▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Locametz 25 mikrogramów zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka zawiera 25 mikrogramów gozetotydu.

Zestaw nie zawiera radionuklidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Fiolka zawiera 28,97 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego.
Jedna fiolka z białym liofilizowanym proszkiem (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt leczniczy Locametz, po znakowaniu radionuklidem galu-68, jest wskazany do wykrywania zmian z obecnością antygenu błonowego gruczołu krokowego (ang. prostate-specific membrane antigen, PSMA) za pomocą metody pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. positron emission tomography, PET) u dorosłych pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (ang. prostate cancer, PCa) w następujących sytuacjach klinicznych:

- Wstępna ocena stopnia zaawansowania zmian u pacjentów z PCa o dużym ryzyku przed podjęciem pierwszej terapii mającej na celu wyleczenie,
- Podejrzenie nawrotu PCa u pacjentów ze zwiększającym się stężeniem swoistego antygenu gruczołu krokowego (ang. prostate-specific antigen, PSA) w surowicy, po pierwszej terapii mającej na celu wyleczenie,
- Identyfikacja pacjentów z PSMA-dodatnim postępującym rozsianym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (ang. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), u których wskazane jest zastosowanie leczenia ukierunkowanego na PSMA (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez przeszkolony personel medyczny posiadający wiedzę techniczną w zakresie stosowania i posługiwania się preparatami diagnostycznymi medycyny nuklearnej i wyłącznie w wyznaczonej placówce medycyny nuklearnej.

Dawkowanie

Zalecana dawka galu (^{68}Ga) gozetotydu wynosi 1,8-2,2 MBq/kg masy ciała, przy czym minimalna dawka wynosi 111 MBq a maksymalna dawka wynosi do 259 MBq.

Szczególne populacje pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Zaburzenia czynności nerek
Brak danych dotyczących stosowania galu (^{68}Ga) gozetotydu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego/schyłkowego. Uważa się, że nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego Locametz u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w celu identyfikacji zmian PSMA-dodatnich w raku gruczołu krokowego.

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania dożylnego i zawiera wiele dawek. Produkt wymaga rekonstytucji i znakowania radionuklidem przed podaniem go pacjentowi.

Po rekonstytucji i wyznakowaniu radionuklidem, roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu należy podać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym. Należy unikać miejscowego wynaczynienia powodującego niezamierzone narażenie pacjenta na promieniowanie i artefakty w badaniu obrazowym. Po wstrzyknięciu należy podać dożylnie jałowy roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby zapewnić dostarczenie pełnej dawki leku.

Całkowita radioaktywność w strzykawce powinna zostać zweryfikowana przy użyciu kalibratora dawki bezpośrednio przed i po podaniu pacjentowi. Kalibrator dawki musi być skalibrowany i odpowiadać międzynarodowym standardom. Należy postępować zgodnie z instrukcją rozcieńczania roztworu galu (^{68}Ga) gozetotydu (patrz punkt 12).

Przygotowanie pacjenta, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i znakowania radionuklidem produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Akwizycja obrazu
Akwizycja obrazu w badaniu PET z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu musi obejmować akwizycję całego ciała, od połowy uda aż po podstawę czaszki. Zalecany czas przeprowadzenia obrazowania PET to od 50 do 100 minut po dożylnym podaniu roztworu galu (^{68}Ga) gozetotydu.

Czas rozpoczęcia akwizycji obrazu i czas jej trwania należy dostosować do używanego aparatu, pacjenta i charakterystyki nowotworu, aby uzyskać obrazy o możliwie najwyższej jakości.

Zaleca się wykonanie badania metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MRI) w celu korekcji atenuacji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub którykolwiek ze składników znakowanego preparatu radiofarmaceutycznego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione prawdopodobną korzyścią. W każdym przypadku należy podać możliwie najmniejszą dawkę promieniowania, która pozwoli uzyskać wymagane informacje diagnostyczne.

Do chwili obecnej nie istnieją żadne dane przedstawiające wyniki, które posłużyłyby do późniejszego postępowania z pacjentem z chorobą wysokiego ryzyka, poprzez zastosowanie badania PET/CT z PSMA w pierwotnej ocenie stopnia zaawansowania.

Doświadczenie z zastosowaniem galu (^{68}Ga) gozetotydu w badaniu PET w celu doboru pacjentów do terapii opartej na PSMA jest ograniczone do pacjentów z postępującym rozsianym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (mCRPC), którzy otrzymali leczenie polegające na zahamowaniu szlaku receptorów androgenowych (ang. androgen receptor, AR) i chemioterapię opartą na taksanach oraz do doboru pacjentów kwalifikujących się do leczenia lutetu (^{177}Lu) wipiwotydu tetraksetanem. Generalizacja stosunku korzyści do ryzyka na inne rodzaje terapii opartej na PSMA oraz na pacjentów z mCRPC otrzymujących wcześniej inne leczenie może nie być możliwa.

Ryzyko związane z promieniowaniem

Galu (^{68}Ga) gozetotyd przyczynia się do zwiększenia całkowitego skumulowanego, długoterminowego narażenia pacjenta na promieniowanie, które wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej. Należy zapewnić, by postępowanie z lekiem, jego rekonstytucja i znakowanie radionuklidem były bezpieczne, aby uchronić pacjentów i osoby z fachowego personelu medycznego przed nieumyślnym narażeniem na promieniowanie (patrz punkt 6.6 i 12).

Interpretacja obrazów uzyskanych z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu

Obrazy PET uzyskane z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu powinny być interpretowane na podstawie oceny wizualnej. Podejrzenie zmian złośliwych opiera się na wychwycie galu (^{68}Ga) gozetotydu na tle tkanek.

Wychwyt galu (^{68}Ga) gozetotydu nie jest swoisty dla raka gruczołu krokowego i może występować w zdrowych tkankach (patrz punkt 5.2), innych rodzajach nowotworów i w procesach niezłośliwych, potencjalnie prowadząc do wyników fałszywie dodatnich. Umiarkowany lub wysoki fizjologiczny wychwyt PSMA odnotowuje się w nerkach, gruczołach łzowych, wątrobie, śliniankach i ścianie pęcherza moczowego. Fałszywie dodatnie wyniki obejmują między innymi raka nerkowokomórkowego, raka wątrobowokomórkowego, raka piersi, raka płuca, łagodne choroby kości (np. chorobę Pageta), sarkoidozę/ziarniniakowatość płuc, glejaki, oponiaki, przyzwojaki i włókniakonerwiaki. Zwoje nerwowe mogą imitować węzły chłonne.

Skuteczność diagnostyczna galu (^{68}Ga) gozetotydu może zależeć od stężenia PSA w surowicy, terapii ukierunkowanych na receptory androgenowe, stopnia zaawansowania choroby oraz wielkości zajętych węzłów chłonnych (patrz punkt 5.1).

Obrazy PET uzyskane z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu powinny być interpretowane wyłącznie przez specjalistów przeszkolonych w interpretacji obrazów PET uzyskanych z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu. Wyniki badań obrazowych PET uzyskanych z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu powinny zawsze być interpretowane łącznie z innymi metodami diagnostycznymi i być potwierdzone innymi

metodami diagnostycznymi (w tym wynikami badań histopatologicznych) przed wprowadzeniem późniejszych zmian w leczeniu pacjenta.

Przygotowanie pacjenta

Przed podaniem galu (^{68}Ga) gozetotydu pacjenci powinni być dobrze nawodnieni i należy doradzić im, by bezpośrednio przed akwizycją obrazu oddali mocz, a także robili to często w pierwszych godzinach po akwizycji obrazu, aby zmniejszyć narażenie na promieniowanie.

Szczególne ostrzeżenia

Zawartość sodu
Produkt leczniczy zawiera 28,97 mg sodu na wstrzyknięcie, co odpowiada 1,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Kwaśny odczyn pH i wynaczynienie
Mała wartość pH galu (^{68}Ga) gozetotydu może prowadzić do wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podaniu produktu. Przypadkowe wynaczynienie może spowodować miejscowe podrażnienie ze względu na kwaśne pH roztworu. W przypadku wynaczynienia należy postępować zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Na podstawie badań interakcji w warunkach *in vitro* nie należy spodziewać się, by galu (^{68}Ga) gozetotyd wchodził w klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.2). Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Locametz nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Brak danych dotyczących stosowania galu (^{68}Ga) gozetotydu u kobiet. Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu galu (^{68}Ga) gozetotydu na reprodukcję zwierząt. Jednak wszystkie preparaty radiofarmaceutyczne, w tym galu (^{68}Ga) gozetotyd mają potencjalnie szkodliwe działanie na płód.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Locametz nie jest wskazany do stosowania u kobiet. Brak danych dotyczących wpływu galu (^{68}Ga) gozetotydu na noworodka/niemowlę karmione piersią lub na wytwarzanie mleka. Nie przeprowadzono badań określających wpływ galu (^{68}Ga) gozetotydu na laktację zwierząt.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu galu (^{68}Ga) gozetotydu na płodność ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Galu (^{68}Ga) gozetotyd nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Narażenie na promieniowanie jonizujące wiąże się z ryzykiem wystąpienia nowotworu złośliwego i może powodować wady dziedziczne. Ponieważ dawka skuteczna wynosi 0,0166 mSv/MBq, a

maksymalna zalecana dawka to 259 MBq (4,3 mSv), uważa się, że prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych jest niskie.

U pacjentów, którzy otrzymali galu (^{68}Ga) gozetotyd działania niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, z wyjątkiem uczucia zmęczenia stopnia 3 (0,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi jest uczucie zmęczenia (1,2%), nudności (0,8%), zaparcie (0,5%) i wymioty (0,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa galu (^{68}Ga) gozetotydu podawanego w dawce na masę ciała o medianie wynoszącej 1,9 MBq/kg mc. (zakres: 0,9-3,7 MBq/kg mc.) oceniano u 1 003 pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali najlepsze leczenie standardowe według uznania lekarza (badanie VISION).

Działania niepożądane (Tabela 1) zostały podane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane podano według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według malejącego stopnia ciężkości. Ponadto, odpowiednie kategorie częstości każdego działania niepożądanego określono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000).

Tabela 1 Działania niepożądane obserwowane po podaniu galu (^{68}Ga) gozetotydu

Klasyfikacja układów i narządów	**Kategoria częstości**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności
	Niezbyt często	Zaparcie
	Niezbyt często	Wymioty
	Niezbyt często	Biegunka
	Niezbyt często	Suchość w ustach
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
	Niezbyt często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia[1]
	Niezbyt często	Dreszcze

[1] Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują: krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ocieplenie miejsca wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W przypadku podania zbyt dużej dawki aktywności galu (^{68}Ga) gozetotydu, gdy tylko jest to możliwe konieczne jest zmniejszenie dawki promieniowania zaabsorbowanej przez pacjenta poprzez

zwiększenie eliminacji radionuklidu z organizmu przez nawadnianie i częste opróżnianie pęcherza. Pomocne może być określenie dawki skutecznej promieniowania podanej pacjentowi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Radiofarmaceutyki diagnostyczne, inne radiofarmaceutyki stosowane w diagnostyce nowotworowej, kod ATC: V09IX14

Mechanizm działania

Galu (^{68}Ga) gozetotyd wiąże się z komórkami wykazującymi ekspresję PSMA, w tym z komórkami nowotworowymi raka gruczołu krokowego, w których występuje nadmierna ekspresja PSMA. Gal-68 jest radionuklidem o poziomie emisji umożliwiającym wykonywanie badań obrazowych PET. Na podstawie intensywności sygnałów obrazy PET uzyskane przy użyciu galu (^{68}Ga) gozetotydu wskazują na obecność białka PSMA w tkankach.

Działanie farmakodynamiczne

W stężeniach chemicznych stosowanych w badaniach diagnostycznych galu (^{68}Ga) gozetotyd nie wykazuje żadnego działania farmakodynamicznego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Czułość i swoistość galu (^{68}Ga) gozetotydu oceniano w dwóch następujących badaniach prospektywnych:

W badaniu van Kalmthout i wsp. z 2020 r., 103 dorosłych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego potwierdzonym w biopsji oraz cechami ryzyka pośredniego lub dużego ze wskazaniami do rozległej limfadenektomii miedniczej (ang. *extended pelvic lymph node dissection,* ePLND) poddano badaniom obrazowym PET/TK z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu. Wyniki badania PET/TK były odczytywane przez dwóch niezależnych ekspertów nieposiadających informacji klinicznych o pacjentach, a ePLND była histopatologicznym wzorcem porównawczym w przypadku 96 ze 103 (93%) pacjentów. W Tabeli 2 podsumowano zależną od pacjenta czułość, swoistość, dodatnią i ujemną wartość predykcyjną (odpowiednio PPV i NPV) obrazowania PET/TK z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu w celu wykrycia przerzutów w węzłach chłonnych (ang. *lymph node metastasis,* LNM).

Tabela 2 Wyniki dotyczące skuteczności w ocenie stopnia zaawansowania zmiany pierwotnej u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego potwierdzonym w biopsji

	Zależne od pacjenta N=96[1]
Czułość (95% CI)	42% (27, 58)
Swoistość (95% CI)	91% (79, 97)
PPV	77% (54, 91)
NPV	68% (56, 78)
[1] Populacja możliwa do oceny	

W przypadku 2 niezależnych ekspertów nieznających danych klinicznych o pacjentach zgodność między ekspertami wyniosła $\kappa = 0,67$. Spośród 67 przeanalizowanych LNM, 26 było wykrytych w PET/TK z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu, co oznacza 38,8% czułość zależną od węzłów. Mediana średnicy przerzutów we wspomnianych LNM wykrytych w badaniu wyniosła 7 mm (zakres: 0,3-35). W odczycie wyniku badania PET pominięto 41 LNM o medianie przerzutu wynoszącej 3,0 mm (zakres: 0,5 do 35,0).

W badaniu przeprowadzonym przez Fendler i wsp. w 2019 r., 635 dorosłych mężczyzn z histopatologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego ze wznową biochemiczną (ang. biochemical recurrence, BCR) po przebytej prostatektomii (N=262), radioterapii (N=169) lub obu tych rodzajach leczenia (N=204) zostało poddanych badaniu PET/TK z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu lub badaniu PET/MRI. BCR definiowano na podstawie wartości PSA w surowicy większej o ≥0,2 ng/ml od wartości oznaczonej 6 tygodni po prostatektomii lub na podstawie zwiększenia wartości PSA w surowicy o co najmniej 2 ng/ml powyżej nadiru po radykalnej radioterapii. Mediana PSA u pacjentów była o 2,1 ng/ml wyższa od nadiru po radioterapii (zakres: 0,1-1 154 ng/ml). Złożony wzorzec porównawczy, obejmujący wynik badania histopatologicznego, seryjne oznaczenia PSA surowicy i wynik badań obrazowych (TK, MRI i (lub) badanie obrazowe kości) był dostępny dla 223 z 635 (35,1%) pacjentów, natomiast sam histopatologiczny wzorzec porównawczy był dostępny dla 93 (14,6%) pacjentów. Wyniki badania PET/TK były interpretowane przez 3 niezależnych ekspertów nieznających informacji klinicznych z wyjątkiem rodzaju pierwszej terapii i ostatniego oznaczenia PSA w surowicy.

Zmiany PSMA-dodatnie zostały wykryte u 475 z 635 (75%) pacjentów, którzy otrzymali galu (^{68}Ga) gozetotyd, a wykrywalność zwiększała się istotnie wraz z wartościami PSA. Wykrywalność zmian dodatnich w badaniu PET z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu zwiększała się wraz ze wzrostem wartości PSA w surowicy (patrz punkt 4.4). W Tabeli 3 przedstawiono czułość i dodatnią wartość predykcyjną (ang. positive predictive value, PPV) badań obrazowych PET/TK z użyciem galu (68Ga) gozetotydu. Współczynnik kappa Fleissa określający zgodność ocen pomiędzy ekspertami dla badania PET/TK z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu wahał się od 0,65 (95% CI: 0,61, 0,70) do 0,78 (95% CI: 0,73, 0,82) w ocenianych okolicach ciała (loża po gruczole krokowym, węzły chłonne miednicy, tkanki miękkie zlokalizowane poza miednicą i kości).

Tabela 3 Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego ze wznową biochemiczną

	Złożony wzorzec porównawczy N=223[1]	**Histopatologiczny wzorzec porównawczy N=93[1]**
Czułość w odniesieniu do pacjenta (95% CI)	NA	92% (84, 96)
Czułość w odniesieniu do okolicy ciała (95% CI)	NA	90% (82, 95)
PPV w odniesieniu do pacjenta (95% CI)	92% (88, 95)	84% (75, 90)
PPV w odniesieniu do okolicy ciała (95% CI)	92% (88, 95)	84% (76, 91)

[1] Populacja możliwa do oceny

Badanie PET/TK z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu wykonywano w celu identyfikacji dorosłych pacjentów z postępującym, PSMA-dodatnim mCRPC w celu ustalenia, czy kwalifikują się oni do randomizowanego, wieloośrodkowego, otwartego badania III fazy VISION, w którym badano skuteczność produktu Pluvicto w skojarzeniu z najlepszym standardowym leczeniem lub samo najlepsze standardowe leczenie. Łącznie 1 003 mężczyzn wcześniej leczonych co najmniej jednym inhibitorem szlaku receptorów androgenowych (AR) oraz 1 lub 2 wcześniejszymi schematami chemioterapii opartymi na taksanach zostało zakwalifikowanych w oparciu o ekspresję PSMA w występujących u nich zmianach nowotworowych gruczołu krokowego. U pacjentów wykonano badanie PET/TK z użyciem galu (^{68}Ga) gozetotydu w celu oceny ekspresji PSMA w zmianach na podstawie kryteriów określonych centralnie. W grupie leczenia ukierunkowanego na PSMA zgłoszono poprawę przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby w badaniach radiologicznych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Locametz we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wizualizacji PSMA w raku gruczołu krokowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Galu (^{68}Ga) gozetotyd wykazuje dwuwykładniczy model zachowania we krwi, z biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 6,5 minuty dla składnika szybkiego i okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym 4,4 godziny dla składnika wolniejszego. Dane z badań *in vitro* wskazują, że gozetotyd podlega dystrybucji głównie w osoczu, a średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,71. Gozetotyd wiąże się w 33% z białkami osocza ludzkiego.

Wychwyt przez narządy

Największa zaabsorbowana dawka galu (^{68}Ga) gozetotydu występowała w nerkach, gruczołach łzowych, śliniankach, ścianie pęcherza moczowego i wątrobie.

Szacunkowe dawki zaabsorbowane przez te narządy po podaniu aktywności 259 MBq wynoszą 62,1 mGy (nerki), 28,5 mGy (gruczoły łzowe), 23,1 mGy (ślinianki), 14,8 mGy (ściana pęcherza moczowego) oraz 13,7 mGy (wątroba).

Metabolizm

Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdza się, że metabolizm galu (^{68}Ga) gozetotydu w wątrobie i nerkach jest znikomy.

Eliminacja

Galu (^{68}Ga) gozetotyd jest wydalany głównie przez nerki. Około 14% podanej dawki galu (^{68}Ga) gozetotydu jest wydalane z moczem po 2 godzinach od podania.

Okres półtrwania

Zważywszy, że biologiczny i końcowy okres półtrwania galu (^{68}Ga) gozetotydu wynosi 4,4 godziny, a fizyczny okres półtrwania galu-68 wynosi 68 minut, efektywny okres półtrwania galu (^{68}Ga) gozetotydu wynosi 54 minuty.

Potencjalne interakcje z lekami w warunkach *in vitro*

Enzymy CYP450
Gozetotyd nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem enzymów cytochromu P450 (CYP450). Nie należy oczekiwać, by galu (^{68}Ga) gozetotyd wchodził w interakcje z substratami, inhibitorami lub induktorami CYP450.

Transportery
Gozetotyd nie jest substratem BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 lub OCT2. Gozetotyd nie jest inhibitorem BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 lub OCT2. Nie należy oczekiwać, by galu (^{68}Ga) gozetotyd wchodził w interakcje z substratami tych transporterów.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
W badaniu klinicznym VISION 752 z 1 003 (75%) pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych. Nie stwierdzono ogólnych różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi.

Zaburzenia czynności nerek / zaburzenia czynności wątroby
Nie oczekuje się, by zaburzenia czynności nerek/wątroby miały wpływ na farmakokinetykę i biodystrybucję galu (^{68}Ga) gozetotydu w żadnym klinicznie istotnym stopniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Gozetotyd był oceniany w farmakologicznych badaniach dotyczących bezpieczeństwa i badaniach toksyczności po podaniu pojedynczej dawki. Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i badań toksyczności po podaniu pojedynczej dawki, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań mutagenności i badań rakotwórczości z galu (^{68}Ga) gozetotydem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas gentyzynowy
Sodu octan trójwodny
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6 i 12.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 1 rok.

Wykazano, że po rekonstytucji i wyznakowaniu radionuklidem stabilność chemiczna i fizyczna zostaje zachowana przez 6 godzin w temperaturze 30°C (patrz punkt 6.4). Przechowywać w pozycji pionowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba, że metoda otwarcia, rekonstytucji, znakowania radionuklidem lub rozcieńczenia wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, za czas i warunki jego przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed rekonstytucją przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i wyznakowaniu radionuklidem patrz punkt 6.3.

Preparaty radiofarmaceutyczne należy przechowywać w sposób zgodny z krajowymi przepisami dotyczącymi postępowania z materiałami radioaktywnymi.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Locametz jest dostarczany w wielodawkowym zestawie do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego zawierającym galu (^{68}Ga) gozetotyd roztwór do wstrzykiwań (patrz punkt 2 i 3). Produkt leczniczy Locametz zawiera jedną fiolkę ze szkła typu I Plus o pojemności 10 ml, z gumowym korkiem i kapslem uszczelniającym typu flip off.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ostrzeżenia ogólne

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby, w wyznaczonych jednostkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i utylizacja regulowane są przepisami i (lub) wymagają stosownych pozwoleń wydawanych przez właściwe urzędy.

Preparaty radiofarmaceutyczne należy przygotowywać w taki sposób, aby zapewnić bezpieczeństwo przed promieniowaniem jonizującym i spełnić wymagania odnośnie jakości produktów farmaceutycznych. Należy zachować środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu w jałowych warunkach.

Zawartość fiolek jest przeznaczona wyłącznie do przygotowania roztworu galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzyknięcia i nie należy jej podawać bezpośrednio pacjentowi bez wcześniejszego przygotowania (patrz punkt 4.2 i 12).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Przed rekonstytucją zawartość produktu leczniczego Locametz nie jest radioaktywna. Po rekonstytucji i wyznakowaniu radionuklidem należy utrzymywać stosowanie skutecznych osłon przed promieniowaniem emitowanym przez przygotowany roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań (patrz punkt 3).

Po rekonstytucji i wyznakowaniu radionuklidem produkt leczniczy Locametz zawiera jałowy roztwór do wstrzykiwań galu (^{68}Ga) gozetotydu o aktywności do 1 369 MBq. Roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań zawiera także kwas chlorowodorowy otrzymywany z roztworu chlorku galu-68.

Rozwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań jest jałowym, przezroczystym, bezbarwnym roztworem do podania dożylnego, niezawierającym nierozpuszczonych cząstek, o pH pomiędzy 3,2 a 6,5.

Należy zachować odpowiednie środki ostrożności dotyczące pobierania i podawania roztworu galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań w jałowych warunkach.

Procedury podawania należy prowadzić w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko skażenia produktu leczniczego i napromieniania operatorów. Używanie skutecznych osłon przed promieniowaniem jest obowiązkowe.

Jeśli w jakimkolwiek momencie podczas przygotowania niniejszego produktu leczniczego nastąpi uszkodzenie fiolki, nie należy jej używać.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i znakowania radionuklidem produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1692/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

9 grudnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2025

11. DOZYMETRIA

Gal-68 jest wytwarzany w generatorze germanowo-68/galowym-68 (^{68}Ge/^{68}Ga) i rozpada się z okresem półtrwania wynoszącym 68 minut do stabilnego cynku-68. Gal-68 rozpada się w następujący sposób:

- 89% za pośrednictwem emisji pozytonowej o średniej energii 836 keV, a następnie za pośrednictwem fotonowego promieniowania anihilacji 511 keV (178%).
- 10% poprzez orbitalny wychwyt elektronów (emisja promieniowania X lub Auger) i
- 3% przez 13 przejść gamma z 5 poziomów wzbudzonych.

Skuteczna dawka promieniowania galu (^{68}Ga) gozetotydu wynosi 0,022 mSv/MBq, co skutkuje przybliżoną skuteczną dawką promieniowania wynoszącą 5,70 mSv dla podanej maksymalnej aktywności 259 MBq.

Medianę dawek promieniowania pochłoniętych przez poszczególne narządy i tkanki dorosłych pacjentów (N=6) po dożylnym wstrzyknięciu galu (^{68}Ga) gozetotydu, w tym obserwowane zakresy wartości zostały obliczone przez Sandgren i wsp., 2019 przy użyciu wokselizowanego fantomu ICRP/ICRU i oprogramowania IDAC-Dose 2.1. W Tabeli 4 przedstawiono medianę pochłoniętych dawek promieniowania galu (^{68}Ga) gozetotydu.

Tabela 4 Szacunkowe mediany dawek pochłoniętych galu (^{68}Ga) gozetotydu

	Dawka pochłonięta (mGy/MBq)[1] N=6	
Narząd	**Mediana (mGy/MBq)**	**Zakres (mGy/MBq)**
Nadnercza	0,048	0,0405 – 0,0548
Mózg	0,008	0,0065 – 0,0079
Pierś	0,008	0,0077 – 0,0087
Śródkostna (powierzchnia kości)*	0,011	0,0095 – 0,0110
Soczewki oka *	0,0051	0,0047 – 0,0054
Ściana pęcherza moczowego	0,027	0,0212 – 0,0343
Ściana serca	0,026	0,0236 – 0,0317
Nerki*	0,240	0,2000 – 0,2800
Gruczoły łzowe*	0,110	0,0430 – 0,2000
Ściana zstępnicy**	0,014	0,0120 – 0,0140
Wątroba*	0,053	0,0380 – 0,0710
Płuca*	0,016	0,0130 – 0,0170
Mięśnie	0,0083	0,0073 – 0,0086
Przełyk*	0,014	0,0110 – 0,0150
Trzustka	0,019	0,0173 – 0,0209
Ściana esicy i odbytnicy	0,013	0,0108 – 0,0149
Czerwony (aktywny) szpik kostny*	0,015	0,0140 – 0,0150
Ściana wstępnicy**	0,014	0,0120 – 0,0140
Ślinianki*	0,089	0,0740 – 0,1500
Skóra*	0,007	0,0059 – 0,0069
Ściana jelita cienkiego	0,014	0,0129 – 0,0149
Śledziona*	0,046	0,0300 – 0,1000
Ściana żołądka*	0,015	0,0150 – 0,0170
Jądra*	0,009	0,0074 – 0,0089
Grasica	0,0081	0,0072 – 0,0085
Tarczyca*	0,010	0,0090 – 0,0100
Ściana pęcherza moczowego*	0,057	0,0280 – 0,0840
Dawka skuteczna (mSv/MBq)*[2]	0,022	0,0204 – 0,0242

* zgodnie z doniesieniami Sandgren i wsp., 2019; szacunki dotyczące wszystkich innych narządów zostały obliczone na podstawie współczynników zintegrowanej czasowo aktywności dla narządów źródłowych, podanych w publikacji

** zgłoszone w pracy Sandgren jako pojedyncza wartość pod hasłem „Okrężnica"

[1] dawki obliczono przy użyciu oprogramowania IDAC-Dose 2.1.

[2] na podstawie ICRP Publication 103

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Metoda przygotowania

Krok 1: Rekonstytucja i znakowanie radionuklidem

Produkt leczniczy Locametz umożliwia bezpośrednie przygotowanie roztworu galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań przy użyciu eluatu z jednego z następujących generatorów (szczegółowa instrukcja użycia każdego generatora, patrz niżej):

- Generator germanowo-68/galowy-68 (^{68}Ge/^{68}Ga) GalliaPharm, Eckert & Ziegler
- Generator germanowo-68/galowy-68 (^{68}Ge/^{68}Ga) Galli Ad, IRE ELiT

Należy również postępować zgodnie z instrukcją podaną przez wytwórcę generatora germanu-68/galu-68.

Roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań musi być przygotowany zgodnie z następującą procedurą aseptyczną:

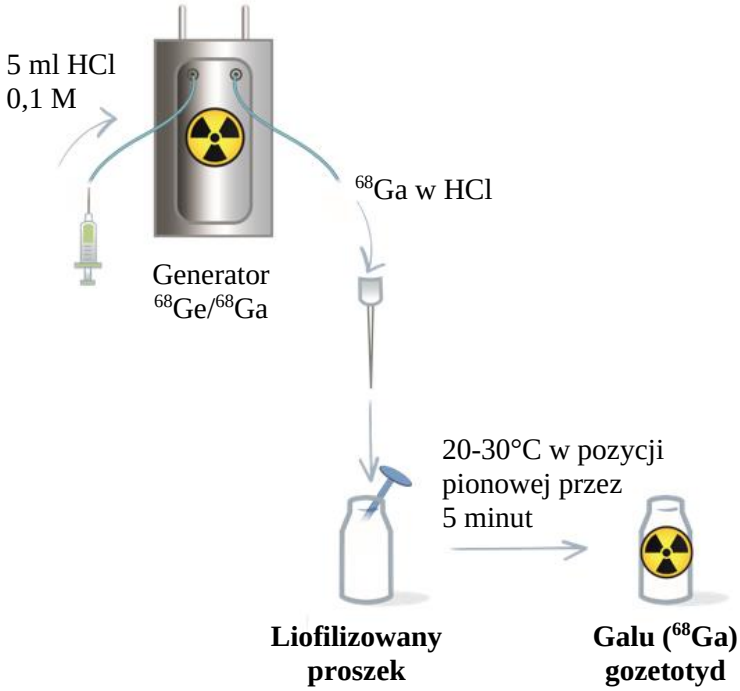
a. Zdjąć kapsel z fiolki z produktem leczniczym Locametz i przetrzeć wierzch korka wacikiem nasączonym odpowiednim środkiem antyseptycznym, a następnie pozostawić korek do wyschnięcia.
b. Przekłuć korek fiolki z produktem leczniczym Locametz jałową igłą połączoną ze sterylnym filtrem odpowietrzającym 0,2 mikrona, aby w trakcie procesu rekonstytucji utrzymywać ciśnienie atmosferyczne w fiolce. Umieścić fiolkę z produktem leczniczym Locametz w pojemniku z osłoną z ołowiu.

Należy przeprowadzić procedurę rekonstytucji i znakowania radionuklidem w zależności od stosowanego generatora, zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 5 oraz na Rycinach 1 i 2. Następnie należy przejść do Kroku 2.

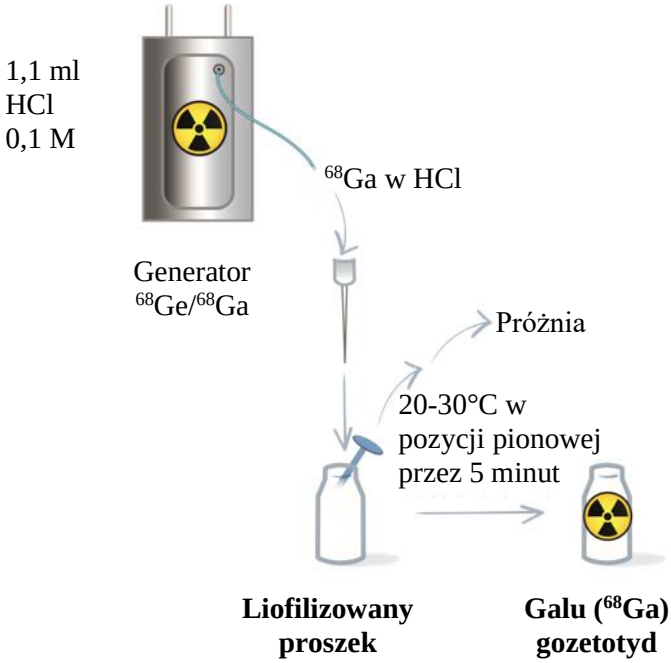
Tabela 5 Rekonstytucja i znakowanie radionuklidem z użyciem generatorów GalliaPharm, Eckert & Ziegler i Galli Ad, IRE ELiT

W przypadku stosowania generatora GalliaPharm, Eckert & Ziegler	**W przypadku stosowania generatora Galli Ad, IRE ELiT**
• Połączyć męski łącznik typu luer linii wyjściowej generatora ze sterylną igłą elucyjną (21G-23G). • Połączyć fiolkę z produktem leczniczym Locametz bezpośrednio z linią wyjściową generatora przekłuwając gumowy korek igłą elucyjną. • Przeprowadzić wymywanie generatora bezpośrednio do fiolki z produktem leczniczym Locametz.	
Wymywanie należy przeprowadzić ręcznie lub za pomocą pompy, zgodnie z instrukcją użycia wytwórcy generatora.	Połączyć fiolkę z produktem leczniczym Locametz za pomocą igły ze sterylnym filtrem odpowietrzającym 0,2 mikrona do fiolki próżniowej (minimalna pojemność 25 ml) korzystając ze sterylnej igły (21G-23G) lub do pompy w celu rozpoczęcia wymywania.
Dokonać rekonstytucji liofilizowanego proszku przy użyciu 5 ml eluatu.	Dokonać rekonstytucji liofilizowanego proszku przy użyciu 1,1 ml eluatu.
Po zakończeniu wymywania odłączyć fiolkę z produktem leczniczym Locametz od generatora poprzez wyjęcie igły elucyjnej i igły ze sterylnym filtrem odpowietrzającym 0,2 mikrona z gumowego korka. Następnie jednorazowo obrócić fiolkę z produktem leczniczym Locametz dnem do góry, a następnie postawić ją pionowo dnem do dołu.	Po zakończeniu wymywania najpierw wyjąć sterylną igłę z fiolki próżniowej lub odłączyć pompę próżniową, aby osiągnąć ciśnienie atmosferyczne w fiolce z produktem leczniczym Locametz, następnie odłączyć fiolkę od generatora przez wyjęcie zarówno igły elucyjnej, jak i igły ze sterylnym filtrem odpowietrzającym 0,2 mikrona z gumowego korka.

Rycina 1 Procedura rekonstytucji i znakowania radionuklidem w przypadku stosowania generatora GalliaPharm, Eckert & Ziegler



Rycina 2 Procedura rekonstytucji i znakowania radionuklidem w przypadku stosowania generatora Galli Ad, IRE ELiT



Krok 2: Inkubacja

a. Inkubować fiolkę z produktem leczniczym Locametz w pozycji pionowej dnem do dołu w temperaturze pokojowej (20-30°C) przez co najmniej 5 minut nie poruszając fiolką ani nie mieszając jej zawartości.
b. Po 5 minutach ocenić całkowite stężenie radioaktywności w fiolce zawierającej roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań przy pomocy kalibratora dawki i zapisać wynik.
c. Przeprowadzić kontrolę jakości zalecanymi metodami w celu sprawdzenia zgodności ze specyfikacjami (patrz Krok 3).

d. Przechowywać fiolkę z produktem leczniczym Locametz zawierającą roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań w pozycji pionowej dnem do dołu w pojemniku z ołowianą osłoną w temperaturze poniżej 30°C aż do czasu użycia.
e. Po dodaniu chlorku galu-68 do fiolki z produktem leczniczym Locametz roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań należy zużyć w ciągu 6 godzin.

Krok 3: Specyfikacje i kontrola jakości
Przeprowadzić kontrole jakości wymienione w Tabeli 6 pod ekranem z ołowianą osłoną w celu ochrony przed promieniowaniem.

Tabela 6 Specyfikacje roztworu galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań

Test	**Kryteria akceptacji**	**Metoda**
Wygląd	Przezroczysty, bezbarwny, niezawierający nierozpuszczonych cząstek	Kontrola wzrokowa
Odczyn pH	3,2 – 6,5	Paski wskaźnikowe pH
Skuteczność znakowania	Gal-68 niezwiązany w kompleksach ≤3%	Chromatografia cienkowarstwowa (ITLC, patrz szczegóły poniżej)

Określić skuteczność znakowania galu (^{68}Ga) gozetotydu w postaci roztworu do wstrzykiwań wykonując chromatografię cienkowarstwową (ITLC).
Przeprowadzić ITLC z użyciem pasków SG do ITLC i octanu amonowego 1M: metanolu (1:1 v/v) jako faza rozwijająca.

Metoda ITLC
a. Umożliwić reakcję paska SG ITLC na odcinku 6 cm od punktu podania (tj. do 7 cm od dołu paska ITLC).
b. Skanować pasek SG ITLC przy użyciu skanera radiometrycznego ITLC.
c. Obliczyć skuteczność znakowania przez integrację pików na chromatogramie. Nie używać produktu po rekonstytucji i znakowaniu radionuklidem, jeśli odsetek (%) galu-68 niezwiązanego w kompleksach przekracza 3%.

Specyfikacje współczynnika retencji (Rf):
- Gal-68 niezwiązany w kompleksach, Rf = 0 do 0,2;
- Galu (^{68}Ga) gozetotyd, Rf = 0,8 do 1

Krok 4: Podanie
a. Podczas pobierania i podawania roztworu galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań należy stosować technikę aseptyczną i osłonę przed promieniowaniem (patrz punkt 4.2 i 6.6).
b. Przed użyciem należy sprawdzić wzrokowo przygotowany roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań pod ekranem z ołowianą osłoną w celu ochrony przed promieniowaniem. Należy używać wyłącznie przezroczystych, bezbarwnych roztworów niezawierających nierozpuszczonych cząstek (patrz punkt 4.2 i 6.6).
c. Po rekonstytucji i znakowaniu radionuklidem roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań może być rozcieńczany wodą do wstrzykiwań lub roztworem chlorku sodu do infuzji o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) aż do uzyskania ostatecznej objętości wynoszącej maksymalnie 10 ml. W przypadku generatora Galli Ad, IRE ELiT, wymagane jest rozcieńczenie do minimalnej objętości wynoszącej 4 ml, aby zmniejszyć osmolalność.
d. Przy użyciu strzykawki jednodawkowej ze sterylną igłą (21G-23G) i osłoną ochronną, aseptycznie pobrać przygotowany roztwór galu (^{68}Ga) gozetotydu do wstrzykiwań przed podaniem (patrz punkt 4.2 i 6.6).
e. Całkowita radioaktywność w strzykawce powinna zostać zweryfikowana przy użyciu kalibratora dawki bezpośrednio przed i po podaniu galu (^{68}Ga) gozetotydu pacjentowi. Kalibrator dawki musi być skalibrowany i odpowiadać międzynarodowym standardom (patrz punkt 4.2).

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.