

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Locametz 25 μικρογραμμάρια τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το φιαλίδιο περιέχει 25 μικρογραμμάρια gozetotide.

Το ραδιονουκλίδιο δεν αποτελεί μέρος της τυποποιημένης συσκευασίας.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Το φιαλίδιο περιέχει 28,97 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα
Ένα φιαλίδιο με λευκή λυοφιλωμένη κόνι (κόνις για ενέσιμο διάλυμα).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το Locametz, μετά τη ραδιοσήμανση με gallium-68, ενδείκνυται για την ανίχνευση των θετικών σε ειδικό προστατικό αντιγόνο μεμβράνης (PSMA) βλαβών με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) σε ενήλικες με καρκίνο του προστάτη (PCa) στα ακόλουθα κλινικά περιβάλλοντα:

- Πρωτοπαθής σταδιοποίηση των ασθενών με υψηλού κινδύνου PCa πριν την αρχική θεραπευτική αγωγή,
- Υποψία υποτροπής του PCa σε ασθενείς με αυξανόμενα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό μετά την αρχική θεραπευτική αγωγή,
- Αναγνώριση ασθενών με PSMA θετικό προοδευτικό μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) για τους οποίους ενδείκνυται στοχευμένη θεραπεία με PSMA (βλ. παράγραφο 4.4)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται μόνο από εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας με τεχνική εμπειρία στη χρήση και το χειρισμό φαρμακευτικών απεικονιστικών ουσιών πυρηνικής ιατρικής και μόνο σε ενδεδειγμένες εγκαταστάσεις πυρηνικής ιατρικής.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση gallium (⁶⁸Ga) gozetotide είναι 1,8-2,2 MBq/kg σωματικού βάρους με ελάχιστη δόση 111 MBq έως και μέγιστη δόση 259 MBq.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα με gallium (^{68}Ga) gozetotide σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή/τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία. Δεν θεωρείται απαραίτητη προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Locametz στον παιδιατρικό πληθυσμό για την αναγνώριση βλαβών θετικών σε PSMA στον καρκίνο του προστάτη.

Τρόπος χορήγησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση και πολλαπλές δόσεις. Πρέπει να γίνεται ανασύσταση και ραδιοσήμανση πριν από τη χορήγηση στον ασθενή.

Μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση το διάλυμα gallium (^{68}Ga) gozetotide πρέπει να χορηγείται μέσω αργής ενδοφλέβιας έγχυσης. Η τοπική εξαγγείωση που οδηγεί σε τυχαία έκθεση σε ραδιενέργεια του ασθενούς και σε αλλοιώσεις της απεικόνισης θα πρέπει να αποφεύγεται. Η ένεση θα πρέπει να ακολουθείται από ενδοφλέβια έκπλυση στείρου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να διασφαλιστεί η πλήρης χορήγηση της δόσης.

Η συνολική ραδιενέργεια στη σύριγγα πρέπει να εξακριβώνεται με βαθμονομητή δόσης αμέσως πριν και μετά τη χορήγηση στον ασθενή. Ο βαθμονομητής δόσης πρέπει να βαθμονομείται και να είναι σύμφωνος με τα διεθνή πρότυπα. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες σχετικά με την αραίωση του διαλύματος gallium (^{68}Ga) gozetotide (βλ. παράγραφο 12).

Για την προετοιμασία των ασθενών, βλ. παράγραφο 4.4.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Λήψη εικόνων

Η λήψη εικόνων PET με gallium (^{68}Ga) gozetotide πρέπει να διενεργείται μέσω της εξέτασης ολόκληρου του σώματος ξεκινώντας από τα μέσα του μηρού και προχωρώντας προς τη βάση του κρανίου. Οι εικόνες PET πρέπει να λαμβάνονται 50 ως 100 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του διαλύματος gallium (^{68}Ga) gozetotide.

Ο χρόνος έναρξης και η διάρκεια λήψης εικόνων πρέπει να προσαρμόζονται στον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται, τον ασθενή και τα χαρακτηριστικά του όγκου ώστε να ληφθεί η βέλτιστη δυνατή ποιότητα απεικόνισης.

Συνιστάται η χρήση αξονικής τομογραφίας (CT) ή απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία (MRI) για τη διόρθωση της εξασθένησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε κάποιο από τα συστατικά του σεσημασμένου ραδιοφαρμακευτικού προϊόντος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τεκμηρίωση ατομικού οφέλους/κινδύνου

Για κάθε ασθενή η έκθεση στη ραδιενέργεια πρέπει να τεκμηριώνεται από το πιθανό όφελος. Η ραδιενέργεια που χορηγείται πρέπει σε κάθε περίπτωση να είναι όσο χαμηλή όσο είναι ευλόγως επιτευκτό για την παροχή της απαιτούμενης διαγνωστικής πληροφορίας.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αποτελέσματα που να ενημερώνουν για την επακόλουθη διαχείριση ασθενών με νόσο υψηλού κινδύνου όταν χρησιμοποιείται το PSMA PET/CT για την πρωτοπαθή σταδιοποίηση.

Η εμπειρία από τη χρήση του PET με gallium (^{68}Ga) gozetotide για την επιλογή ασθενών για θεραπεία με βάση το PSMA περιορίζεται σε ασθενείς με προοδευτικό μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) που έχουν λάβει θεραπεία με αναστολείς μονοπατιών υποδοχέων ανδρογόνων (AR) και χημειοθεραπεία με βάση τις ταξάνες, και στην επιλογή ασθενών για θεραπεία με lutetium (^{177}Lu) viprivotide tetraxetan. Η αναλογία κινδύνου οφέλους μπορεί να μην μπορεί να γενικευτεί σε άλλους τύπους θεραπείας με βάση το PSMA και σε ασθενείς με mCRPC με διαφορετικές προηγούμενες θεραπείες.

Κίνδυνος από την έκθεση στη ραδιενέργεια

Το gallium (^{68}Ga) gozetotide συμβάλλει στη συνολική μακροχρόνια σωρευτική έκθεση σε ραδιενέργεια, που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο. Πρέπει να διασφαλίζονται διεργασίες ασφαλούς χειρισμού, ανασύστασης και ραδιοσήμανσης για την προστασία των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας από την τυχαία έκθεση σε ραδιενέργεια (βλ. παραγράφους 6.6 και 12).

Ερμηνεία των εικόνων με gallium (^{68}Ga) gozetotide

Οι εικόνες PET με gallium (^{68}Ga) gozetotide θα πρέπει να ερμηνεύονται με οπτική εκτίμηση. Η υποψία κακοήθων βλαβών βασίζεται στην πρόσληψη gallium (^{68}Ga) gozetotide σε σύγκριση με τον ιστό υποβάθρου.

Η πρόσληψη gallium (^{68}Ga) gozetotide δεν είναι ειδική για τον καρκίνο του προστάτη και μπορεί να παρατηρηθεί σε φυσιολογικούς ιστούς (βλ. παράγραφο 5.2), άλλους τύπους καρκίνου και μη κακοήθεις διεργασίες, οδηγώντας πιθανά σε ψευδώς θετικά ευρήματα. Μέτρια έως υψηλή φυσιολογική πρόσληψη PSMA παρατηρείται στους νεφρούς, τους δακρυϊκούς αδένες, το ήπαρ, τους σιελογόνους αδένες και το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης. Τα ψευδώς θετικά ευρήματα περιλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται σε, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, καρκίνο του μαστού, καρκίνο του πνεύμονα, καλοήθεις ασθένειες των οστών (π.χ., νόσος Paget), πνευμονική σαρκοείδωση/κοκκιωμάτωση, γλοιώματα, μηνιγγιώματα, παραγαγγλιώματα και νευροϊνώματα. Τα γάγγλια μπορούν να μιμηθούν τους λεμφαδένες.

Η διαγνωστική απόδοση του gallium (^{68}Ga) gozetotide μπορεί να επηρεαστεί από τα επίπεδα PSA στον ορό, τις θεραπείες στόχευσης υποδοχέων ανδρογόνων, το στάδιο της νόσου και το μέγεθος των κακοήθων λεμφαδένων (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι εικόνες PET με gallium (^{68}Ga) gozetotide θα πρέπει να ερμηνεύονται μόνο από αναγνώστες εκπαιδευμένους στην ερμηνεία εικόνων PET με gallium (^{68}Ga) gozetotide. Τα ευρήματα των εικόνων PET με gallium (^{68}Ga) gozetotide θα πρέπει πάντα να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με και να επιβεβαιώνονται μέσω άλλων διαγνωστικών μεθόδων (συμπεριλαμβανομένων των ιστοπαθολογικών) πριν από την έναρξη επακόλουθης αλλαγής στη διαχείριση του ασθενούς.

Προετοιμασία ασθενών

Οι ασθενείς πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένοι πριν από τη χορήγηση gallium (^{68}Ga) gozetotide και πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές να ουρούν αμέσως πριν και συχνά κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών μετά την απεικόνιση ώστε να μειωθεί η έκθεση στη ραδιενέργεια.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Περιεχόμενο νατρίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 28,97 mg νατρίου ανά ένεση, που ισοδυναμεί με 1,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Οξύνο pH και εξαγγείωση

Το χαμηλό pH του gallium (^{68}Ga) gozetotide μπορεί να οδηγήσει σε αντιδράσεις της θέσης έγχυσης μετά τη χορήγηση. Η τυχαία εξαγγείωση μπορεί να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό, λόγω του όξινου pH του διαλύματος. Οι περιπτώσεις εξαγγείωσης πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Με βάση μελέτες αλληλεπίδρασης *in vitro*, το gallium (^{68}Ga) gozetotide δεν αναμένεται να έχει κάποια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Locametz δεν ενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση gallium (^{68}Ga) gozetotide σε γυναίκες. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα με το gallium (^{68}Ga) gozetotide. Ωστόσο, όλα τα ραδιοφάρμακα συμπεριλαμβανομένου του gallium (^{68}Ga) gozetotide, μπορούν να βλάψουν το έμβρυο.

Θηλασμός

Το Locametz δεν ενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του gallium (^{68}Ga) gozetotide στο θηλάζον νεογέννητο/ βρέφος ή στην παραγωγή γάλακτος. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γαλουχίας σε ζώα με gallium (^{68}Ga) gozetotide.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του gallium (^{68}Ga) gozetotide στην γονιμότητα των ανθρώπων.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το gallium (^{68}Ga) gozetotide δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Η έκθεση σε ιονίζουσα ραδιενέργεια συνδέεται με πρόκληση καρκίνου και πιθανότητα ανάπτυξης κληρονομικών ελαττωμάτων. Καθώς η αποτελεσματική δόση είναι 0,0166 mSv/MBq, με μέγιστη συνιστώμενη δόση τα 259 MBq (4,3 mSv), αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναμένονται να παρατηρηθούν με χαμηλή πιθανότητα.

Ήπιες ως μέτριες ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν gallium (⁶⁸Ga) gozetotide, με την εξαίρεση του συμβάντος κόπωσης βαθμού 3 (0,1%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι κόπωση (1,2%), ναυτία (0,8%), δυσκοιλιότητα (0,5%) και έμετος (0,5%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφάλειας του gallium (⁶⁸Ga) gozetotide σε διάμεση δόση ανά σωματικό βάρος των 1,9 MBq/kg (εύρος: 0,9-3,7 MBq/kg) αξιολογήθηκε σε 1.003 ασθενείς με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη που έλαβαν τη βέλτιστη καθιερωμένη φροντίδα κατά την κρίση του ιατρού (μελέτη VISION).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις (Πίνακας 1) παρατίθενται ανά κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/ οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ταξινομούνται κατά συχνότητα, με τις πιο συχνές αντιδράσεις πρώτες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά μικρότερης βαρύτητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ ως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ ως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ ως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν με το gallium (⁶⁸Ga) gozetotide

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Όχι συχνές	Ναυτία
	Όχι συχνές	Δυσκοιλιότητα
	Όχι συχνές	Έμετος
	Όχι συχνές	Διάρροια
	Όχι συχνές	Ξηροστομία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
	Όχι συχνές	Αντιδράσεις της θέσης έγχυσης ¹
	Όχι συχνές	Ρίγη
¹ Οι αντιδράσεις της θέσης έγχυσης περιλαμβάνουν: αιμάτωμα της θέσης έγχυσης, αίσθημα θερμότητας της θέσης έγχυσης, κνησμός της θέσης έγχυσης		

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στην περίπτωση χορήγησης υπερδοσολογίας ραδιενέργειας με το gallium (⁶⁸Ga) gozetotide, η δόση ραδιενέργειας που απορροφάται πρέπει να μειώνεται όπου είναι δυνατό με την αύξηση της αποβολής ραδιονουκλιδίων από το σώμα με ενυδάτωση και συχνή κένωση της ουροδόχου κύστης. Μπορεί να είναι βοηθητική η εκτίμηση της αποτελεσματικής δόσης ραδιενέργειας που εφαρμόστηκε.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διαγνωστικά ραδιοφάρμακα, άλλα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα για εντοπισμό όγκων, κωδικός ATC: V09IX14

Μηχανισμός δράσης

Το gallium (^{68}Ga) gozetotide δεσμεύεται σε κύτταρα που εκφράζουν την PSMA, συμπεριλαμβανομένων των κακοηθών καρκινικών κυττάρων του προστάτη, που υπερεκφράζουν την PSMA. Το gallium-68 είναι ένα ραδιονουκλίδιο με απόδοση εκπομπής που επιτρέπει την απεικονιστική εξέταση PET. Με βάση την ένταση των σημάτων οι εικόνες PET που λαμβάνονται με το gallium (^{68}Ga) gozetotide υποδηλώνουν την παρουσία της πρωτεΐνης PSMA στους ιστούς.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις χημικές συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται για διαγνωστικές εξετάσεις το gallium (^{68}Ga) gozetotide δεν έχει κάποια φαρμακοδυναμική δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του gallium (^{68}Ga) gozetotide αξιολογήθηκαν στις δύο ακόλουθες προοπτικές μελέτες:

Σε μελέτη των van Kalmthout et al, 2020, 103 ενήλικες άνδρες ασθενείς με αποδεδειγμένο με βιοψία καρκίνο του προστάτη και χαρακτηριστικά ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου που ενδείκνυται για εκτεταμένη εκτομή του πυελικού λεμφαδένα (ePLND) υποβλήθηκαν σε απεικόνιση PET/CT με gallium (^{68}Ga) gozetotide. Οι σαρώσεις PET/CT διαβάστηκαν από δύο ανεξάρτητους τυφλοποιημένους αναλυτές και το ePLND ήταν το ιστοπαθολογικό πρότυπο αναφοράς για 96 από τους 103 (93%) ασθενείς. Η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική και αρνητική προγνωστική αξία με βάση τον ασθενή (PPV και NPV, αντίστοιχα) της απεικόνισης PET/CT με gallium (^{68}Ga) gozetotide για την ανίχνευση μετάστασης στους λεμφαδένες (LNM) συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε πρωτοπαθή σταδιοποίηση σε ασθενείς με τεκμηριωμένο μέσω βιοψίας καρκίνο του προστάτη

	Με βάση τον ασθενή N=96 ¹
Ευαισθησία (95% CI)	42% (27, 58)
Ειδικότητα (95% CI)	91% (79, 97)
PPV	77% (54, 91)
NPV	68% (56, 78)
¹ Αξιολογήσιμος πληθυσμός	

Η συμφωνία μεταξύ των αναλυτών ήταν $\kappa = 0.67$ για τους 2 ανεξάρτητους τυφλοποιημένους αναλυτές. Από τα 67 LNM που αναλύθηκαν, τα 26 ανιχνεύθηκαν με gallium (^{68}Ga) gozetotide PET/CT, με αποτέλεσμα 38,8% ευαισθησία με βάση τους λεμφαδένες. Η διάμεση διάμετρος της μεταστατικής εναπόθεσης σε αυτά τα ανιχνευμένα LNM ήταν 7 mm (εύρος: 0,3-35). Η ανάλυση του PET έχασε 41 LNM με διάμεση μεταστατική εναπόθεση 3,0 mm (εύρος: 0,5 έως 35,0).

Κατά τους Fendler et al, 2019, 635 ενήλικες άντρες ασθενείς με ιστοπαθολογική τεκμηρίωση και βιοχημική υποτροπή (BCR) καρκίνου του προστάτη μετά από προστατεκτομή (N=262), ακτινοθεραπεία (N=169) ή και τα δύο (N=204) υποβλήθηκαν σε PET/CT με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide ή απεικονιστική εξέταση PET/MRI. Το BCR καθορίστηκε μέσω PSA ορού $\geq 0,2$ ng/mL μετά από περισσότερες από 6 εβδομάδες μετά την προστατεκτομή ή μέσω αύξησης στο PSA ορού τουλάχιστον 2 ng/mL πάνω από το ναδίρ μετά από ριζική ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς είχαν διάμεσα επίπεδα PSA 2,1 ng/mL πάνω από το ναδίρ μετά την ακτινοθεραπεία (εύρος: 0,1-1.154 ng/mL). Ένα σύνθετο πρότυπο αναφοράς, συμπεριλαμβανομένης της ιστοπαθολογίας, των διαδοχικών επιπέδων PSA ορού και των απεικονιστικών ευρημάτων (CT, MRI, ή/και εξέταση οστών) ήταν διαθέσιμο για 223 από τους 635 (35,1%) ασθενείς, ενώ το μεμονωμένο ιστοπαθολογικό πρότυπο αναφοράς ήταν διαθέσιμο για 93 (14,6%) ασθενείς. Οι εξετάσεις PET/CT αξιολογήθηκαν από 3 ανεξάρτητους εξεταστές τυφλοποιημένους ως προς τις κλινικές πληροφορίες πέρα από τον τύπο της αρχικής θεραπείας και των πιο πρόσφατων επιπέδων PSA ορού.

Ο εντοπισμός των θετικών σε PSMA βλαβών παρατηρήθηκε σε 475 από τους 635 (75%) ασθενείς που έλαβαν gallium (⁶⁸Ga) gozetotide και το ποσοστό εντοπισμού αυξήθηκε σημαντικά με τα επίπεδα PSA. Το ποσοστό εντοπισμού θετικής βλάβης σε PET με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide αυξήθηκε με τα αυξανόμενα επίπεδα PSA ορού (βλ. παράγραφο 4.4). Η ευαισθησία και η θετική προγνωστική αξία (PPV) των απεικονιστικών εξετάσεων PET/CT με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide συνοψίζονται στον Πίνακα 3. Ο Fleiss κ μεταξύ των εξεταστών για εξετάσεις PET/CT με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide κυμαινόταν από 0,65 (95% CI: 0,61, 0,70) ως 0,78 (95% CI: 0,73, 0,82) σε όλους του αξιολογούμενους τομείς (προστάτης, λεμφαδένες πυέλου, εξωπυελικά μαλακά μόρια και οστά).

Πίνακας 3 Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με τεκμηριωμένο μέσω ιστοπαθολογίας και BCR καρκίνο του προστάτη

	Σύνθετο πρότυπο αναφοράς N=223 ¹	Ιστοπαθολογικό πρότυπο αναφοράς N=93 ¹
Ευαισθησία ανά ασθενή (95% CI)	NA	92% (84, 96)
Ευαισθησία ανά περιοχή (95% CI)	NA	90% (82, 95)
PPV ανά ασθενή (95% CI)	92% (88, 95)	84% (75, 90)
PPV ανά περιοχή (95% CI)	92% (88, 95)	84% (76, 91)

¹ Αξιολογήσιμος πληθυσμός

Η απεικόνιση PET/CT του gallium (⁶⁸Ga) gozetotide χρησιμοποιήθηκε για την αναγνώριση ενήλικων ασθενών με προοδευτικό, θετικό με PSMA καρκίνο mCRPC για την τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτής ετικέτας, μελέτη φάσης III VISION, η οποία εξέτασε την αποτελεσματικότητα του Pluvicto συν τη βέλτιστη καθιερωμένη φροντίδα ή τη βέλτιστη καθιερωμένη φροντίδα μόνο. Συνολικά 1.003 άνδρες ασθενείς, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με τουλάχιστον έναν αναστολέα μονοπατιών υποδοχέων ανδρογόνων (AR) και 1 ή 2 προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας με βάση τις ταξάνες, επιλέχθηκαν με βάση την έκφραση της PSMA των καρκινικών προστατικών βλαβών τους. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σάρωση PET/CT με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide για να αξιολογηθεί η έκφραση της PSMA σε βλάβες που ορίζονται από κεντρικά κριτήρια ανάγνωσης. Βελτιωμένη συνολική επιβίωση και επιβίωση χωρίς ακτινολογική εξέλιξη αναφέρθηκαν στο σκέλος θεραπείας με στόχο την PSMA.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Locametz σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την απεικόνιση της PSMA στον καρκίνο του προστάτη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Το gallium (^{68}Ga) gozetotide εμφανίζει διπλή εκθετική συμπεριφορά στο αίμα, με βιολογική ημιζωή 6,5 λεπτών για το γρήγορο συστατικό και τελική ημιζωή 4,4 ωρών για το πιο αργό συστατικό. Με βάση δεδομένα *in vitro*, το gozetotide κυρίως κατανέμεται στο πλάσμα με μέση αναλογία αίμα προς πλάσμα 0,71. Το Gozetotide δεσμεύεται κατά 33% στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος.

Πρόσληψη οργάνων

Η υψηλότερη δόση ραδιενέργειας του gallium (^{68}Ga) gozetotide που απορροφάται παρατηρήθηκε στους νεφρούς, τους δακρυγόνους αδένες, τους σιελογόνους αδένες, το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και το ήπαρ.

Οι εκτιμώμενες δόσεις ραδιενέργειας που απορροφούνται σε αυτά τα όργανα για χορηγούμενη ραδιενέργεια 259 MBq είναι 62,1 mGy (νεφροί), 28,5 mGy (δακρυγόνοι αδένες), 23,1 mGy (σιελογόνοι αδένες), 14,8 mGy (τοίχωμα ουροδόχου κύστης) και 13,7 mGy (ήπαρ).

Βιομετασχηματισμός

Με βάση δεδομένα *in vitro*, το gallium (^{68}Ga) gozetotide υποβάλλεται σε αμελητέο ηπατικό και νεφρικό μεταβολισμό.

Αποβολή

Το gallium (^{68}Ga) gozetotide απεκκρίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού. Περίπου το 14% της δόσης gallium (^{68}Ga) gozetotide που χορηγείται απεκκρίνεται στα ούρα στις 2 ώρες μετά την έγχυση.

Ημιζωή

Με βάση την βιολογική και τερματική ημιζωή 4,4 ωρών του gallium (^{68}Ga) gozetotide και την φυσική ημιζωή των 68 λεπτών του gallium-68, η αποτελεσματική ημιζωή του gallium (^{68}Ga) gozetotide που προκύπτει είναι 54 λεπτά.

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκων *in vitro*

Ενζύμα CYP450

Το gozetotide δεν είναι υπόστρωμα, αναστολέας ή επαγωγέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Το gallium (^{68}Ga) gozetotide δεν αναμένεται να έχει κάποια αλληλεπίδραση με υποστρώματα, αναστολείς ή επαγωγείς του CYP450.

Μεταφορείς

Το gozetotide δεν είναι υπόστρωμα των BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 ή OCT2. Το gozetotide δεν είναι αναστολέας των BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 ή OCT2. Το gallium (^{68}Ga) gozetotide δεν αναμένεται να έχει κάποια φαρμακευτική αλληλεπίδραση με τα υποστρώματα αυτών των μεταφορέων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στην κλινική μελέτη VISION, 752 από τους 1.003 (75%) ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή άνω. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ασθενών και των νεότερων ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία / ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική και η βιοκατανομή του gallium (^{68}Ga) gozetotide δεν αναμένεται να επηρεάζονται από νεφρική/ ηπατική δυσλειτουργία σε κανένα κλινικά σχετικό βαθμό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το gozetotide αξιολογήθηκε σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας μονής δόσης. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας μονής δόσης.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιόγonos δράση

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες μεταλλαξιόγonos δράσης και καρκινογένεσης με το gallium (^{68}Ga) gozetotide.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γεντισικό οξύ
Νάτριο οξικό τριωδρικό
Νάτριο χλωριούχο

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6 και 12.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 1 χρόνο.

Μετά την ανασύσταση και την ραδιοσήμανση, έχουν αποδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 6 ώρες στους 30°C (βλ. παράγραφο 6.4). Φυλάσσετε σε όρθια θέση.

Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός εάν η μέθοδος ανοίγματος, ανασύστασης, ραδιοσήμανσης ή αραίωσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Πριν την ανασύσταση, φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Η φύλαξη των ραδιοφαρμάκων πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Locametz παρέχεται ως σερτ πολλαπλών δόσεων για ραδιοφαρμακευτική παρασκευή διαλύματος για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide (βλ. παραγράφους 2 και 3). Το Locametz περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο 10 mL τύπου I Plus κλεισμένο με ελαστικό πώμα και σφραγισμένο με καπάκι flip-off.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενική προειδοποίηση

Τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα σε καθορισμένα κλινικά περιβάλλοντα. Η παραλαβή, αποθήκευση, χρήση, μεταφορά και απόρριψή τους υπόκεινται σε κανονισμούς ή/και ενδεικνυόμενες άδειες του υπεύθυνου επίσημου οργανισμού.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να προετοιμάζονται με τρόπο που να καλύπτει τόσο την ασφάλεια κατά της ραδιενέργειας όσο και τις φαρμακευτικές απαιτήσεις ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται οι ενδεικνυόμενες άσηπτες προφυλάξεις.

Το περιεχόμενο του φιαλιδίου προορίζεται μόνο για χρήση στην προετοιμασία του διαλύματος για ένεση του gallium (^{68}Ga) gozetotide και δεν πρέπει να χορηγείται απευθείας στον ασθενή χωρίς πρώτα να διενεργείται η διαδικασία προετοιμασίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 12).

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Πριν την ανασύσταση, το περιεχόμενο του Locametz δεν είναι ραδιενεργό. Μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση, πρέπει να διατηρείται αποτελεσματική προστασία έναντι της ραδιενέργειας για το διάλυμα για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide (βλ. παράγραφο 3).

Μετά την ανασύσταση και την ραδιοσήμανση το Locametz περιέχει ένα στείρο διάλυμα για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide με δράση έως και 1.369 MBq. Το διάλυμα για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide περιέχει επίσης υδροχλωρικό οξύ που προκύπτει από το χλωριούχο διάλυμα gallium-68.

Το διάλυμα για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide είναι ένα στείρο, διαυγές, άχρωμο διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση χωρίς αδιάλυτα υλικά και με pH μεταξύ 3,2 ως 6,5.

Πρέπει να λαμβάνονται οι ενδεικνυόμενες άσηπτες προφυλάξεις κατά την απόσυρση και τη χορήγηση του διαλύματος για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide.

Οι διαδικασίες χορήγησης πρέπει να διενεργούνται με τρόπο που να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και ακτινοβόλησης των χειριστών. Είναι υποχρεωτική η αποτελεσματική προστασία έναντι της ραδιενέργειας.

Εάν οποιαδήποτε στιγμή κατά την προετοιμασία του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος τεθεί σε κίνδυνο η ακεραιότητα του φιαλιδίου δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1692/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

09 Δεκεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Το gallium-68 παράγεται μέσω γεννήτριας germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) και αποσυντίθεται με ημιζωή 68 λεπτών σε σταθερό zinc-68. Το gallium-68 αποσυντίθεται ως ακολούθως:

- 89% μέσω εκπομπής ποζιτρονίων με μέση ενέργεια 836 keV, που ακολουθείται από ακτινοβολίες φωτονικής εξουδετέρωσης 511 keV (178%).
- 10% μέσω σύλληψης τροχιακών ηλεκτρονίων (ακτινογραφία ή εκπομπές Auger) και
- 3% μέσω μεταβάσεων 13 gamma από 5 επίπεδα διέγερσης.

Η αποτελεσματική δόση ραδιενέργειας με gallium (^{68}Ga) gozetotide είναι 0,022 mSv/MBq, που οδηγεί σε κατά προσέγγιση αποτελεσματική δόση ραδιενέργειας 5,70 mSv για μέγιστη χορηγούμενη δραστηριότητα 259 MBq.

Οι διάμεσες δόσεις ραδιενέργειας που απορροφούνται για τα όργανα και τους ιστούς των ενήλικων ασθενών (N=6) μετά από ενδοφλέβια ένεση με gallium (^{68}Ga) gozetotide συμπεριλαμβανομένων των παρατηρούμενων ορίων υπολογίστηκαν από τους Sandgren et al, 2019, χρησιμοποιώντας ICRP/ICRU voxel phantom με το πρόγραμμα IDAC-Dose 2.1. Οι διάμεσες δόσεις ραδιενέργειας του gallium (^{68}Ga) gozetotide που απορροφούνται παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Δόσεις εκτιμώμενης διάμεσης ραδιενέργειας gallium (⁶⁸Ga) gozetotide που απορροφούνται

Όργανο	Δόση ραδιενέργειας που απορροφάται (mGy/MBq) ¹	
	Διάμεση τιμή (mGy/MBq)	Εύρος (mGy/MBq)
Επινεφρίδια	0,048	0,0405 – 0,0548
Εγκέφαλος	0,008	0,0065 – 0,0079
Στήθος	0,008	0,0077 – 0,0087
Περίοστεο (επιφάνεια οστού)*	0,011	0,0095 – 0,0110
Φακοί οφθαλμών*	0,0051	0,0047 – 0,0054
Τοίχωμα χοληδόχου κύστης	0,027	0,0212 – 0,0343
Καρδιακό τοίχωμα	0,026	0,0236 – 0,0317
Νεφροί*	0,240	0,2000 – 0,2800
Δακρυγόνοι αδένες*	0,110	0,0430 – 0,2000
Αριστερό τοίχωμα εντέρου**	0,014	0,0120 – 0,0140
Ήπαρ*	0,053	0,0380 – 0,0710
Πνεύμονες*	0,016	0,0130 – 0,0170
Μυς	0,0083	0,0073 – 0,0086
Οισοφάγος*	0,014	0,0110 – 0,0150
Πανκρεας	0,019	0,0173 – 0,0209
Κολικό τοίχωμα ορθοσειμοειδούς	0,013	0,0108 – 0,0149
Κόκκινος (ενεργός) μυελός των οστών *	0,015	0,0140 – 0,0150
Δεξί τοίχωμα εντέρου**	0,014	0,0120 – 0,0140
Σιελογόνοι αδένες*	0,089	0,0740 – 0,1500
Δέρμα*	0,007	0,0059 – 0,0069
Τοίχωμα λεπτού εντέρου	0,014	0,0129 – 0,0149
Σπλήν*	0,046	0,0300 – 0,1000
Τοίχωμα στομάχου*	0,015	0,0150 – 0,0170
Όρχεις*	0,009	0,0074 – 0,0089
Θύμος αδένας	0,0081	0,0072 – 0,0085
Θυρεοειδής*	0,010	0,0090 – 0,0100
Τοίχωμα ουροδόχου κύστης*	0,057	0,0280 – 0,0840
Αποτελεσματική δόση (mSv/MBq)* ²	0,022	0,0204 – 0,0242

* όπως αναφέρθηκε από τους Sandgren et al, 2019; όλες οι άλλες εκτιμήσεις οργάνων εκτιμήθηκαν με βάση τους συντελεστές ενσωματωμένης δραστηριότητας χρόνου των οργάνων που δημοσιεύθηκαν στην εργασία

** αναφέρθηκε στον Sandgren ως μία τιμή με την ένδειξη “Colon”

¹ οι δόσεις υπολογίστηκαν με τη χρήση του λογισμικού IDAC-Dose 2.1.

² προέρχεται σύμφωνα με το ICRP Publication 103

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μέθοδος προετοιμασίας

Βήμα 1: Ανασύσταση και ραδιοσήμανση

Το Locametz διευκολύνει την άμεση παρασκευή του διαλύματος για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide με το έκλουσμα από μία από τις ακόλουθες γεννήτριες (βλ.ε παρακάτω για ειδικές οδηγίες για χρήση με κάθε γεννήτρια):

- Γεννήτρια Eckert & Ziegler GalliaPharm germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)
- Γεννήτρια IRE ELiT Galli Ad germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)

Επίσης, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες για χρήση που παρέχονται από τον κατασκευαστή της γεννήτριας germanium-68/gallium-68.

Το διάλυμα για ένεση με gallium (^{68}Ga) gozetotide πρέπει να προετοιμάζεται σύμφωνα με την ακόλουθη άσηπτη διαδικασία:

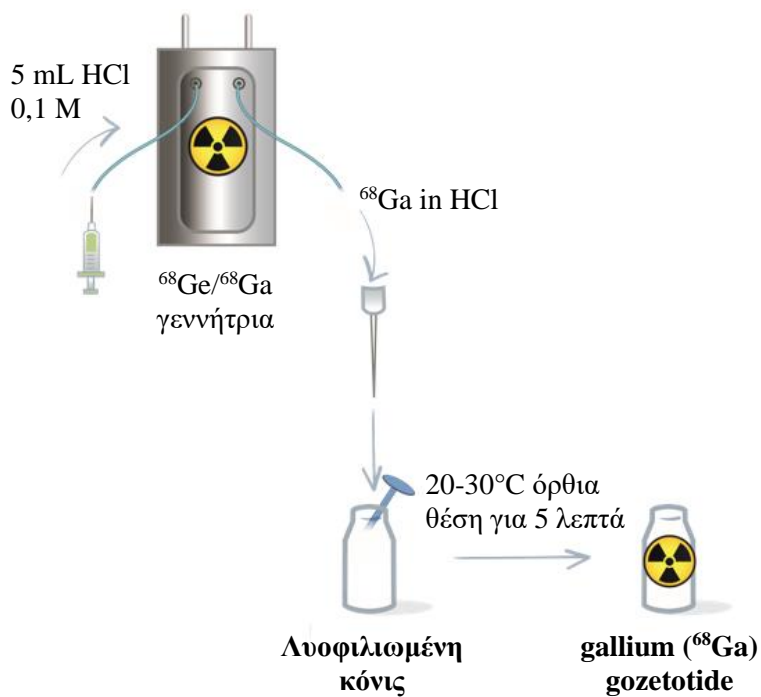
- a. Ανοίξτε το καπάκι από το φιαλίδιο Locametz και καθαρίστε το πόμα με ενδεικνυόμενο αντισηπτικό, έπειτα αφήστε το πόμα να στεγνώσει.
- b. Τρυπήστε το πόμα του φιαλιδίου Locametz με αποστειρωμένη βελόνα συνδεδεμένη σε αποστειρωμένο φίλτρο 0,2 micron με σύστημα εξαερισμού για τη διατήρηση της ατμοσφαιρικής πίεσης εντός του φιαλιδίου κατά τη διαδικασία ανασύστασης. Τοποθετήστε το φιαλίδιο Locametz σε περιέκτη με προστατευτικό από μόλυβδο.

Ακολουθήστε τις ειδικές για τη γεννήτρια διαδικασίες ανασύστασης και ραδιοσήμανσης όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στα Σχήματα 1 και 2. Έπειτα συνεχίστε με το Βήμα 2.

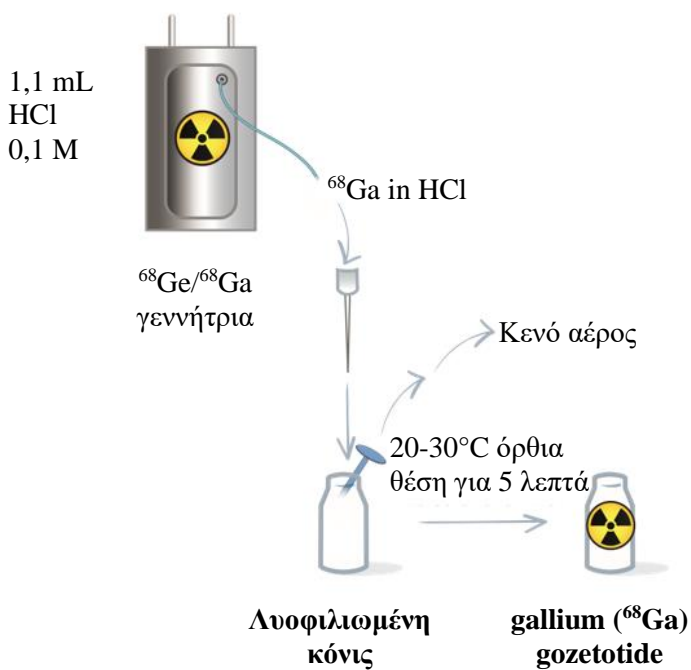
Πίνακας 5 Ανασύσταση και ραδιοσήμανση με γεννήτριες Eckert & Ziegler GalliaPharm και IRE ELiT Galli Ad

Αν χρησιμοποιηθεί γεννήτρια Eckert & Ziegler GalliaPharm	Αν χρησιμοποιηθεί γεννήτρια IRE ELiT Galli Ad
<ul style="list-style-type: none">• Συνδέστε τον αρσενικό ομφαλό luer στη γραμμή εξόδου της γεννήτριας σε αποστειρωμένη βελόνα έκλουσης (μέγεθος 21G-23G).• Συνδέστε το φιαλίδιο Locametz απευθείας στη γραμμή εξόδου της γεννήτριας σπρώχνοντας τη βελόνα έκλουσης μέσα στο ελαστικό πόμα.• Κάντε έκλουση απευθείας από τη γεννήτρια μέσα στο φιαλίδιο Locametz.	
Κάντε την έκλουση χειροκίνητα ή μέσω αντλίας σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης της γεννήτριας.	Συνδέστε το φιαλίδιο Locametz μέσω της βελόνας εξαερισμού με αποστειρωμένο φίλτρο εξαερισμού 0,2 micron σε φιαλίδιο με κενό αέρος (ελάχιστος όγκος 25 mL) μέσω αποστειρωμένης βελόνας (μέγεθος 21G-23G) ή σε αντλία για να ξεκινήσει η έκλουση.
Ανασύσταση της λυοφιλιωμένης κόνεως με 5 mL έκλουσμα.	Ανασύσταση της λυοφιλιωμένης κόνεως με 1,1 mL έκλουσμα.
Στο τέλος της έκλουσης αποσυνδέστε το φιαλίδιο Locametz από τη γεννήτρια απομακρύνοντας τη βελόνα έκλουσης και την βελόνα εξαερισμού με το αποστειρωμένο φίλτρο εξαερισμού 0,2 micron από το ελαστικό πόμα. Έπειτα, αναποδογυρίστε το φιαλίδιο Locametz μία φορά και γυρίστε το σε όρθια θέση.	Στο τέλος της έκλουσης απομακρύνετε αρχικά την αποστειρωμένη βελόνα από το φιαλίδιο με κενό αέρος ή αποσυνδέστε την αντλία με κενό αέρος ώστε να εδραιωθεί η ατμοσφαιρική πίεση στο φιαλίδιο Locametz, έπειτα αποσυνδέστε το φιαλίδιο από τη γεννήτρια απομακρύνοντας τόσο τη βελόνα έκλουσης και τη βελόνα εξαερισμού με αποστειρωμένο φίλτρο εξαερισμού 0,2 micron από το ελαστικό πόμα.

Σχήμα 1 Διαδικασία ανασύστασης και ραδιοσήμανσης για τη γεννήτρια Eckert & Ziegler GalliaPharm



Σχήμα 2 Διαδικασία ανασύστασης και ραδιοσήμανσης για γεννήτρια IRE ELiT Galli Ad



Βήμα 2: Επωαστήριο

- α. Τοποθετήστε σε επωαστήριο το φιαλίδιο Locametz σε όρθια θέση σε θερμοκρασία δωματίου (20-30°C) για τουλάχιστον 5 λεπτά χωρίς ανατάραξη ή ανακάτεμα.
- β. Μετά από 5 λεπτά, εξετάστε το φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα για ένεση gallium (⁶⁸Ga) gozetotide για συνολική συγκέντρωση ραδιενέργειας με τη χρήση βαθμονομητή δόσης και καταγράψτε το αποτέλεσμα.
- γ. Διενεργήστε ελέγχους ποιότητας σύμφωνα με τις συνιστώμενες μεθόδους ώστε να ελέγχετε τη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές (βλ. Βήμα 3).
- δ. Αποθηκεύστε το φιαλίδιο Locametz που περιέχει το διάλυμα για ένεση gallium (⁶⁸Ga) gozetotide σε όρθια θέση σε περιέκτη με προστατευτικό από μόλυβδο κάτω των 30°C μέχρι τη χρήση.
- ε. Μετά την προσθήκη χλωριούχου gallium-68 στο φιαλίδιο Locametz, χρησιμοποιείτε το διάλυμα για ένεση gallium (⁶⁸Ga) gozetotide εντός 6 ωρών.

Βήμα 3: Προδιαγραφές και έλεγχος ποιότητας

Διενεργήστε τους ελέγχους ποιότητας στον Πίνακα 6 πίσω από γυάλινο προστατευτικό με μόλυβδο για σκοπούς ακτινοπροστασίας.

Πίνακας 6 Προδιαγραφές του διαλύματος για ένεση gallium (⁶⁸Ga) gozetotide

Έλεγχος	Κριτήρια αποδοχής	Μέθοδος
Εμφάνιση	Διαυγές, άχρωμο και χωρίς αδιάλυτα υλικά	Οπτική επιθεώρηση
pH	3,2 – 6,5	Ταινίες ένδειξης pH
Αποδοτικότητα σήμανσης	Μη σύνθετα είδη gallium-68 ≤3%	Άμεση χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (ITLC, βλ. λεπτομέρειες παρακάτω)

Καθορίστε την αποδοτικότητα σήμανσης του διαλύματος για ένεση gallium (⁶⁸Ga) gozetotide διενεργώντας άμεση χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (ITLC).

Διενεργήστε ITLC με τη χρήση ταινιών ITLC SG και τη χρήση οξικού αμμωνίου 1M: Μεθανόλη (1:1 V/V) ως κινητική φάση.

Μέθοδος ITLC

- α. α. Τοποθετείστε την ταινία ITLC SG σε απόσταση 6 cm από το σημείο εφαρμογής (δηλαδή στα 7 cm από το κάτω μέρος της ταινίας ITLC).
- β. Σαρώστε την ταινία ITLC SG με ραδιομετρικό σαρωτή ITLC.
- γ. Υπολογίστε την αποδοτικότητα ετικέτας μέσω της ενσωμάτωσης των δύο κορυφών του χρωματογραφήματος. Μην χρησιμοποιήσετε το προϊόν μετά από ανασύσταση και ραδιοσήμανση αν το ποσοστό (%) των μη σύνθετων ειδών gallium-68 είναι υψηλότερο από 3%.

Οι προδιαγραφές του παράγοντα διατήρησης (Rf) είναι ως ακολούθως:

- Μη σύνθετα είδη gallium-68, Rf = 0 ως 0,2;
- Gallium (⁶⁸Ga) gozetotide, Rf = 0,8 ως 1

Βήμα 4: Χορήγηση

- α. α. Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική και προστασία από ραδιενέργεια κατά την απορρόφηση και τη χορήγηση του διαλύματος για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).
- β. Πριν από τη χρήση, επιθεωρήστε οπτικά το παρασκευασμένο διάλυμα για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide πίσω από γυάλινο προστατευτικό με μόλυβδο για σκοπούς ακτινοπροστασίας. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή, άχρωμα και χωρίς αδιάλυτα υλικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).
- γ. Μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση το διάλυμα για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide μπορεί να διαλυθεί με ύδωρ για ενέσιμα ή διάλυμα για έγχυση με χλωριούχο νάτριο 9 mg/mL (0,9%) ως τελικό όγκο 10 mL. Για τη γεννήτρια IRE ELiT Galli Ad, απαιτείται αραιώση σε ελάχιστο όγκο 4 mL ώστε να μειωθεί η ωσμωτικότητα.
- δ. Με τη χρήση σύριγγας μονής δόσης με στερεωμένη αποστειρωμένη βελόνα (μέγεθος 21G-23G) και προστατευτικό κάλυμμα, απορροφήστε με άσηπτο τρόπο το παρασκευασμένο διάλυμα για ένεση gallium (^{68}Ga) gozetotide πριν από τη χορήγηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).
- ε. Η συνολική ραδιενέργεια στη σύριγγα πρέπει να εξακριβώνεται με βαθμονομητή δόσης αμέσως πριν και μετά τη χορήγηση gallium (^{68}Ga) gozetotide στον ασθενή. Ο βαθμονομητής δόσης πρέπει να βαθμονομείται και να συμμορφώνεται με τα διεθνή πρότυπα (βλ. παράγραφο 4.2).

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Locametz σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρχή (ΕΑΑ) για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, του τρόπου διανομής και οποιουδήποτε άλλου θέματος του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στη μείωση του κινδύνου σφαλμάτων ερμηνείας της απεικόνισης PET.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το Locametz κυκλοφορεί, οι ιατροί που είναι ειδικευμένοι να ερμηνεύουν τις σαρώσεις PET στη χώρα τους οι οποίοι αναμένεται να χρησιμοποιούν το gallium (⁶⁸Ga) gozetotide έχουν πρόσβαση σε εκπαιδευτικό υλικό αυτοεκπαίδευσης προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος σφαλμάτων στην ερμηνεία της απεικόνισης PET.

Το εκπαιδευτικό υλικό του Locametz για τους ΕΥ [εκπαίδευση της ερμηνείας της απεικόνισης με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide] περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Εισαγωγή στο gallium (⁶⁸Ga) gozetotide
- Βιοχημικά βασικά
 - Χημική δομή
 - PSMA
 - Μηχανισμός πρόσληψης
- Πρωτόκολλο χορήγησης και σάρωσης ασθενούς
 - Προετοιμασία ασθενούς
 - Σύσταση έγχυσης
 - Πρωτόκολλο σάρωσης
- Οδηγίες ανάγνωσης και ερμηνείας εικόνων
 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση του Locametz
 - Οδηγίες και πρακτικές συμβουλές
 - Κλίμακα βαθμολόγησης οπτικής αξιολόγησης PSMA
- PSMA PET στο πλαίσιο άλλων απεικονιστικών μεθόδων και ιστοπαθολογίας
- Ερμηνεία σαρώσεων PET με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide σε διαφορετικά σενάρια χρήσης και περιεκτικές ανασκοπήσεις μελέτης κατά περίπτωση (μελέτες κατά περίπτωση με ερμηνεία εικόνας που παρέχεται από ειδικό και περιλαμβάνονται επιλεγμένα συμπληρωματικά βίντεο)
 - Φυσιολογική κατανομή του gallium (⁶⁸Ga) gozetotide
 - Πρωτοπαθής σταδιοποίηση των ασθενών με υψηλού κινδύνου PCa πριν την αρχική θεραπευτική αγωγή
 - Υποψία υποτροπής PCa σε ασθενείς με αυξανόμενα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό μετά την αρχική θεραπευτική αγωγή (συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με και χωρίς προηγούμενη ένεση φουροσεμίδης)
 - Αναγνώριση ασθενών με PSMA θετικό προοδευτικό μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC) για τους οποίους ενδείκνυται στοχευμένη θεραπεία με PSMA
 - Σπάνιες θέσεις
 - Έκφραση του PSMA σε άλλους κακοήθεις όγκους
 - Παγίδες
- Τεστ αυτοαξιολόγησης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Locametz 25 μικρογραμμάρια τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα
gozetotide

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Το φιαλίδιο περιέχει 25 μικρογραμμάρια gozetotide.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Νάτριο χλωριούχο, γεντισικό οξύ, νάτριο οξικό τριωδρικό. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα

1 φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για χρήση με πολλές δόσεις.

Για να γίνεται ανασύσταση και ραδιοσήμανση με διάλυμα χλωριούχου gallium-68 που παρέχεται από γεννήτρια germanium-68/gallium-68.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Φαρμακευτικό προϊόν ραδιενεργό μετά την ανασύσταση.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση, φυλάσσετε σε όρθια θέση σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C και χρησιμοποιήστε εντός 6 ωρών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Πριν από την ανασύσταση, φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1692/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ ΚΟΝΕΩΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Locametz 25 μg τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα
gozetotide
Ενδοφλέβια χρήση μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για να γίνεται ανασύσταση και ραδιοσήμανση με διάλυμα χλωριούχου gallium-68 που παρέχεται από γεννήτρια germanium-68/gallium-68.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

25 μg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΥ ΠΟΥ ΕΦΑΡΜΟΖΕΤΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΡΑΔΙΟΣΗΜΑΝΣΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Locametz 25 μικρογραμμάρια
gallium (⁶⁸Ga) gozetotide διάλυμα για ένεση
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP ___ Ωρα/Ημερομηνία

Μετά τη ραδιοσήμανση, χρησιμοποιήστε εντός 6 ωρών.

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Συνολική δράση: _____ MBq
Συνολικός όγκος: _____ mL
Χρόνος βαθμονόμησης: _____ Ωρα/Ημερομηνία

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε όρθια θέση σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C.

Ραδιενεργή ουσία απεικόνισης



Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Locametz 25 μικρογραμμάρια τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα gozetotide

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον πυρηνικό γιατρό σας που θα επιβλέπει τη διαδικασία.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Locametz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιηθεί το Locametz
3. Πώς χρησιμοποιείται το Locametz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς φυλάσσεται το Locametz
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Locametz και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Locametz

Το παρόν φάρμακο είναι ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν μόνο για διαγνωστική χρήση.

Το Locametz περιέχει μια ουσία που λέγεται gozetotide. Πριν από τη χρήση, το gozetotide (η σκόνη στο φιαλίδιο) συζεύγνυται με ραδιενεργή ουσία που ονομάζεται gallium-68 για να δημιουργηθεί διάλυμα με gallium (⁶⁸Ga) gozetotide (αυτή η διαδικασία ονομάζεται ραδιοσήμανση).

Ποια είναι η χρήση του Locametz

Μετά τη ραδιοσήμανση με gallium-68, το Locametz χρησιμοποιείται σε μια ιατρική διαδικασία απεικόνισης που ονομάζεται τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) για να αναιχνεύσει συγκεκριμένους τύπους καρκινικών κυττάρων με μια πρωτεΐνη που ονομάζεται ειδικό προστατικό αντιγόνο μεμβράνης (PSMA) σε ενήλικες με καρκίνο του προστάτη. Αυτό γίνεται:

- για να διαπιστωθεί αν ο καρκίνος του προστάτη έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες και άλλους ιστούς εκτός του προστάτη, πριν την αρχική θεραπευτική αγωγή (π.χ. θεραπεία που περιλαμβάνει χειρουργική αφαίρεση του προστάτη, ακτινοθεραπεία)
- για να αναγνωρισθούν τα καρκινικά κύτταρα όταν υπάρχει υποψία υποτροπής του καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς που έχουν λάβει αρχική θεραπευτική αγωγή
- για να διαπιστωθεί εάν οι ασθενείς με προοδευτικό μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη μπορεί να είναι κατάλληλοι για συγκεκριμένη θεραπεία, που ονομάζεται PSMA στοχευμένη θεραπεία.

Πώς λειτουργεί το Locametz

Όταν δίνεται στον ασθενή, το gallium (⁶⁸Ga) gozetotide δεσμεύεται στα κύτταρα που έχουν PSMA στην επιφάνειά τους και τα κάνει ορατά στον πυρηνικό γιατρό σας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας PET. Αυτό δίνει στο γιατρό σας και στο γιατρό πυρηνικής ιατρικής πολύτιμες πληροφορίες για τη νόσο σας.

Η χρήση του gallium (^{68}Ga) gozetotide περιλαμβάνει έκθεση σε ραδιενέργεια. Ο γιατρός σας και ο πυρηνικός γιατρός έχουν αναλογιστεί ότι το κλινικό όφελος που θα αποκομίστε από τη διαδικασία με το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν υπερτερεί του κινδύνου λόγω της ραδιενέργειας.

Εάν έχετε τυχόν ερωτήσεις για το πώς λειτουργεί το Locametz ή γιατί αυτό το φάρμακο έχει συνταγογραφηθεί για εσάς, ρωτήστε τον πυρηνικό γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιηθεί το Locametz

Το Locametz δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί

- σε περίπτωση αλλεργίας στη gozetotide ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον πυρηνικό γιατρό σας πριν λάβετε Locametz εάν έχετε οποιοδήποτε τύπο καρκίνου, καθώς αυτός θα μπορούσε να επηρεάσει την ερμηνεία της απεικόνισης.

Η χρήση του Locametz περιλαμβάνει έκθεση σε μικρή ποσότητα ραδιενέργειας. Επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ραδιενέργεια μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου. Ο πυρηνικός γιατρός σας θα σας εξηγήσει τα απαραίτητα μέτρα ακτινοπροστασίας (βλ. παράγραφο 3).

Πριν από τη χορήγηση του Locametz πρέπει να:

- Πιείτε αρκετό νερό ώστε να παραμείνετε ενυδατωμένοι και ουρήστε αμέσως πριν από τη διαδικασία ιατρικής απεικόνισης PET, και όσο πιο συχνά γίνεται κατά τη διάρκεια των πρώτων ωρών μετά τη χορήγηση.

Παιδιά και έφηβοι

Το παρόν φάρμακο δεν πρέπει να δίνεται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Κόηση και θηλασμός

Το Locametz δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες. Όλα τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του Locametz, μπορούν να βλάψουν ένα αγέννητο βρέφος.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν θεωρείται πιθανό το Locametz να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Το Locametz περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 28,97 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε ένεση. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,5% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς χρησιμοποιείται το Locametz

Υπάρχουν αυστηροί νόμοι για τη χρήση, το χειρισμό και την απόρριψη των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων. Το Locametz θα χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικά ελεγχόμενες περιοχές. Αυτό το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν πρέπει να το χειρίζονται και να σας το χορηγούν μόνο άτομα που είναι εκπαιδευμένα και πιστοποιημένα για να το χρησιμοποιούν με ασφάλεια. Αυτά τα άτομα θα προσέξουν ιδιαίτερα την ασφαλή χρήση αυτού του ραδιοφαρμακευτικού προϊόντος και θα σας ενημερώνουν για τις πράξεις τους.

Ο πυρηνικός γιατρός που επιβλέπει τη διαδικασία θα αποφασίσει για την ποσότητα Locametz που θα χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση σας. Θα είναι η μικρότερη ποσότητα απαραίτητη για να ληφθούν οι επιθυμητές πληροφορίες.

Η ποσότητα προς χορήγηση που συνήθως συνιστάται για έναν ενήλικα είναι 1,8-2,2 MBq (μεγαμπεκερέλ, η μονάδα που χρησιμοποιείται για την έκφραση της ραδιενέργειας) ανά kg σωματικού βάρους με ελάχιστο ποσό 111 MBq και μέγιστο 259 MBq.

Χορήγηση του Locametz και διενέργεια της διαδικασίας

Μετά την ανασύσταση και την ραδιοσήμανση, το Locametz δίνεται ως αργή έγχυση στη φλέβα. Θα υποβληθείτε σε εξέταση PET που ξεκινάει 50 ως 100 λεπτά μετά τη λήψη του Locametz.

Διάρκεια της διαδικασίας

Ο πυρηνικός γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τη συνήθη διάρκεια της διαδικασίας.

Μετά την χορήγηση του Locametz, πρέπει να

- Συνεχίσετε να πίνετε αρκετό νερό ώστε να παραμείνετε ενυδατωμένοι και να ουρείτε όσο πιο συχνά γίνεται ώστε να απομακρύνεται το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν από το σώμα σας.

Ο πυρηνικός γιατρός θα σας ενημερώσει αν χρειαστεί να λάβετε τυχόν ειδικές προφυλάξεις αφού λάβετε αυτό το φάρμακο. Επικοινωνήστε με τον πυρηνικό γιατρό σας αν έχετε κάποιο ερώτημα.

Εάν σας δοθεί μεγαλύτερη δόση Locametz από την κανονική

Η υπερδοσολογία του Locametz δεν είναι πιθανή επειδή θα λάβετε μόνο μονή δόση η οποία ελέγχεται ακριβώς από τον πυρηνικό γιατρό σας που επιβλέπει τη διαδικασία. Ωστόσο, στην περίπτωση υπερδοσολογίας θα λάβετε την κατάλληλη θεραπεία. Μπορεί να σας ζητηθεί να πίνετε και να ουρείτε συχνά ώστε να απομακρύνεται το ραδιοφαρμακευτικό προϊόν από το σώμα σας.

Εάν έχετε τυχόν περαιτέρω ερωτήσεις για τη χρήση του Locametz, παρακαλείσθε να ρωτήσετε τον πυρηνικό γιατρό σας ο οποίος επιβλέπει την διαδικασία.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τις ακόλουθες που παρατίθενται παρακάτω. Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον πυρηνικό γιατρό σας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 σε κάθε 10 άτομα)

- κούραση (κόπωση)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 σε κάθε 100 άτομα)

- ναυτία
- δυσκοιλιότητα
- έμετος
- διάρροια
- ξηροστομία
- αντιδράσεις στο σημείο ένεσης, όπως μώλωπες, κνησμός και αίσθημα θερμότητας (αντιδράσεις στο σημείο ένεσης)
- ρίγη

Το παρόν ραδιοφαρμακευτικό προϊόν θα αποδώσει μικρές ποσότητες ιονίζουσας ακτινοβολίας που συσχετίζεται με τον μικρότερο κίνδυνο για καρκίνο και κληρονομικές ανωμαλίες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς φυλάσσεται το Locametz

Δεν θα χρειαστεί να αποθηκεύσετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο φυλάσσεται υπό την ευθύνη του ειδικού σε ενδεικνυόμενες εγκαταστάσεις. Η φύλαξη των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων θα είναι σε συμφωνία με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται μόνο για τον ειδικό:

- Το Locametz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την επισήμανση μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Πριν την ανασύσταση, φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.
- Μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση, φυλάσσετε σε όρθια θέση σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Χρησιμοποιήστε εντός 6 ωρών.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Locametz

- Η δραστική ουσία είναι gozetotide. Ένα φιαλίδιο περιέχει 25 μικρογραμμάρια gozetotide. Τα άλλα συστατικά είναι: γεντισικό οξύ, νάτριο οξικό τριυδρικό και νάτριο χλωριούχο (βλ. “Το Locametz περιέχει νάτριο” στην παράγραφο²).

Εμφάνιση του Locametz και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Locametz είναι μια τυποποιημένη συσκευασία για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα με πολλές δόσεις που περιέχει ένα φιαλίδιο με λευκή λυοφιλωμένη σκόνη (σκόνη για διάλυμα για ένεση).

Το gallium-68 δεν είναι μέρος της τυποποιημένης συσκευασίας.

Μετά την ανασύσταση και τη ραδιοσήμανση, το Locametz περιέχει στείρο διάλυμα για ένεση gallium (⁶⁸Ga) gozetotide με δράση έως και 1.369 MBq.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα για ένεση gallium (⁶⁸Ga) gozetotide περιέχει επίσης υδροχλωρικό οξύ.

Μέγεθος συσκευασίας: 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Η πλήρης ΠΧΠ του Locametz παρέχεται σε χωριστό έγγραφο στη συσκευασία του προϊόντος και στόχος είναι η παροχή στους επαγγελματίες υγείας άλλων επιπρόσθετων επιστημονικών και πρακτικών πληροφοριών για τη χορήγηση και τη χρήση αυτού του ραδιοφαρμάκου.

Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε την ΠΧΠ.