

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Locametz 25 mikrograma set za pripravu radiofarmaceutika

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bočica sadrži 25 mikrograma gozetotida.

Radionuklid nije dio seta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Bočica sadrži 28,97 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Set za pripravu radiofarmaceutika

Jedna bočica bijelog liofiliziranog praška (prašak za otopinu za injekciju).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Nakon radioaktivnog obilježavanja galijem-68, Locametz je indiciran za dijagnostiku lezija pozitivnih na prostata-specifičan membranski antigen (PSMA) pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) u odraslih s rakom prostate (engl. *prostate cancer*, PCa) u sljedećim kliničkim stanjima:

- primarno određivanje stadija kod bolesnika s visokorizičnim PCa-om prije primarne kurativne terapije,
- otkrivanje suspektnog recidiva PCa u bolesnika s povišenim razinama prostata-specifičnog antigena (PSA) u serumu nakon primarne kurativne terapije,
- identifikacija bolesnika s progresivnim metastatskim rakom prostate pozitivnim na PSMA i rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) za koje je indicirana terapija usmjerena na PSMA (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek smiju primjenjivati samo educirani zdravstveni radnici s potrebnim tehničkim znanjem upotrebe i korištenja sredstava za slikovnu dijagnostiku iz nuklearne medicine te isključivo u određenom prostoru odjela nuklearne medicine.

Doziranje

Preporučena doza galij[⁶⁸Ga]gozetotida je 1,8-2,2 MBq/kg tjelesne težine, pri čemu je minimalna doza 111 MBq, a maksimalna doza 259 MBq.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne postoje podaci o primjeni galij[⁶⁸Ga]gozetotida u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem/posljednjim stadijem oštećenja funkcije bubrega. Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Locametz u pedijatrijskoj populaciji za identifikaciju lezija pozitivnih na PSMA u raku prostate.

Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za intravensku primjenu u više doza. Potrebno ga je rekonstituirati i radioaktivno obilježiti prije primjene u bolesnika.

Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja, otopina galij[⁶⁸Ga]gozetotida primjenjuje se sporom intravenskom injekcijom. Potrebno je izbjegavati lokalnu ekstravazaciju čija je posljedica nenamjerno ozračivanje bolesnika i pojava artefakata na snimkama. Nakon injekcije, potrebno je provesti intravensko ispiranje sterilnom otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju kako bi se osigurala primjena pune doze.

Ukupnu radioaktivnost u štrcaljki potrebno je provjeriti kalibratorom doze neposredno prije i nakon primjene bolesniku. Kalibrator doze mora biti kalibriran i usklađen s međunarodnim standardima. Potrebno je slijediti upute za razrjeđivanje otopine galij[⁶⁸Ga]gozetotida (vidjeti dio 12).

Za upute o pripremi bolesnika vidjeti dio 4.4.

Za upute o rekonstituciji i radioaktivnom obilježavanju lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Dobivanje snimaka

PET snimke uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida dobivaju se snimanjem cijelog tijela počevši od sredine bedara pa prema bazi lubanje. PET snimke treba izraditi 50 do 100 minuta nakon intravenske primjene otopine galij[⁶⁸Ga]gozetotida.

Vrijeme početka i trajanje slikovne dijagnostike potrebno je prilagoditi upotrijebljenoj opremi, bolesniku i obilježjima tumora radi postizanja najbolje moguće kvalitete snimke.

Preporučuje se primjena kompjuterske tomografije (CT) ili magnetske rezonance (MR) radi korekcije atenuacije.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na bilo koju komponentu obilježenog radiofarmaceutika.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena individualnog omjera koristi i rizika

Za svakog bolesnika izlaganje zračenju mora biti opravdano vjerojatnom koristi. Primijenjena aktivnost mora u svakom slučaju biti najniža moguća aktivnost koja će osigurati dobivanje potrebnih dijagnostičkih informacija.

Do danas ne postoje podaci o ishodima radi informiranja o naknadnoj skrbi bolesnika s bolešću visokog rizika kada se PSMA PET/CT koristi za primarno određivanje stadija.

Iskustvo primjene PET-a uz primjenu galij⁶⁸Ga]gozetotida za odabir bolesnika za terapiju koja se temelji na PSMA-u je ograničeno na bolesnike s progresivnim metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (mCRPC) koji su liječeni inhibicijom signalizacije putem androgenih receptora (AR) i kemoterapijom taksanima, te na bolesnike odabrane za liječenje lutecij¹⁷⁷Lu]vipivotidtraktetom. Omjer koristi i rizika se ne može generalizirati na druge vrste terapija koje se temelje na PSMA-u i na bolesnike s mCRPC-om koji su prethodno primali drugačiju terapiju.

Rizik od zračenja

Galij⁶⁸Ga]gozetotid doprinosi bolesnikovom cjelokupnom dugoročnom kumulativnom izlaganju zračenju, koje je povezano s povećanim rizikom od raka. Potrebno je osigurati postupke za sigurno rukovanje, rekonstituciju i radioaktivno obilježavanje radi zaštite bolesnika i zdravstvenih radnika od nenamjernog izlaganja zračenju (vidjeti dijelove 6.6 i 12).

Tumačenje snimaka dobivenih primjenom galij⁶⁸Ga]gozetotida

PET snimke dobivene galij⁶⁸Ga]gozetotidom trebaju se tumačiti vizualno. Sumnja na maligne lezije temelji se na preuzimanju galij⁶⁸Ga]gozetotida u usporedbi s okolnim tkivom.

Preuzimanje (*uptake*) galij⁶⁸Ga]gozetotida nije specifično za rak prostate te se može pojaviti i u normalnom tkivu (vidjeti dio 5.2), drugim vrstama raka i procesima koji nisu zloćudni, što potencijalno vodi do lažno pozitivnih nalaza. Zabilježeno je umjereno do veliko fiziološko preuzimanje PSMA u bubrezima, suznim žlijezdama, jetri, žlijezdama slinovnicama te stijenci mokraćnog mjehura. Lažno pozitivni nalazi uključuju, ali nisu ograničeni na, rak bubrenih stanica, hepatocelularni karcinom, rak dojke, rak pluća, dobroćudne bolesti kostiju (npr. Pagetova bolest), plućnu sarkoidozu/granulomatozu, gliome, meningeome, paragangliome i neurofibrome. Gangliji mogu nalikovati limfnim čvorovima.

Na dijagnostički uspjeh galij⁶⁸Ga]gozetotida mogu utjecati razine PSA-a u serumu, liječenje koje cilja na androgene receptore, stadij bolesti i veličina malignih limfnih čvorova (vidjeti dio 5.1).

PET snimke dobivene galij⁶⁸Ga]gozetotidom trebaju tumačiti samo stručnjaci educirani za tumačenje PET snimki dobivenih galij⁶⁸Ga]gozetotidom. Nalaze dobivene PET snimkama uz primjenu galij⁶⁸Ga]gozetotida treba uvijek tumačiti i potvrditi pomoću drugih dijagnostičkih metoda (uključujući histopatologiju), prije uvođenja naknadne promjene u liječenje bolesnika.

Priprema bolesnika

Prije početka primjene galij⁶⁸Ga]gozetotida bolesnici moraju biti dobro hidrirani, a potrebno ih je poticati na mokrenje neposredno prije i učestalo tijekom prvih nekoliko sati nakon pretrage radi smanjenja izlaganja zračenju.

Posebna upozorenja

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 28,97 mg natrija po injekciji, što odgovara 1,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Kiseli pH i ekstravazacija

Niski pH galij^[68Ga]gozetotida može dovesti do reakcija na mjestu injekcije nakon primjene. Slučajna ekstravazacija može uzrokovati lokalni nadražaj, zbog kiselog pH otopine. Slučajeve ekstravazacije treba zbrinjavati prema smjernicama ustanove.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju *in vitro* ispitivanja interakcija, ne očekuje se da će galij^[68Ga]gozetotid imati bilo kakvu klinički značajnu interakciju s drugim lijekovima (vidjeti dio 5.2). Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Locametz nije indiciran za primjenu u žena. Nema podataka o korištenju galij^[68Ga]gozetotida u žena. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja s galij^[68Ga]gozetotidom. Međutim, svi radiofarmaceutici, uključujući galij^[68Ga]gozetotid, imaju potencijal da naškode fetusu.

Dojenje

Locametz nije indiciran za primjenu u žena. Nema podataka o učincima galij^[68Ga]gozetotida na dojeno novorođenče/dojenče ili na proizvodnju mlijeka. Nisu provedena ispitivanja laktacije u životinja s galij^[68Ga]gozetotidom.

Plodnost

Nema podataka o učinku galij^[68Ga]gozetotida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Galij^[68Ga]gozetotid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Izlaganje ionizirajućem zračenju povezano je s nastankom raka i mogućim razvojem nasljednih oštećenja. Budući da je efektivna doza 0,0166 mSv/MBq, uz maksimalnu preporučenu dozu od 259 MBq (4,3 mSv), očekuje se da je malo vjerojatan razvoj tih nuspojava.

Blage do umjerene nuspojave razvile su se u bolesnika koji su primali galij^[68Ga]gozetotid, uz iznimku događaja umora stupnja 3 (0,1 %).

Najčešće nuspojave bile su umor (1,2 %), mučnina (0,8 %), konstipacija (0,5 %) i povraćanje (0,5 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil galij⁶⁸Ga]gozetotida pri medijanu doze po tjelesnoj težini od 1,9 MBq/kg (raspon: 0,9 - 3,7 MBq/kg) ocjenjivao se u 1003 bolesnika s metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju koji su primali najbolje standardno liječenje prema liječnikovom odabiru (ispitivanje VISION).

Nuspojave (Tablica 1) su navedene u skladu s MedDRA-inom klasifikacijom organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu su najčešće nuspojave navedene prve. Unutar svake skupine prema učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1 Nuspojave opažene uz galij⁶⁸Ga]gozetotid

Organski sustav	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Mučnina
	Manje često	Konstipacija
	Manje često	Povraćanje
	Manje često	Proljev
	Manje često	Suha usta
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Manje često	Reakcije na mjestu primjene injekcije ¹
	Manje često	Zimica
¹ Reakcije na mjestu primjene injekcije uključuju: hematoma na mjestu primjene injekcije, toplina na mjestu primjene injekcije, pruritus na mjestu primjene injekcije		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju primjene prevelike doze zračenja galij⁶⁸Ga]gozetotidom, dozu zračenja koju je bolesnik apsorbirao potrebno je smanjiti, kad je to moguće, ubrzavanjem eliminacije radionuklida iz tijela hidratacijom i učestalim mokrenjem. Moglo bi biti korisno procijeniti efektivnu dozu zračenja koja je primijenjena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: dijagnostički radiofarmaceutici, ostali dijagnostički radiofarmaceutici za otkrivanje tumora, ATK oznaka: V09IX14

Mehanizam djelovanja

Galij⁶⁸Ga]gozetotid veže se za stanice koje eksprimiraju PSMA, uključujući zloćudne stanice raka prostate, koje prekomjerno eksprimiraju PSMA. Galij-68 je radionuklid s emisijom koja omogućuje PET slikovnu dijagnostiku. Na temelju intenziteta signala, PET snimke dobivene primjenom galij⁶⁸Ga]gozetotida ukazuju na prisutnost PSMA proteina u tkivima.

Farmakodinamički učinci

U kemijskim koncentracijama koje se upotrebljavaju za dijagnostičke pretrage, galij[⁶⁸Ga]gozetotid nema nikakvu farmakodinamičku aktivnost.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Osjetljivost i specifičnost galij[⁶⁸Ga]gozetotida bile su ocjenjivane u sljedeća dva prospektivna ispitivanja:

U van Kalmthout et al, 2020, 103 odraslih muških bolesnika s rakom prostate dokazanim biopsijom te srednjim i vrlo rizičnim obilježjima indiciranim za opsežnu disekciju limfnih čvorova zdjelice (engl. *extended pelvic lymph node dissection*, ePLND) bilo je podvrgnuto PET/CT snimanju uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida. PET/CT snimke očitale su dva neovisna zasljepljena ocjenitelja, a ePLND bio je histopatološki referentni standard za 96 od 103 (93 %) bolesnika. Osjetljivost, specifičnost, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti (PPV, odnosno NPV) PET/CT snimki uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida, bazirane na bolesniku, za otkrivanje metastaza u limfnim čvorovima (engl. *lymph node metastasis*, LNM) sažeto su prikazani u Tablici 2.

Tablica 2 Rezultati za djelotvornost u bolesnika s primarnim stadijem raka prostate dokazanog biopsijom

	Bazirano na bolesniku N=96¹
Osjetljivost (95 % CI)	42 % (27, 58)
Specifičnost (95 % CI)	91 % (79, 97)
PPV	77 % (54, 91)
NPV	68 % (56, 78)
¹ Ocjenjiva populacija	

Podudarnost između ocjenitelja bila je $\kappa = 0,67$ za dva neovisna zasljepljena ocjenitelja. Od 67 LNM analiziranih, 26 ih je bilo otkriveno pomoću PET/CT snimanja uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida, što rezultira 38,8 % osjetljivošću temeljenom na limfnim čvorovima. Medijan promjera metastatskog depozita u tim otkrivenim LNM-ovima bio je 7 mm (raspon: 0,3-35). PET nalaz nije otkrio 41 LNM s medijanom metastatskog depozita od 3,0 mm (raspon: 0,5 do 35,0).

U Fendler et al, 2019, 635 odraslih muških bolesnika s histopatološki dokazanim rakom prostate s biokemijskim recidivom (BCR) nakon prostatektomije (N=262), terapije zračenjem (N=169) ili oboje (N=204) podvrgnuto je PET/CT ili PET/MR snimanju uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida. BCR je bio definiran kao PSA u serumu $\geq 0,2$ ng/mL više od 6 tjedana nakon prostatektomije ili kao povećanje PSA-a u serumu za najmanje 2 ng/mL iznad najniže razine nakon definitivne radioterapije. Bolesnici su imali medijan razine PSA-a od 2,1 ng/mL iznad najniže razine nakon terapije zračenjem (raspon: 0,1 - 1154 ng/mL). Kompozitni referentni standard, uključujući nalaze histopatologije, serijskih razina PSA-a u serumu i slikovne dijagnostike (CT, MR i/ili snimanje kostiju), bio je dostupan za 223 od 635 (35,1 %) bolesnika, dok je samo histopatološki referentni standard bio dostupan za 93 (14,6 %) bolesnika. PET/CT snimke očitale je 3 neovisnih ocjenitelja koji nisu bili upoznati s kliničkim informacijama osim o vrsti primarne terapije i najnovijoj razini PSA-a u serumu.

Lezije pozitivne na PSMA otkrivene su u 475 od 635 (75 %) bolesnika koji su primili galij[⁶⁸Ga]gozetotid, a stopa otkrivanja značajno se povisila s razinama PSA-a. Stopa otkrivanja lezija pozitivnih na galij[⁶⁸Ga]gozetotid na PET-u povećala se s povećanjem razina PSA-a u serumu (vidjeti dio 4.4). Osjetljivost i pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) PET/CT slikovne dijagnostike uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida sažete su u Tablici 3. Fleiss κ među ocjeniteljima za PET/CT slikovnu dijagnostiku uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida kretao se u rasponu od 0,65 (95 % CI: 0,61; 0,70) do 0,78 (95 % CI: 0,73; 0,82) među procijenjenim regijama (ležište prostate, zdjelčni čvorovi, izvanzdjelčna meka tkiva i kosti).

Tablica 3 Rezultati za djelotvornost u bolesnika s histopatološki dokazanim rakom prostate s BCR-om

	Kompozitni referentni standard N=223¹	Histopatološki referentni standard N=93¹
Osjetljivost po bolesniku (95 % CI)	NP	92 % (84, 96)
Osjetljivost po regiji (95 % CI)	NP	90 % (82, 95)
PPV po bolesniku (95 % CI)	92 % (88, 95)	84 % (75, 90)
PPV po regiji (95 % CI)	92 % (88, 95)	84 % (76, 91)
¹ Ocjenjiva populacija		

PET/CT slikovna dijagnostika uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida korištena je da bi se identificirali odrasli bolesnici s progresivnim mCRPC rakom pozitivnim na PSMA za randomizirano, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze III VISION, koje je ispitivalo djelotvornost lijeka Pluvicto s najboljom standardnom terapijom ili samo najbolju standardnu terapiju. Ukupno je 1003 muška bolesnika, koja su liječena barem jednim inhibitorom signalizacije putem androgenih receptora (AR) te 1 do 2 prethodna kemoterapijska režima bazirana na taksanima, bilo izabrano na temelju PSMA ekspresije njihovih lezija raka prostate. Bolesnici su obavili PET/CT snimanje uz primjenu galij[⁶⁸Ga]gozetotida radi procjene PSMA ekspresije u lezijama definirane središnjim kriterijem za očitavanje. U skupini koja je primala PSMA-ciljanu terapiju prijavljeno je poboljšano ukupno preživljenje i preživljenje bez radiološke progresije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Locametz u svim podskupinama pedijatrijske populacije u vizualizaciji PSMA-a za rak prostate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Galij[⁶⁸Ga]gozetotid se ponaša biekspencijalno u krvi, uz biološki poluvijek od 6,5 minuta za brzu komponentu i terminalni poluvijek od 4,4 sata za sporiju komponentu. Na temelju *in vitro* podataka, gozetotid se uglavnom distribuira u plazmu, uz srednju vrijednost omjera u krvi i plazmi od 0,71. Trideset tri posto gozetotida veže se na proteine u ljudskoj plazmi.

Preuzimanje u organima

Najviša apsorbirana doza zračenja galij[⁶⁸Ga]gozetotida prisutna je u bubrezima, suznim žlijezdama, žlijezdama slinovnicama, stijenki mokraćnog mjehura i jetri.

Procijenjene apsorbirane doze zračenja u tim organima za primijenjenu aktivnost od 259 MBq su 62,1 mGy (bubrezi), 28,5 mGy (suzne žlijezde), 23,1 mGy (žlijezde slinovnice), 14,8 mGy (stijenska mokraćnog mjehura) i 13,7 mGy (jetra).

Biotransformacija

Na temelju *in vitro* podataka, galij[⁶⁸Ga]gozetotid prolazi zanemariv jetreni i bubrežni metabolizam.

Eliminacija

Galij[⁶⁸Ga]gozetotid uglavnom se eliminira putem bubrega. Otprilike 14 % primijenjene doze galij[⁶⁸Ga]gozetotida izlučuje se u urinu 2 sata nakon injekcije.

Poluvijek

Na temelju biološkog i terminalnog poluvijeka galij[⁶⁸Ga]gozetotida od 4,4 sata i fizičkog poluvijeka galija-68 od 68 minuta, efektivni poluvijek galij[⁶⁸Ga]gozetotida koji iz toga proizlazi je 54 minute.

In vitro procjena potencijala za interakcije među lijekovima

CYP450 enzimi

Gozetotid nije supstrat, inhibitor ili induktor enzima citokroma P450 (CYP450). Ne očekuje se da će galij[⁶⁸Ga]gozetotid imati bilo kakve interakcije s lijekovima koji su CYP450 supstrati, inhibitori ili induktori.

Transporteri

Gozetotid nije supstrat za BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ili OCT2. Gozetotid nije inhibitor za BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ili OCT2. Ne očekuje se da će galij[⁶⁸Ga]gozetotid imati bilo kakve interakcije s lijekovima koji su supstrati tih transportera.

Posebne populacije

Starije osobe

U kliničkom ispitivanju VISION, 752 od 1003 (75 %) bolesnika bilo je u dobi od 65 i više godina. Općenito nisu bile opažene nikakve razlike u sigurnosti i djelotvornosti između tih i mlađih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega / oštećenje funkcije jetre

Ne očekuje se da oštećenje funkcije bubrega/jetre utječe u klinički relevantnoj mjeri na farmakokinetiku i biodistribuciju galij[⁶⁸Ga]gozetotida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Gozetotid je bio ocjenjivan u ispitivanjima sigurnosne farmakologije i toksičnosti pojedinačnih doza. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti pojedinačnih doza.

Kancerogenost i mutagenost

Ispitivanja mutagenosti i ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s galij[⁶⁸Ga]gozetotidom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

gentizatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelovima 6.6 i 12.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 1 godina.

Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja, kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je tijekom 6 sati pri 30°C (vidjeti dio 6.4). Čuvati u uspravnom položaju.

S mikrobiološkog stajališta, osim ukoliko metoda otvaranja, rekonstitucije, radioaktivnog obilježavanja ili razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek je potrebno odmah primijeniti.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije rekonstitucije, čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Čuvanje radiofarmaceutika trebalo bi biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Locametz se isporučuje kao višedozni set za radiofarmaceutsku pripravu otopine galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju (vidjeti dijelove 2 i 3). Locametz sadrži jednu bočicu od stakla tipa I Plus od 10 mL zatvorenu gumenim čepom i *flip-off* kapicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Općenita upozorenja

Radiofarmaceutike smiju preuzimati, koristiti i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to određenim kliničkim uvjetima. Njihovo preuzimanje, čuvanje, uporaba, prijenos i zbrinjavanje podliježu propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnih službenih tijela.

Radiofarmaceutici se moraju pripremiti na način koji zadovoljava i zahtjeve sigurnosti pri zračenju i zahtjeve farmaceutske kvalitete. Treba poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza.

Sadržaj bočice predviđen je isključivo za pripremu otopine galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju te se ne smije primjenjivati izravno u bolesnika bez prethodnog pripremnog postupka (vidjeti dijelove 4.2 i 12).

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Prije rekonstitucije sadržaj lijeka Locametz nije radioaktivan. Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja mora se održavati učinkovita zaštita od zračenja otopine galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju (vidjeti dio 3).

Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja, Locametz sadrži sterilnu otopinu za injekciju galij[⁶⁸Ga]gozetotida pri aktivnosti do 1369 MBq. Otopina galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju ujedno sadrži kloridnu kiselinu dobivenu iz otopine galijevog-68 klorida.

Otopina galij⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju je sterilna, bistra, bezbojna otopina za intravensku primjenu, bez vidljivih čestica, koja ima pH između 3,2 i 6,5.

Potrebno je poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere opreza kod izvlačenja i primjene otopine galij⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju.

Postupke primjene potrebno je provesti tako da se minimizira rizik od kontaminacije lijeka i ozračivanja osoba koje njime rukuju. Obvezatna je učinkovita zaštita od zračenja.

Ako je u bilo kojem trenutku pripreme ovog lijeka ugrožena cjelovitost bočice, lijek se ne smije koristiti.

Za upute o rekonstituciji i radioaktivnom obilježavanju lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1692/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

9. prosinca 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Galij-68 se proizvodi s pomoću germanij-68/galij-68 [$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$] generatora i raspada se uz poluvijek od 68 minuta na stabilni cink-68. Galij-68 se raspada kako slijedi:

- 89 % pozitronskom emisijom srednje vrijednosti energije od 836 keV, nakon čega slijedi fotonsko anihilacijsko zračenje od 511 keV (178 %).
- 10 % orbitalnim elektronskim uхватom (rendgenskim ili Augerovim emisijama), i
- 3 % putem 13 gama-prijelaza s 5 razina pobude.

Efektivna doza zračenja galij[^{68}Ga]gozetotida je 0,022 mSv/MBq, što dovodi do približne efektivne doze zračenja od 5,70 mSv za primijenjenu maksimalnu aktivnost od 259 MBq.

Medijan apsorbiranih doza zračenja za organe i tkiva odraslih bolesnika (N=6) nakon intravenske injekcije galij[^{68}Ga]gozetotida, uključujući opažene raspone, izračunali su Sandgren et al, 2019, korištenjem ICRP/ICRU voksel fantoma primjenom softvera IDAC-Dose 2.1. Medijani apsorbiranih doza zračenja galij[^{68}Ga]gozetotida prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4 Procjene medijana apsorbiranih doza zračenja galij[^{68}Ga]gozetotida

Organ	Apsorbirana doza zračenja (mGy/MBq) ¹ N=6	
	Medijan (mGy/MBq)	Raspon (mGy/MBq)
Nadbubrežne žlijezde	0,048	0,0405 – 0,0548
Mozak	0,008	0,0065 – 0,0079
Dojka	0,008	0,0077 – 0,0087
Endosteum (površina kosti)*	0,011	0,0095 – 0,0110
Očne leće*	0,0051	0,0047 – 0,0054
Stijenka žučnog mjehura	0,027	0,0212 – 0,0343
Stijenka srca	0,026	0,0236 – 0,0317
Bubrezi*	0,240	0,2000 – 0,2800
Suzne žlijezde*	0,110	0,0430 – 0,2000
Stijenka lijevog dijela debelog crijeva**	0,014	0,0120 – 0,0140
Jetra*	0,053	0,0380 – 0,0710
Pluća*	0,016	0,0130 – 0,0170
Mišići	0,0083	0,0073 – 0,0086
Jednjak*	0,014	0,0110 – 0,0150
Gušterača	0,019	0,0173 – 0,0209
Stijenka rekto-sigmoidalnog dijela debelog crijeva	0,013	0,0108 – 0,0149
Crvena (aktivna) koštana srž*	0,015	0,0140 – 0,0150
Stijenka desnog dijela debelog crijeva**	0,014	0,0120 – 0,0140
Žlijezde slinovnice*	0,089	0,0740 – 0,1500
Koža*	0,007	0,0059 – 0,0069
Stijenka tankog crijeva	0,014	0,0129 – 0,0149
Slezena*	0,046	0,0300 – 0,1000
Stijenka želuca*	0,015	0,0150 – 0,0170
Testisi*	0,009	0,0074 – 0,0089
Prsna žlijezda	0,0081	0,0072 – 0,0085
Štitnjača*	0,010	0,0090 – 0,0100
Stijenka mokraćnog mjehura*	0,057	0,0280 – 0,0840
Efektivna doza (mSv/MBq) ²	0,022	0,0204 – 0,0242

* prijavljeno od strane Sandgren et al, 2019; sve druge procjene organa bile su procijenjene na temelju koeficijentata vremenski-integrirane aktivnosti ciljanih organa objavljenih u literaturi

** prijavljeno od strane Sandgrene kao jednostruka vrijednost označena kao „debelo crijevo”

¹ doze su izračunate softverom IDAC-Dose 2.1.

² izvedeno prema ICRP publikaciji 103

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Način pripreme

Prvi korak: rekonstitucija i radioaktivno obilježavanje

Locametz omogućuje izravnu pripremu otopine galij⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju s eluatom iz jednog od sljedećih generatora (vidjeti u nastavku specifične upute za uporabu sa svakim generatorom):

- Eckert & Ziegler GalliaPharm germanij-68/galij-68 [⁶⁸Ge/⁶⁸Ga] generator
- IRE ELiT Galli Ad germanij-68/galij-68 [⁶⁸Ge/⁶⁸Ga] generator

Potrebno je slijediti i upute proizvođača germanij-68/galij-68 generatora.

Otopina galij⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju mora se pripremati prema sljedećem aseptičnom postupku:

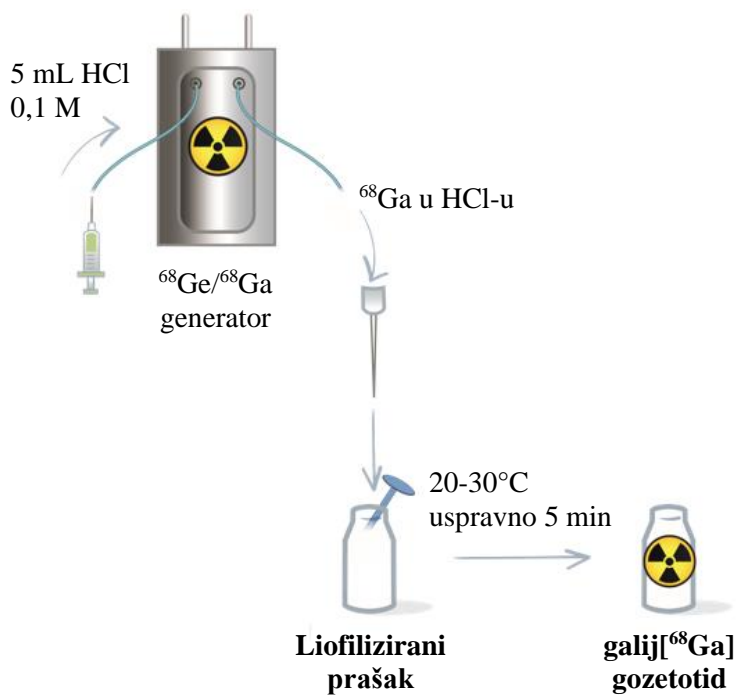
- a. Uklonite *flip-off* kapicu s Locametz bočice i obrišite čep odgovarajućim antiseptikom, zatim pustite da se čep osuši.
- b. Probušite čep Locametz bočice sterilnom iglom spojenom na sterilni filtar zraka od 0,2 mikrona radi održavanja atmosferskog tlaka unutar bočice tijekom postupka rekonstitucije. Postavite Locametz bočicu u olovni zaštitni spremnik.

Slijedite postupke rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja specifične za određeni generator kako je prikazano u Tablici 5 i na Slikama 1 i 2. Zatim nastavite s drugim korakom.

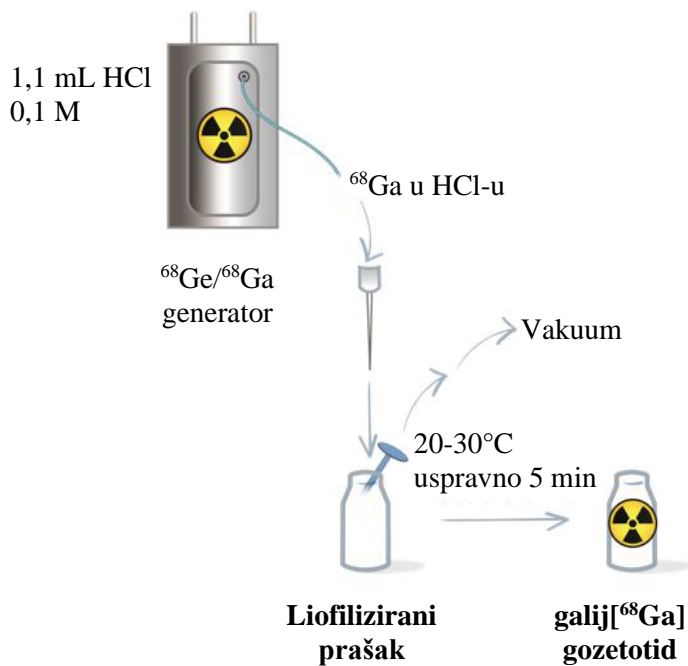
Tablica 5 Rekonstitucija i radioaktivno obilježavanje uz generatore Eckert & Ziegler GalliaPharm i IRE ELiT Galli Ad

Ako se koristi generator Eckert & Ziegler GalliaPharm	Ako se koristi generator IRE ELiT Galli Ad
<ul style="list-style-type: none">• Spojite muški luer priključak odvoda generatora sa sterilnom iglom za eluat (veličina 21G - 23G).• Spojite Locametz bočicu direktno s odvodom generatora ubadanjem igle za eluat kroz gumeni čep.• Eluirajte izravno iz generatora u Locametz bočicu.	
Obavite eluaciju ručno ili pumpom prema uputama za uporabu generatora.	Spožite Locametz bočicu kroz iglu sa sterilnim filtrom zraka od 0,2 mikrona na vakuumsku bočicu (minimalnog volumena od 25 mL) s pomoću sterilne igle (veličina 21G - 23G) ili na pumpu da započnete eluaciju.
Rekonstituirajte liofilizirani prašak s 5 mL eluata.	Rekonstituirajte liofilizirani prašak s 1,1 mL eluata.
Na kraju elucije razdvojite Locametz bočicu od generatora izvlačenjem igle za eluciju i igle sa sterilnim filtrom zraka od 0,2 mikrona iz gumenog čepa. Zatim jednom preokrenite Locametz bočicu i postavite je uspravno.	Na kraju elucije, prvo izvucite sterilnu iglu iz vakuumske bočice ili razdvojite vakuumsku pumpu kako biste uspostavili atmosferski tlak u Locametz bočici, zatim razdvojite bočicu od generatora izvlačenjem igle za eluciju i igle sa sterilnim filtrom zraka od 0,2 mikrona iz gumenog čepa.

Slika 1 Postupak rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja za generator Eckert & Ziegler GalliaPharm



Slika 2 Postupak rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja za generator IRE ELiT Galli Ad



Drugi korak: inkubacija

- Inkubirajte Locametz bočicu u uspravnom položaju na sobnoj temperaturi (20 - 30°C) najmanje 5 minuta bez mućkanja ili miješanja.
- Nakon 5 minuta, koristeći kalibrator doze testirajte ukupnu koncentraciju radioaktivnosti u bočici koja sadrži otopinu galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju i zabilježite rezultat.
- Izvedite kontrolu kvalitete u skladu s preporučenim metodama kako biste provjerili sukladnost sa specifikacijama (vidjeti Treći korak).
- Čuvajte Locametz bočicu koja sadrži otopinu galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju u uspravnom položaju u olovnom zaštitnom spremniku na temperaturi ispod 30°C do primjene.
- Nakon dodavanja galijevog-68 klorida u Locametz bočicu, upotrijebite otopinu galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju u roku od 6 sati.

Treći korak: specifikacije i kontrola kvalitete

Izvedite kontrole kvalitete u Tablici 6 iza zaštite od olovnog stakla radi zaštite od zračenja.

Tablica 6 Specifikacije za otopinu galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju

Test	Kriteriji prihvatljivosti	Metoda
Izgled	Bistra, bezbojna i bez vidljivih čestica	Vizualno ispitivanje
pH	3,2 – 6,5	pH indikatorske trake
Učinkovitost obilježavanja	Nekompleksirani galij-68 ≤ 3 %	Brza tankoslojna kromatografija (engl. <i>instant thin layer chromatography</i> , ITLC, vidjeti pojedinosti u nastavku)

Odredite učinkovitost obilježavanja otopine galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju izvođenjem brze tankoslojne kromatografije (ITLC).

Izvedite ITLC koristeći ITLC SG trakice i amonijev acetat 1M : metanol (1:1 V/V) kao mobilnu fazu.

ITLC metoda

- Pripremite ITLC SG traku za udaljenost od 6 cm od mjesta nanošenja (tj. 7 cm od dna ITLC trake).
- Snimite ITLC SG traku radiometrijskim ITLC snimačem.
- Izračunajte učinkovitost obilježavanja integracijom vršnih vrijednosti na kromatogramu. Ne koristite rekonstituirani i radioaktivno obilježeni lijek ako je postotak (%) nekompleksiranog galija-68 viši od 3 %.

Specifikacije faktora zadržavanja (Rf) su sljedeće:

- Nekompleksirani galij-68, Rf = 0 do 0,2;
- Galij[⁶⁸Ga]gozetotid, Rf = 0,8 do 1

Četvrti korak: primjena

- Kod izvlačenja i primjene otopine galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju potrebno je koristiti aseptičku tehniku i zaštitu od zračenja (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).
- Prije uporabe vizualno pregledajte pripremljenu otopinu galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju iza zaštite od olovnog stakla radi zaštite od zračenja. Smiju se koristiti samo otopine koje su bistre, bezbojne i bez vidljivih čestica (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).
- Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja, otopina galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju može se razrijediti vodom za injekcije ili otopinom natrijevog klorida 9 mg/mL (0,9 %) za infuziju do konačnog volumena od 10 mL. Za IRE ELiT Galli Ad generator, potrebno je razrjeđivanje do minimalnog volumena od 4 mL radi smanjenja osmolalnosti.
- Koristeći jednodoznu štrcaljku sa sterilnom iglom (veličina 21G - 23G) i zaštitnim pokrovom, aseptički izvucite pripremljenu otopinu galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju prije primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).
- Ukupnu radioaktivnost u štrcaljki potrebno je provjeriti kalibratorom doze neposredno prije i nakon primjene galij[⁶⁸Ga]gozetotida bolesniku. Kalibrator doze mora biti kalibriran i u skladu s međunarodnim standardima (vidjeti dio 4.2).

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.R.L.
Via Crescentino snc
13040 Saluggia (VC)
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Locametz u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora usuglasiti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa s nacionalnim nadležnim tijelom.

Cilj edukacijskog programa je smanjiti rizik od pogrešaka u tumačenju PET snimki.

Nositelj odobrenja dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Locametz na tržištu, zdravstveni radnici koji su kvalificirani da tumače PET snimke u svojoj zemlji i od kojih se očekuje da će koristiti galij⁶⁸Ga]gozetotid imaju pristup edukacijskom materijalu za samostalnu obuku.

Edukacijski materijal za Locametz za zdravstvene radnike [edukacija za tumačenje snimki dobivenih s galij⁶⁸Ga]gozetotidom] sadrži sljedeće ključne elemente:

- Upoznavanje s galij⁶⁸Ga]gozetotidom
- Osnove biokemije
 - Kemijska struktura
 - PSMA
 - Mehanizam preuzimanja
- Primjena bolesnicima i protokol snimanja
 - Priprema bolesnika
 - Preporuka za primjenu injekcije
 - Protokol snimanja
- Očitavanje snimki i smjernice za tumačenje
 - Posebna upozorenja i mjere opreza za primjenu lijeka Locametz
 - Smjernice i praktični savjeti
 - PSMA skala za vizualnu procjenu rezultata
- PSMA PET u kontekstu drugih modaliteta snimanja i histopatologije
- Tumačenje PET snimki uz primjenu galij⁶⁸Ga]gozetotida u različitim scenarijima primjene i sveobuhvatni pregledi oglednih slučajeva (ogledni slučajevi s tumačenjem snimki od strane stručnjaka koji obuhvaćaju odabrane dodatne video snimke)
 - Fiziološka distribucija galij⁶⁸Ga]gozetotida
 - Primarno određivanje stadija kod bolesnika s visokorizičnim PCa-om prije primarne kurativne terapije
 - Otkrivanje suspektnog recidiva PCa u bolesnika s povišenim razinama prostata-specifičnog antigena (PSA) u serumu nakon primarne kurativne terapije (uključujući slučajeve s i bez prethodne injekcije furosemida)
 - Identifikacija bolesnika s progresivnim metastatskim rakom prostate pozitivnim na PSMA i rezistentnim na kastraciju (mCRPC) za koje je indicirana terapija usmjerena na PSMA
 - Rijetke lokacije
 - Ekspresija PSMA u drugim malignim tumorima
 - Zamke
- Samostalna procjena znanja

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Locametz 25 mikrograma set za pripravu radiofarmaceutika
gozetotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Bočica sadrži 25 mikrograma gozetotida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, gentizatna kiselina, natrijev acetat trihidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Set za pripravu radiofarmaceutika

1 bočica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za višedoznu primjenu.

Rekonstituirati i radioaktivno obilježiti otopinom galijevog-68 klorida koja se dobiva germanij-68/galij-68 generatorom.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Lijek je radioaktivan nakon rekonstitucije.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja, čuvati u uspravnom položaju na temperaturi ispod 30°C i upotrijebiti u roku od 6 sati.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prije rekonstitucije, čuvati na temperaturi ispod 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1692/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA PRAŠKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Locametz 25 µg set za pripravu radiofarmaceutika
gozetotid
Intravenska primjena nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Rekonstituirati i radioaktivno obilježiti otopinom galijevog-68 klorida koja se dobiva germanij-68/galij-68 generatorom.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

25 µg

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZAŠTITNOG SPREMNIKA KOJA SE POSTAVLJA NAKON
RADIOAKTIVNOG OBILJEŽAVANJA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Locametz 25 mikrograma
otopina galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP____ vrijeme/datum

Upotrijebiti u roku od 6 sati nakon radioaktivnog obilježavanja.

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Ukupna aktivnost: _____MBq
Ukupni volumen: _____mL
Vrijeme kalibracije: _____ vrijeme/datum

6. DRUGO

Čuvati u uspravnom položaju na temperaturi ispod 30°C.

Radioaktivna tvar za slikovnu dijagnostiku



B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Locametz 25 mikrograma set za pripremu radiofarmaceutika gozetotid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Locametz i za što se koristi
2. Što morate znati prije primjene lijeka Locametz
3. Kako se Locametz primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako se Locametz čuva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Locametz i za što se koristi

Što je Locametz

Ovaj je lijek radiofarmaceutik samo za dijagnostičku primjenu.

Locametz sadrži djelatnu tvar gozetotid. Prije primjene, gozetotid (prašak u bočici) spaja se s radioaktivnom tvari koja se naziva galij-68 kako bi nastala otopina galij[⁶⁸Ga]gozetotida (taj se postupak naziva radioaktivno obilježavanje).

Za što se Locametz koristi

Nakon radioaktivnog obilježavanja galijem-68, Locametz se koristi u postupku medicinske slikovne dijagnostike pod nazivom pozitronska emisijska tomografija (PET) kako bi se otkrila specifična vrsta stanica raka s proteinom koji se naziva prostata-specifični membranski antigen (PSMA) u odraslih s rakom prostate. To se provodi:

- radi određivanja proširenosti raka prostate na limfne čvorove i druga tkiva izvan prostate, prije primarne kurativne terapije (npr. terapije koja uključuje kirurško odstranjivanje prostate, terapiju zračenjem)
- radi otkrivanja stanica raka kada se sumnja na ponovnu pojavu raka prostate u bolesnika koji su primili primarnu kurativnu terapiju
- radi otkrivanja mogu li bolesnici s progresivnim metastatskim rakom prostate koji je rezistentan na kastraciju biti prikladni za specifičnu terapiju koja se zove terapija usmjerena na PSMA.

Kako Locametz djeluje

Kada se primijeni bolesniku, galij[⁶⁸Ga]gozetotid se veže na stanice raka koje imaju PSMA na svojoj površini, što omogućava Vašem liječniku nuklearne medicine da ih vidi tijekom postupka PET medicinske slikovne dijagnostike. To pruža Vašem liječniku i liječniku nuklearne medicine dragocjene informacije o Vašoj bolesti.

Primjena galij^[68Ga]gozetotida uključuje izlaganje maloj količini radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik nuklearne medicine smatraju da je klinička korist od ovog postupka s primjenom radiofarmaceutika veća od rizika izlaganja zračenju.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Locametz djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se liječniku nuklearne medicine.

2. Što morate znati prije primjene lijeka Locametz

Locametz se ne smije primijeniti

- ako ste alergični na gozetotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku nuklearne medicine prije primjene lijeka Locametz ako imate bilo koju drugu vrstu raka, jer bi to moglo utjecati na tumačenje snimaka.

Primjena lijeka Locametz uključuje izlaganje maloj količini radioaktivnosti. Ponavljano izlaganje zračenju može povećati rizik od raka. Vaš liječnik nuklearne medicine objasniti će Vam potrebne mjere zaštite od zračenja (pogledajte dio 3).

Prije primjene lijeka Locametz trebate

- piti veću količinu vode kako biste ostali hidrirani i pomokrili se neposredno prije PET postupka medicinske slikovne dijagnostike te što češće tijekom prvih sati nakon primjene.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina, jer nema dostupnih podataka u toj dobnoj skupini.

Trudnoća i dojenje

Locametz nije namijenjen za primjenu u žena. Svi radiofarmaceutici, uključujući Locametz, mogli bi naškoditi nerođenom djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se kako nije vjerojatno da će Locametz utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

Locametz sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 28,97 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj injekciji. To odgovara 1,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se Locametz koristi

Postoje strogi zakoni o uporabi, rukovanju i zbrinjavanju radiofarmaceutika. Locametz se primjenjuje samo u posebno kontroliranim prostorima. Ovaj radiofarmaceutik primjenjuju i njime rukuju samo osobe obučene i kvalificirane za njegovu sigurnu primjenu. Te će osobe biti posebno oprezne kako bi lijek primijenile na siguran način i govorit će Vam što u pojedinom trenutku rade.

Liječnik nuklearne medicine koji nadgleda postupak odredit će količinu lijeka Locametz koja će se koristiti u Vašem slučaju. To će biti najmanja količina koja je potrebna da bi se dobile željene informacije.

Uobičajena preporučena količina koja se primjenjuje za odrasle je 1,8-2,2 MBq (megabekerel, jedinica koja se koristi za izražavanje radioaktivnosti) po kg tjelesne težine, s minimalnom količinom od 111 MBq i maksimalnom količinom od 259 MBq.

Primjena lijeka Locametz i provođenje postupka

Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja, Locametz se daje kao spora injekcija u venu. Obavit ćete PET snimanje 50 do 100 minuta nakon što primite lijek Locametz.

Trajanje postupka

Liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas o uobičajenom trajanju postupka.

Nakon primjene lijeka Locametz trebate

- nastaviti piti mnogo vode kako biste ostali hidrirani i mokrili što je češće moguće radi uklanjanja radiofarmaceutika iz tijela.

Liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas ako morate poduzeti bilo kakve mjere opreza nakon primanja ovog lijeka. Ako imate pitanja, obratite se svom liječniku nuklearne medicine.

Ako dobijete više lijeka Locametz nego što ste trebali

Predoziranje lijekom Locametz nije vjerojatno, jer ćete primiti samo jednu dozu u strogo kontroliranim uvjetima, a primijenit će je liječnik nuklearne medicine koji nadgleda postupak. Međutim, u slučaju predoziranja bit će Vam pruženo odgovarajuće liječenje. Možda ćete dobiti uputu da učestalo pijete i praznite mjehur kako bi se radiofarmaceutik uklonio iz Vašeg tijela.

Imate li kakvih dodatnih pitanja o primjeni lijeka Locametz, obratite se liječniku nuklearne medicine koji nadgleda postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave su navedene u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške, obratite se svom liječniku nuklearne medicine.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- umor

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- mučnina
- zatvor
- povraćanje
- proljev
- suha usta
- reakcije na mjestu primjene injekcije, kao što su modrice, svrbež i toplina (reakcije na mjestu primjene injekcije)
- zimica

Ovaj radiofarmaceutik izlaže bolesnika malim količinama ionizirajućeg zračenja koje se povezuje s minimalnim rizikom od razvoja raka i nasljednih poremećaja.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlji vanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Locametz

Nećete morati čuvati ovaj lijek. Za čuvanje ovog lijeka u za to namijenjenom prostoru odgovoran je specijalist. Čuvanje radiofarmaceutika bit će u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo specijalistima:

- Locametz se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Prije rekonstitucije, čuvati na temperaturi ispod 25°C.
- Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja, čuvati u uspravnom položaju na temperaturi ispod 30°C. Upotrijebiti u roku od 6 sati.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Locametz sadrži

- Djelatna tvar je gozetotid. Jedna bočica sadrži 25 mikrograma gozetotida. Drugi sastojci su: gentizatna kiselina, natrijev acetat trihidrat i natrijev klorid (pogledajte „Locametz sadrži natrij“ u dijelu 2.).

Kako Locametz izgleda i sadržaj pakiranja

Locametz je višedozni set za pripremu radiofarmaceutika koji sadrži jednu bočicu bijelog liofiliziranog praška (prašak za otopinu za injekciju).

Galij-68 nije dio seta.

Nakon rekonstitucije i radioaktivnog obilježavanja, Locametz sadrži sterilnu otopinu za injekciju galij[⁶⁸Ga]gozetotida s aktivnošću do 1369 MBq.

Nakon rekonstitucije, otopina galij[⁶⁸Ga]gozetotida za injekciju sadrži i kloridnu kiselinu.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.R.L.
Via Crescentino snc
13040 Saluggia (VC)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Advanced Accelerator Applications Ibérica,
S.L.U.
Tel: +34 97 6600 126

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 1 55 47 63 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z
o.o.
Tel.: +48 22 275 56 47

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

SAM Nordic
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cijeli sažetak opisa svojstava lijeka Locametz dostupan je kao zaseban dokument u pakiranju lijeka, s ciljem pružanja ostalih dodatnih znanstvenih i praktičnih informacija o primjeni i uporabi ovog radiofarmaceutika zdravstvenim radnicima.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.