje zdravljenje bolnikov z boleznijo z visokim tveganjem, kadar se za primarno določanje stadija uporablja slikanje PET/CT za odkrivanje prisotnosti PSMA.

Izkušnje z uporabo slikanja s PET z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom za izbiro primernih bolnikov za zdravljenje, usmerjeno proti PSMA, so omejene na bolnike s progresivnim metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), ki so že prejeli antiandrogene in kemoterapijo s taksani, in za izbiro bolnikov za zdravljenje z lutecijevim (^{177}Lu) vipivotid tetraksetanom. Razmerja med koristjo in tveganjem morda ni mogoče posplošiti na druge vrste zdravljenja proti PSMA in bolnike z mKORP z drugačnim predhodnim zdravljenjem.

Nevarnost sevanja

Izpostavljenost galijevemu (^{68}Ga) gozetotidu prispeva k skupni dolgoročni kumulativni izpostavljenosti bolnika sevanju, kar je povezano s povečanim tveganjem za razvoj raka. Za zaščito bolnikov in zdravstvenih delavcev pred nenamerno izpostavljenostjo sevanju je treba zagotoviti varno rokovanje z zdravilom in izvedbo postopkov rekonstitucije in radioaktivnega označevanja (glejte poglavji 6.6 in 12).

Interpretacija posnetkov z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom

Za interpretacijo je treba PET posnetke z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom oceniti vizualno. Sum na maligne lezije je mogoče postaviti na osnovi privzema galijevega (^{68}Ga) gozetotida v primerjavi z osnovnim privzemom v drugih tkivih.

Privzem galijevega (^{68}Ga) gozetotida ni specifičen za raka prostate in je lahko prisoten tudi v normalnih tkivih (glejte poglavje 5.2), pri drugih vrstah raka in nemalighnih procesih, zaradi česar lahko pride do lažno pozitivnih izvidov. Zmeren do visok fiziološki s PSMA povezan privzem opazajo v ledvicah, solznih žlezah, jetrih, žlezah slinavkah in steni sečnega mehurja. Do lažno pozitivnih izvidov med drugim lahko pride pri karcinomu ledvičnih celic, hepatocelularnem karcinomu, raku dojke, pljučnem raku, benigni bolezni kosti (npr. Pagetovi bolezni), pljučni sarkoidozi/granulomatozi, gliomih, meningiomih, paragangliomih in nevrofibromih. Gangliji so lahko videti kot bezgavke.

Na diagnostično uporabnost galijevega (^{68}Ga) gozetotida lahko vplivajo vrednosti za prostato specifičnega antigena (PSA) v serumu, zdravila, ki delujejo na androgenske receptorje, stadij bolezni in velikost maligno spremenjenih bezgavk (glejte poglavje 5.1).

PET posnetke z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom naj interpretira samo osebje, ki je usposobljeno za interpretacijo PET posnetkov z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom. Preden bi na osnovi izvidov slikanja s PET z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom bolniku uvedli spremembe zdravljenja, je treba te izvide vedno interpretirati v kontekstu z drugimi diagnostičnimi metodami (vključno s histopatološkimi preiskavami) in jih z njimi potrditi.

Priprava bolnika

Bolnik mora biti pred apliciranjem galijevega (^{68}Ga) gozetotida dobro hidriran in naročiti mu je treba, naj urinira tik pred preiskavo in pogosto tudi v prvih urah po slikanju, da bo s tem zmanjšal izpostavljenost sevanju.

Posebna opozorila

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 28,97 mg natrija na injekcijo, kar je enako 1,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Kisel pH in ekstravazacija

Zaradi nizkega pH galijevega (^{68}Ga) gozetotida lahko po apliciranju pride do reakcij na mestu injiciranja. Nehotena ekstravazacija lahko povzroči lokalno draženje zaradi kislega pH raztopine. V primeru ekstravazacije je treba ravnati v skladu z navodili, ki so predpisana v ustanovi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Po podatkih interakcijskih študij *in vitro* ni pričakovati klinično pomembnih interakcij galijevega (^{68}Ga) gozetotida z drugimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Locametz ni namenjeno uporabi pri ženskah. O uporabi galijevega (^{68}Ga) gozetotida pri ženskah ni podatkov. Z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom niso izvajali študij vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih. Sicer pa velja, da vsi radiofarmaki, vključno z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom, lahko škodujejo plodu.

Dojenje

Zdravilo Locametz ni namenjeno uporabi pri ženskah. O učinkih galijevega (^{68}Ga) gozetotida na dojenega novorojenčka/otroka oziroma o vplivu na nastajanje mleka ni podatkov. Z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom niso izvajali študij vpliva na dojenje pri živalih.

Plodnost

O vplivu galijevega (^{68}Ga) gozetotida na plodnost pri ljudeh ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Galijev (^{68}Ga) gozetotid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Ker je učinkovit odmerek 0,0166 mSv/MBq, pri čemer je največji priporočeni odmerek 259 MBq (4,3 mSv), je verjetnost pojava teh neželenih dogodkov majhna.

Pri bolnikih, ki so prejeli galijev (^{68}Ga) gozetotid, so se pojavljali blago do zmerno izraženi neželeni učinki z izjemo enega primera utrujenosti stopnje 3 (0,1 %).

Najpogostejši neželeni učinki so bili utrujenost (1,2 %), navzea (0,8 %), obstipacija (0,5 %) in bruhanje (0,5 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Varnostni profil galijevega (^{68}Ga) gozetotida z medianim odmerkom 1,9 MBq/kg telesne mase (od 0,9 do 3,7 MBq/kg) so ovrednotili pri 1003 bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli najboljšo standardno oskrbo po zdravnikovi presoji (študija VISION).

Neželeni učinki (preglednica 1) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 1 Neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi galijevega (^{68}Ga) gozetotida

Organski sistem	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinek
Bolezni prebavil	občasni	navzea
	občasni	obstipacija
	občasni	bruhanje
	občasni	diareja
	občasni	suha usta
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	občasni	reakcije na mestu injiciranja ¹
	občasni	mrazenje
¹ izraz reakcije na mestu injiciranja vključuje: hematoma na mestu injiciranja, toploto na mestu injiciranja, srbenje na mestu injiciranja		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru uporabe prevelikega odmerka sevanja z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom je treba absorbirani odmerek zmanjšati, kadar je to mogoče, s povečanjem izločanjem radionuklida iz telesa bolnika s hidracijo in pogostim uriniranjem. Morda bi bilo koristno oceniti učinkoviti uporabljeni odmerek sevanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radiodiagnostiki, drugi radiodiagnostiki za tumorje, oznaka ATC: V09IX14

Mehanizem delovanja

Galijev (^{68}Ga) gozetotid se veže na celice, ki izražajo PSMA (za prostato specifičen membranski antigen), kar vključuje maligne celice raka prostate, ki prekomerno izražajo PSMA. Galij-68 je radionuklid s stopnjo sevanja, ki omogoča slikanje s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET). PET posnetki z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom na osnovi intenzivnosti signala prikazujejo prisotnost proteina PSMA v tkivih.

Farmakodinamični učinki

Galijev (^{68}Ga) gozetotid v kemičnih koncentracijah, ki se uporabljajo za diagnostične preiskave, nima farmakodinamične aktivnosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Občutljivost in specifičnost galijevega (^{68}Ga) gozetotida so ocenjevali v naslednjih dveh prospektivnih študijah:

V študiji avtorjev Kalmthout in sod., 2020 so slikanje s PET/CT z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom izvedli pri 103 odraslih bolnikih moškega spola, ki so imeli z biopsijo potrjenega raka prostate s srednje visokim oziroma visokim tveganjem in pri katerih je bila indicirana razširjena pelvična limfadenektomija (ePLND - extended pelvic lymph node dissection). PET/CT posnetke sta odčitala dva neodvisna slepljena (nista poznala podatkov bolnikov) pregledovalca, ePLND kot histopatološki standardni referenčni izvid pa je imelo 96 od 103 (93 %) bolnikov. V preglednici 2 so podani podatki glede na bolnike o občutljivosti, specifičnosti ter pozitivni (PPV - positive predictive value) in negativni napovedni vrednosti (NPV - negative predictive value) slikanja s PET/CT z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom za odkrivanje metastatskih bezgavk.

Preglednica 2 Rezultati za oceno učinkovitosti primarnega opredeljevanja stadija pri bolnikih, ki imajo z biopsijo potrjenega raka prostate

	glede na bolnike N=96¹
občutljivost (95-odstotni IZ)	42 % (27, 58)
specifičnost (95-odstotni IZ)	91 % (79, 97)
pozitivna napovedna vrednost	77 % (54, 91)
negativna napovedna vrednost	68 % (56, 78)
¹ populacija bolnikov z možnostjo ocenjevanja	

Ujemanje odčitkov med dvema pregledovalcema za slepi neodvisni pregled je bilo $\kappa = 0,67$. Od 67 analiziranih metastatskih bezgavk je bilo 26 odkritih s pomočjo slikanja s PET/CT z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom, kar pomeni 38,8-odstotno občutljivost glede na bezgavke. Mediani premer metastatskega depozita v teh odkritih metastatskih bezgavkah je bil 7 mm (od 0,3 do 35). Pri odčitavanju PET posnetkov so spregledali 41 metastatskih bezgavk z medianim metastatskim depozitom 3,0 mm (od 0,5 do 35,0).

V študiji avtorjev Fendler in sod., 2019 so 635 odraslih bolnikov moškega spola s histopatološko dokazanim rakom prostate in z biokemičnim recidivom po prostatektomiji (N=262), radioterapiji (N=169) ali obojem (N=204) slikali s PET/CT z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom ali s PET/MR slikanjem. Biokemični recidiv je bil opredeljen z vrednostjo PSA v serumu $\geq 0,2$ ng/ml več kot

6 tednov po prostatektomiji ali z zvišanjem vrednosti PSA v serumu za najmanj 2 ng/ml od najnižje vrednosti po definitivni radioterapiji. Pri teh bolnikih je bila mediana vrednost PSA 2,1 ng/ml nad najnižjo vrednostjo po radioterapiji (od 0,1 do 1154 ng/ml). Kombinacija standardnih referenčnih izvidov, ki vključuje histopatološki izvid, vrsto vrednosti PSA v serumu in slikovni posnetek (CT ali MR slikanje in/ali scintigrafijo kosti) je bila na voljo za 223 od 635 (35,1 %) bolnikov, samo histopatološki standardni referenčni izvid pa je bil na voljo za 93 (14,6 %) bolnikov. PET/CT posnetke so odčitali trije neodvisni pregledovalci, ki niso poznali kliničnih podatkov bolnikov razen načina primarnega zdravljenja in zadnje vrednosti PSA v serumu.

PSMA-pozitivne lezije so odkrili pri 475 od 635 (75 %) bolnikov, ki so prejeli galijev (^{68}Ga) gozetotid, stopnja detekcije pa je bila bistveno večja pri višjih vrednostih PSA. Stopnja detekcije pozitivnih lezij pri slikanju s PET z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom se je povečevala z višjo vrednostjo PSA v serumu (glejte poglavje 4.4). Podatki o občutljivosti in pozitivni napovedni vrednosti (PPV - positive predictive value) slikanja s PET/CT z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom so navedeni v preglednici 3. Mera ujemanja odčitkov med več pregledovalci Fleiss κ za slikanje s PET/CT z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom je segala od 0,65 (95-odstotni IZ: 0,61; 0,70) do 0,78 (95-odstotni IZ: 0,73; 0,82) po ocenjenih predelih (ležišče prostate, pelvične bezgavke, ekstrapelvična mehka tkiva in kosti).

Preglednica 3 Rezultati za oceno učinkovitosti pri bolnikih s histopatološko dokazanim rakom prostate z biokemičnim recidivom

	kombinacija standardnih referenčnih izvidov N=223¹	histopatološki standardni referenčni izvid N=93¹
občutljivost glede na bolnika (95-odstotni IZ)	NA	92 % (84, 96)
občutljivost glede na predel (95-odstotni IZ)	NA	90 % (82, 95)
pozitivna napovedna vrednost (PPV) glede na bolnika (95-odstotni IZ)	92 % (88, 95)	84 % (75, 90)
pozitivna napovedna vrednost (PPV) glede na predel (95-odstotni IZ)	92 % (88, 95)	84 % (76, 91)
¹ populacija bolnikov z možnostjo ocenjevanja		

Slikanje s PET/CT z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom so uporabili za prepoznavanje odraslih bolnikov s progresivnim PSMA-pozitivnim metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP), ki so bili primerni za randomizirano, multicentrično, odprto študijo faze III VISION, v kateri so preizkušali učinkovitost zdravila Pluvicto skupaj z najboljšo standardno oskrbo v primerjavi s prejemanjem samo najboljše standardne oskrbe. Na osnovi izražanja PSMA v lezijah raka prostate so izbrali 1003 moške bolnike, ki so predhodno že prejeli najmanj en antiandrogen in 1 ali 2 predhodna režima kemoterapije s taksanom. Bolniki so opravili slikanje s PET/CT z galijevim (^{68}Ga) gozetotidom za oceno izražanja PSMA v lezijah po merilih centralnega odčitavanja. V skupini bolnikov, ki so prejeli proti PSMA usmerjeno zdravljenje, so poročali o izboljšanju celokupnega preživetja in radiografsko izmerjenega preživetja brez napredovanja bolezni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Locametz za vse podskupine pediatrične populacije glede prikaza prisotnosti PSMA pri raku prostate (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Koncentracija galijevega (^{68}Ga) gozetotida v krvi se spreminja z biekspONENTnim potekom z biološkim razpolovnim časom 6,5 minut za hitro komponento in s končnim razpolovnim časom 4,4 ure za počasnejšo komponento. Po podatkih *in vitro* se gozetotid pretežno porazdeli v plazmi, pri čemer je povprečje razmerja koncentracij v krvi in plazmi 0,71. Gozetotid se v 33 % veže na humane proteine v plazmi.

Privzem v organih

Do najvišjega absorbiranega odmerka sevanja galijevega (^{68}Ga) gozetotida je prišlo v ledvicah, solznih žlezah, žlezah slinavkah, steni sečnega mehurja in jetrih.

Ocenjeni absorbirani odmerki sevanja v teh organih pri aplicirani radioaktivnosti 259 MBq so bili 62,1 mGy (ledvice), 28,5 mGy (solzne žleze), 23,1 mGy (žleze slinavke), 14,8 mGy (stena sečnega mehurja) in 13,7 mGy (jetra).

Biotransformacija

Po podatkih *in vitro* je metabolizem galijevega (^{68}Ga) gozetotida v jetrih in ledvicah zanemarljiv.

Izločanje

Galijev (^{68}Ga) gozetotid se večinoma izloča skozi ledvice. Približno 14 % danega odmerka galijevega (^{68}Ga) gozetotida se izloči v urin po preteku 2 ur po injiciranju.

Razpolovni čas

Glede na to, da je biološki in končni razpolovni čas izločanja galijevega (^{68}Ga) gozetotida 4,4 ure, fizikalni razpolovni čas galija-68 pa 68 minut, je učinkoviti razpolovni čas galijevega (^{68}Ga) gozetotida 54 minut.

In vitro vrednotenje potenciala za interakcije

Encimi CYP450

Gozetotid ni niti substrat niti zaviralec ali induktor encimov citokroma P450 (CYP450). Pri uporabi galijevega (^{68}Ga) gozetotida predvidoma ne prihaja do interakcij s substrati, zaviralci ali induktorji CYP450.

Prenašalci

Gozetotid ni substrat BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ali OCT2. Gozetotid ni zaviralec BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ali OCT2. Pri uporabi galijevega (^{68}Ga) gozetotida predvidoma ne prihaja do interakcij s substrati navedenih prenašalcev.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

V klinični študiji VISION je bilo 752 od 1003 (75 %) bolnikov starih 65 let ali več. Pri teh bolnikih načeloma niso opazili razlik glede varnosti in učinkovitosti v primerjavi z mlajšimi bolniki.

Okvara ledvic / okvara jeter

Okvara ledvic in okvara jeter na farmakokinetiko in porazdelitev galijevega (^{68}Ga) gozetotida v organizmu predvidoma ne vplivata v klinično pomembnem obsegu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Uporabo gozetotida so ovrednotili v študijah farmakološke varnosti in toksičnosti enkratnega odmerka. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti enkratnega odmerka ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogenost in mutagenost

Študij mutagenosti in kancerogenosti z galijevevim (^{68}Ga) gozetotidom niso izvajali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

gentizinska kislina
natrijev acetat trihidrat
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavjih 6.6 in 12.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 1 leto

Po rekonstituciji in radioaktivnem označevanju je kemična in fizikalna stabilnost pripravljenega zdravila dokazana za 6 ur pri 30 °C (glejte poglavje 6.4). Shranjujte v pokončnem položaju.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če metode odpiranja, rekonstitucije, radioaktivnega označevanja in redčenja izključujejo tveganje za kontaminacijo z mikrobi.

Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja zdravila med uporabo odgovoren uporabnik sam.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred rekonstitucijo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in radioaktivnem označevanju zdravila glejte poglavje 6.3.

Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Locametz je na voljo v večodmernih kompletih za pripravo radiofarmaka galijevega (^{68}Ga) gozetotida v obliki raztopine za injiciranje (glejte poglavji 2 in 3). Pakiranje zdravila Locametz vsebuje eno 10-mililitrsko vialo iz stekla tipa I Plus, zaprto z gumijastim zamaškom in zatesnjeno z odstranljivo zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in aplicirati samo pooblaščen osebje v za to namenjenih kliničnih prostorih. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Vsebina vial je namenjena samo za uporabo pri pripravi raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje in se je ne sme aplicirati neposredno bolniku brez predhodnega postopka priprave (glejte poglavji 4.2 in 12).

Previdnostni ukrepi pred rokoivanjem z zdravilom in apliciranjem zdravila

Pred rekonstitucijo vsebina zdravila Locametz ni radioaktivna. Po rekonstituciji in radioaktivnem označevanju je treba vzdrževati učinkovito zaščito pred sevanjem raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje (glejte poglavje 3).

Po rekonstituciji in radioaktivnem označevanju zdravilo Locametz vsebuje sterilno raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje z radioaktivnostjo do 1369 MBq. Raztopina galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje vsebuje tudi klorovodikovo kislino, ki izhaja iz raztopine galijevega-68 klorida.

Raztopina galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje je sterilna bistra brezbarvna raztopina za intravensko injiciranje, ki ne vsebuje neraztopljenih delcev in ima pH med 3,2 in 6,5.

Pri aspiriranju in apliciranju raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje je treba upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za zagotavljanje asepse.

Postopke apliciranja je treba izvajati tako, da je tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje izvajalcev postopka čim manjše. Obvezna je uporaba učinkovite opreme za zaščito pred sevanjem.

Če je neoporečnost vial med pripravo tega zdravila kadarkoli ogrožena, se je ne sme uporabiti.

Za navodila glede rekonstitucije in radioaktivnega označevanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1692/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

09. december 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09. december 2022

11. DOZIMETRIJA

Galij-68 pridobivajo iz germanij-68/galij-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) radionuklidnega generatorja in z razpolovnim časom 68 minut razpada na stabilni cink-68. Razpad galija-68 poteka kot sledi:

- 89 % z emisijo pozitronov s povprečno energijo 836 keV, čemur sledi fotonsko anihilacijsko sevanje s 511 keV (178 %),
- 10 % z orbitalnim zajemanjem elektronov (rentgenske emisije ali emisije Auger) in
- 3 % prek 13 gama prehodov s petih ravni vznudenosti.

Efektivni odmerek sevanja galijevega (^{68}Ga) gozetotida je 0,022 mSv/MBq, kar omogoča približen efektivni odmerek sevanja 5,70 mSv pri aplicirani največji aktivnosti 259 MBq.

Mediane absorbiranih odmerkov sevanja v posameznih organih in tkivih odraslih bolnikov (N=6) po intravenskem injiciranju galijevega (^{68}Ga) gozetotida so vključno z razponi izmerjenih vrednosti s pomočjo ICRP/ICRU vokselskega fantomskega modela s programsko opremo IDAC-Dose 2.1 izračunali Sandgren in sod., 2019. Mediane absorbiranih odmerkov sevanja galijevega (^{68}Ga) gozetotida so navedene v preglednici 4.

Preglednica 4 Ocene median absorbiranih odmerkov sevanja galijevega (^{68}Ga) gozetotida

Absorbirani odmerki sevanja (mGy/MBq) ¹ N=6		
organ	mediana (mGy/MBq)	razpon vrednosti (mGy/MBq)
nadledvična žleza	0,048	0,0405 – 0,0548
možgani	0,008	0,0065 – 0,0079
dojki	0,008	0,0077 – 0,0087
endost (plast, ki odeva votline v kosti)*	0,011	0,0095 – 0,0110
očesne leče*	0,0051	0,0047 – 0,0054
stena žolčnika	0,027	0,0212 – 0,0343
srčna stena	0,026	0,0236 – 0,0317
ledvice*	0,240	0,2000 – 0,2800
solzne žleze*	0,110	0,0430 – 0,2000
stena levega dela debelega črevesa**	0,014	0,0120 – 0,0140
jetra*	0,053	0,0380 – 0,0710
pljuča*	0,016	0,0130 – 0,0170
mišica	0,0083	0,0073 – 0,0086
požiralnik*	0,014	0,0110 – 0,0150
trebušna slinavka	0,019	0,0173 – 0,0209
stena rektosigmoidnega dela debelega črevesa	0,013	0,0108 – 0,0149
rdeči (aktivni) kostni mozeg*	0,015	0,0140 – 0,0150
stena desnega dela debelega črevesa**	0,014	0,0120 – 0,0140
žleze slinavke*	0,089	0,0740 – 0,1500
koža*	0,007	0,0059 – 0,0069
stena tankega črevesa	0,014	0,0129 – 0,0149
vranica*	0,046	0,0300 – 0,1000
stena želodca*	0,015	0,0150 – 0,0170
testisi*	0,009	0,0074 – 0,0089
timus	0,0081	0,0072 – 0,0085
ščitnica*	0,010	0,0090 – 0,0100
stena sečnega mehurja*	0,057	0,0280 – 0,0840
efektivni odmerek (mSv/MBq)* ²	0,022	0,0204 – 0,0242

* kot je navedeno v članku avtorjev Sandgren in sod., 2019; ocene za vse druge organe temeljijo na časovno integriranih koeficientih radioaktivnosti posameznih organov, objavljenih v članku

** v članku avtorja Sandgren navedeno kot ena sama vrednost z oznako “debelo črevo”

¹ odmerke so izračunali s pomočjo programske opreme IDAC-Dose 2.1

² podatki pridobljeni v skladu s priporočili ICRP Publication 103

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Način priprave

1. korak: Rekonstitucija in radioaktivno označevanje

Komplet zdravila Locametz omogoča neposredno pripravo raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje z eluatom iz enega od naslednjih generatorjev (za posebna navodila za uporabo posameznega generatorja glejte spodaj):

- Eckert & Ziegler GalliaPharm generator germanij-68/galij-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)
- IRE ELiT Galli Ad generator germanij-68/galij-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)

Upoštevati je treba tudi navodila proizvajalca generatorja germanij-68/galij-68.

Raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje je treba pripraviti po naslednjem aseptičnem postopku:

- Odstranite zaporko z viala zdravila Locametz in obrišite opno z ustreznim antiseptičnim sredstvom, nato pa pustite, da se opna posuši.
- Opno viala z zdravilom Locametz prebodite s sterilno iglo, ki je povezana z 0,2-mikrometrskim sterilnim odzračevalnim filtrom za vzdrževanje atmosferskega tlaka v viali med postopkom rekonstitucije. Vialo z zdravilom Locametz položite v svinčen zaščitni vsebnik.

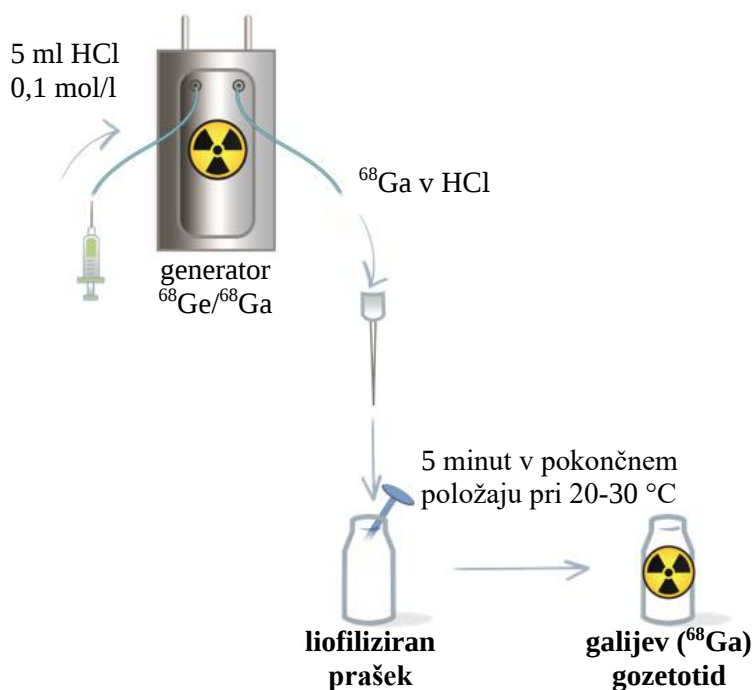
Upoštevajte za generator specifična navodila za izvedbo postopkov rekonstitucije in radioaktivnega označevanja, navedena v preglednici 5 in prikazana na slikah 1 in 2. Nato nadaljujte z 2. korakom.

Preglednica 5 Rekonstitucija in radioaktivno označevanje z generatorjema Eckert & Ziegler GalliaPharm in IRE ELiT Galli Ad

Če uporabljate generator Eckert & Ziegler GalliaPharm	Če uporabljate generator IRE ELiT Galli Ad
- Moški del konice Luer odvoda generatorja povežite s sterilno iglo za eluiranje (velikosti 21G-23G). - Vialo z zdravilom Locametz povežete neposredno z odvodom generatorja tako, da iglo za eluiranje potisnete skozi gumijasto opno viala. - Eluirajte neposredno iz generatorja v vialo z zdravilom Locametz.	
Eluacijo izvajajte ročno ali s pomočjo črpalke po navodilu za uporabo generatorja.	Vialo z zdravilom Locametz preko odzračevalne igle z 0,2-mikrometrskim sterilnim odzračevalnim filtrom povežite z vakuumsko vialo (najmanj 25-mililitrsko) z uporabo sterilne igle (velikosti 21G-23G) ali priključitvijo na črpalko in s tem začnite postopek eluiranja.
Rekonstituirajte liofiliziran prašek s 5 ml eluata.	Rekonstituirajte liofiliziran prašek z 1,1 ml eluata.
Po zaključeni eluaciji odklopite vialo z zdravilom Locametz od generatorja, tako da izvlečete iglo za eluiranje in odzračevalno iglo z 0,2-mikrometrskim sterilnim odzračevalnim filtrom iz gumijaste opne. Nato vialo z zdravilom Locametz enkrat obrnite na glavo, po tem pa jo postavite v pokončen položaj.	Po zaključeni eluaciji najprej izvlecite sterilno iglo iz vakuumске viala ali odklopite vakuumsko črpalko, da se v viali z zdravilom Locametz vzpostavi atmosferski tlak, nato pa odklopite vialo od generatorja, tako da izvlečete tako iglo za eluiranje kot odzračevalno iglo z 0,2-mikrometrskim sterilnim odzračevalnim filtrom iz gumijaste opne.

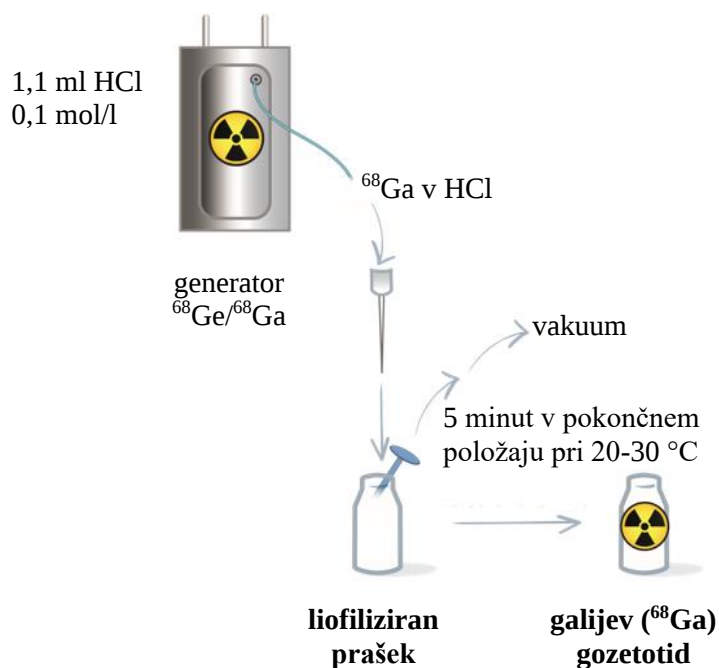
Slika 1

Postopek rekonstitucije in radioaktivnega označevanja z generatorjem Eckert & Ziegler GalliaPharm



Slika 2

Postopek rekonstitucije in radioaktivnega označevanja z generatorjem IRE ELiT Galli Ad



2. korak: Inkubacija

- Vialo z zdravilom Locametz pustite stati v pokončnem položaju najmanj 5 minut pri sobni temperaturi (20-30 °C) brez stresanja ali mešanja.
- Po 5 minutah s kalibratorjem odmerka izmerite skupno radioaktivnost vialo z raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje in zabeležite rezultat.
- Nadzore kakovosti za preverjanje skladnosti s specifikacijami izvajajte po priporočenih metodah (glejte 3. korak).

- d. Vialo zdravila Locametz z raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje postavite v svinčen zaščitni vsebnik in jo do uporabe hranite v pokončnem položaju pri temperaturi do 30 °C.
- e. Raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje je treba uporabiti v 6 urah po dodajanju galijevega-68 klorida v vialo z zdravilom Locametz.

3. korak: Specifikacije in nadzor kakovosti

Zaradi zaščite pred sevanjem izvajajte nadzore kakovosti, ki so navedeni v preglednici 6, za zaščitnim zaslonom iz svinčenega stekla.

Preglednica 6 Specifikacije raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje

Test	Merila sprejemljivosti	Metoda
videz	bistra brezbarvna raztopina brez neraztopljenih delcev	vizualni pregled
pH	3,2 – 6,5	testni lističi za merjenje pH vrednosti
učinkovitost označevanja	nekompleksiran galij-68 ≤ 3 %	hitra tankoplastna kromatografija (ITLC - instant thin layer chromatography, podrobnosti glejte spodaj)

Učinkovitost označevanja raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje izmerite s hitro tankoplastno kromatografijo (ITLC).

Za izvedbo hitre tankoplastne kromatografije (ITLC) uporabite ITLC SG testne lističe, za mobilno fazo pa raztopino amonijevega acetata 1 mol/l in metanola v razmerju 1:1 V/V.

Metoda ITLC

- a. Razvijte testni trak ITLC SG v dolžini 6 cm od točke nanosa (kar je 7 cm od spodnjega roba traku ITLC).
- b. Odčitajte trak ITLC SG z radiometričnim bralnikom ITLC.
- c. Učinkovitost označevanja izračunajte z integracijo vrhov na kromatogramu. Rekonstituiranega in radioaktivno označenega zdravila ne smete uporabiti, če odstotek (%) nekompleksiranega galija-68 presega 3 %.

Specifikacije retencijskega faktorja (R_f) so:

- nekompleksiran galij-68: $R_f = 0$ do 0,2;
- galijev (^{68}Ga) gozetotid: $R_f = 0,8$ do 1

4. korak: Apliciranje

- a. Pri aspiriranju in apliciranju raztopine galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje je treba uporabljati aseptične tehnike in opremo za zaščito pred sevanjem (glejte poglavji 4.2 in 6.6).
- b. Pred uporabo vizualno preglejte pripravljeno raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje, ki naj bo v času pregleda za zaslonom iz svinčenega stekla za zaščito pred sevanjem. Uporabite lahko samo raztopino, ki je bistra, brezbarvna in brez neraztopljenih delcev (glejte poglavji 4.2 in 6.6).
- c. Po rekonstituciji in radioaktivnem označevanju je mogoče raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje razredčiti z vodo za injekcije ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje do končnega volumna 10 ml. Pri uporabi generatorja IRE ELiT Galli Ad je treba za zmanjšanje osmolalnosti raztopino razredčiti do volumna najmanj 4 ml.
- d. Pred apliciranjem aseptično aspirirajte pripravljeno raztopino galijevega (^{68}Ga) gozetotida za injiciranje z injekcijsko brizgo za enkratno odmerjanje z nameščeno sterilno iglo (velikosti 21G-23G) in z uporabo zaščitnega zaslona (glejte poglavji 4.2 in 6.6).
- e. Skupno radioaktivnost v brizgi je treba tik pred apliciranjem galijevega (^{68}Ga) gozetotida bolniku in takoj po apliciranju preveriti s kalibratorjem odmerka. Kalibrator odmerka mora biti umerjen in mora ustrezati mednarodnim standardom (glejte poglavje 4.2).

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.