

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Locametz 25 mikrogrami komplekts radiofarmaceutiskā preparāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Flakons satur 25 mikrogramus gozetotīda (*gozetotidum*).

Radionuklīds komplektā nav iekļauts.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Flakons satur 28,97 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Komplekts radiofarmaceutiskā preparāta pagatavošanai

Viens flakons ar baltu liofilizētu pulveri (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ārstniecības līdzekli lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

Locametz pēc radioaktīvās iezīmēšanas ar galliju-68 ir indicēts prostatas specifiskā membrānas antigēna (PSMA) pozitīvu bojājumu noteikšanai ar pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) attēlveidošanu pieaugušajiem ar prostatas vēzi (PV) tālāk norādītajos klīniskajos gadījumos:

- primārās stadijas noteikšana pacientiem ar augsta riska PV pirms primārās ārstnieciskās terapijas;
- aizdomas par PV recidīvu pacientiem ar pieaugošu prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeni serumā pēc primārās ārstnieciskās terapijas;
- PSMA pozitīva, progresējoša, metastātiska kastrācijas rezistenta prostatas vēža (mCRPC - *metastatic castration-resistant prostate cancer*) pacientu identificēšanai, kuriem indicēta PSMA mērķterapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Šīs zāles drīkst ievadīt tikai apmācīti veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir tehniskas zināšanas par radioloģiskās diagnostikas attēlveidošanas līdzekļu lietošanu un rīkošanos ar tiem, un vienīgi tam paredzētās medicīnas iestādēs.

Devas

Ieteicamā gallija (^{68}Ga) gozetotīda deva ir 1,8-2,2 MBq/kg ķermeņa masas ar minimālo devu 111 MBq līdz maksimālajai devai 259 MBq.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem no 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Nav datu par gallija (^{68}Ga) gozetotīda lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem/terminālas stadijas nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Locametz nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā, lai identificētu PSMA pozitīvus bojājumus prostatas vēža gadījumā.

Lietošanas veids

Šīs zāles ir paredzētas intravenozai un vairāku devu lietošanai. Pirms ievadīšanas pacientam tas ir jāizšķīdina un radioaktīvi jāiezmē.

Pēc izšķīdināšanas un radioaktīvas iezīmēšanas gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīdums jāievada lēnas intravenozas injekcijas veidā. Jāizvairās no lokālas ekstravazācijas, kas izraisa netīšu radiācijas iedarbību uz pacientu un attēla veidošanas artefaktus. Pēc injekcijas jāveic intravenoza skalošana ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu pilnīgu devas ievadīšanu.

Kopējā radioaktivitāte šļircē ir jāpārbauda ar devas kalibratoru tieši pirms un pēc ievadīšanas pacientam. Devas kalibratoram ir jābūt kalibrētam un jāatbilst starptautiskajiem standartiem. Jāievēro norādījumi par gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīduma atšķaidīšanu (skatīt 12. apakšpunktu).

Informāciju par pacienta sagatavošanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un radioaktīvo iezīmēšanu pirms lietošanas skatīt 12. apakšpunktā.

Attēla iegūšana

Gallija (^{68}Ga) gozetotīda PET attēla iegūšana jāveic, skenējot visu ķermeni, sākot no augšstilba vidus līdz galvaskausa pamatnei. PET attēli jāiegūst 50 līdz 100 minūtes pēc gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīduma intravenozas ievadīšanas.

Attēla iegūšanas sākuma laiks un ilgums ir jāpielāgo izmantotajam aprīkojumam, pacientam un audzēja īpašībām, lai iegūtu iespējami labāku attēla kvalitāti.

Samazināšanās korekcijai ieteicams izmantot datortomogrāfiju (*computer tomography* - CT) vai magnētiskās rezonanses izmeklējumu (MRI).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai jebkuru no zāļu, kas iezīmētas ar radioaktīvo izotopu, sastāvdaļām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Individuāla pacienta ieguvuma/riska pamatojums

Katram pacientam pakļaušana starojumam ir jāpamato ar iespējamo ieguvumu. Katrā gadījumā ievadītajai aktivitātei jābūt tik zemei, cik praktiski iespējams, lai iegūtu nepieciešamo diagnostisko informāciju.

Līdz šim nav datu par rezultātiem, lai informētu turpmāko pacientu ar augsta riska slimību ārstēšanu, kad primārajai stadijai tiek izmantota PSMA PET/CT.

(⁶⁸Ga) gozetotīda PET lietošanas pieredze pacientu atlasei PSMA terapijai ir ierobežota līdz pacientiem ar progresējošu metastātisku kastrācijas rezistentu prostatas vēzi (mCRPC), kuri ir ārstēti ar androgēnu receptoru (AR) ceļa inhibīciju un taksānu ķīmijterapiju, un līdz pacientu atlasei ārstēšanai ar lutēcija (¹⁷⁷Lu) vipivotīda tetraksetānu. Ieguvuma riska attiecība var nebūt vispārināma cita veida PSMA balstītai terapijai un pacientiem ar mCRPC ar atšķirīgu iepriekšēju ārstēšanu.

Radiācijas risks

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīds veicina pacienta kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma iedarbību, kas ir saistīta ar paaugstinātu vēža risku. Lai pasargātu pacientus un veselības aprūpes speciālistus no nejaušas radiācijas iedarbības, jānodrošina drošas lietošanas, šķīdināšanas un radioaktīvo iezīmēšanas procedūras (skatīt 6.6. un 12. apakšpunktu).

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda attēlu interpretācija

PET attēli ar gallija (⁶⁸Ga) gozetotīdu jāinterpretē, veicot vizuālu novērtējumu. Aizdomas par ļaundabīgiem bojājumiem ir balstītas uz gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda uzņemšanu salīdzinājumā ar audu fonu.

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda uzņemšana nav specifiska prostatas vēzim un var rasties normālos audos (skatīt 5.2. apakšpunktu), cita veida ļaundabīgo audzēju un neļaudabīgo procesu gadījumā, kas iespējams var radīt kļūdaini pozitīvu atradi. Vidēji augsta līdz augsta fizioloģiska PSMA uzņemšana ir novērota nierēs, asaru dziedzeros, aknās, siekalu dziedzeros un urīnpūšļa sienā. Kļūdaini pozitīvi atradumi ietver, bet ne tikai, nieru šūnu karcinomu, hepatocelulāro karcinomu, krūts vēzi, plaušu vēzi, labdabīgas kaulu slimības (piemēram, Pedžeta slimību), plaušu sarkoidozi/granulomatozi, gliomas, meningiomas, paragangliomas un neurofibromas. Ganglijji var atgādināt limfmezglus.

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda diagnostisko veiktspēju var ietekmēt PSA līmenis serumā, androgēnu receptoru mērķterapija, slimības stadija un ļaundabīgo limfmezglu lielums (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET attēlus drīkst interpretēt tikai tie, kuri ir apmācīti interpretēt PET attēlus ar gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET. Pirms tiek uzsāktas turpmākas izmaiņas pacienta ārstēšanā gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda atrades PET attēlos vienmēr jāinterpretē saistībā ar citām diagnostikas procedūrām (tajā skaitā histopatoloģiju) un ar tām jāapstiprina.

Pacienta sagatavošana

Pirms gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda ievadīšanas pacientiem jābūt labi hidratētiem un viņiem jāiesaka urinēt tieši pirms un bieži pirmajās stundās pēc attēla iegūšanas, lai samazinātu starojuma iedarbību.

Īpaši brīdinājumi

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 28,97 mg nātrija vienā injekcijā, kas ir līdzvērtīgi 1,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Zems pH un ekstravazācija

Gallija (^{68}Ga) gozetotīda zems pH līmenis pēc ievadīšanas var izraisīt reakcijas injekcijas vietā. Nejauša ekstravazācija šķīduma skābā pH dēļ var izraisīt lokālu kairinājumu. Ekstravazācijas gadījumi jāpārvalda saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pamatojoties uz mijiedarbības pētījumiem *in vitro*, gallija (^{68}Ga) gozetotīdam nav sagaidāma klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citām zālēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Locametz nav indicēts lietošanai sievietēm. Nav datu par gallija (^{68}Ga) gozetotīda lietošanu sievietēm. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem ar gallija (^{68}Ga) gozetotīdu nav veikti. Tomēr, lietojot grūtniecības laikā, visi radiofarmaceutiskie līdzekļi, tajā skaitā gallija (^{68}Ga) gozetotīds, var nodarīt kaitējumu auglim.

Barošana ar krūti

Locametz nav indicēts lietošanai sievietēm. Nav datu par gallija (^{68}Ga) gozetotīda ietekmi uz ar krūti barotu jaundzimušo/zīdaini vai piena izdalīšanu. Laktācijas pētījumi ar gallija (^{68}Ga) gozetotīdu dzīvniekiem nav veikti.

Fertilitāte

Nav datu par gallija (^{68}Ga) gozetotīda ietekmi uz cilvēka auglību.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Gallija (^{68}Ga) gozetotīds neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Jonizējošā starojuma iedarbība ir saistīta ar ļaundabīgu audzēju indukciju un iespējamu iedzimtu defektu attīstību. Tā kā efektīvā deva ir 0,0166 mSv/MBq ar maksimālo ieteicamo devu 259 MBq (4,3 mSv), ir sagaidāms, ka šīs nevēlamās blakusparādības radīsies ar mazu varbūtību.

Pacientiem, kuri saņēma gallija (^{68}Ga) gozetotīdu, novēroja vieglas vai vidēji smagas blakusparādības, izņemot 3. pakāpes nogurumu (0,1%).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir nogurums (1,2%), slikta dūša (0,8%), aizcietējums (0,5%) un vemšana (0,5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Gallija (^{68}Ga) gozetotīda drošuma profils, lietojot mediānas devu 1,9 MBq/kg ķermeņa masas (diapazons 0,9-3,7 MBq/kg), tika novērtēts 1 003 pacientiem ar metastātisku, kastrācijai rezistentu prostatas vēzi, kuri pēc ārsta ieskatiem saņēma vislabāko standarta aprūpi (VISION pētījums).

Nevēlamās blakusparādības (1. tabulā) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc sastopamības biežuma, vispirms norādot visbiežāk sastopamās. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā. Turklāt katrai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija ir balstīta uz šādu biežuma iedalījumu (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas, lietojot gallija (^{68}Ga) gozetotīdu

Orgānu sistēmu klase	Biežuma kategorija	Nevēlamā blakusparādība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Retāk	Slikta dūša
	Retāk	Aizcietējums
	Retāk	Vemšana
	Retāk	Caureja
	Retāk	Sausa mute
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums
	Retāk	Reakcijas injekcijas vietā ¹
	Retāk	Drebuļi
¹ Reakcijas injekcijas vietā ietver hematomu injekcijas vietā, siltuma sajūtu injekcijas vietā, nieze injekcijas vietā		

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Gallija (^{68}Ga) gozetotīda starojuma pārdozēšanas gadījumā pacientam pēc iespējas jāsamazina starojuma absorbētā deva, palielinot radionuklīda izvadīšanu no organisma ar hidratāciju un biežu urīnpūšļa iztukšošanu. Varētu būt lietderīgi izvērtēt izmantoto starojuma efektīvo devu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: diagnostiskie radiofarmaceutiskie līdzekļi, citi diagnostiskie radiofarmaceutiskie līdzekļi audzēja noteikšanai, ATĶ kods: V09IX14

Darbības mehānisms

Gallija (^{68}Ga) gozetotīds saistās ar šūnām, kas ekspresē PSMA, tajā skaitā ļaundabīgām prostatas vēža šūnām, kas pārmērīgi ekspresē PSMA. Gallijs-68 ir radionuklīds ar emisiju, kas ļauj veikt PET attēlveidošanu. Pamatojoties uz signālu intensitāti, ar gallija (^{68}Ga) gozetotīdu iegūtie PET attēli norāda uz PSMA proteīna klātbūtni audos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Diagnostikas izmeklējumos izmantotajās ķīmiskajās koncentrācijās gallija (^{68}Ga) gozetotīdam nav farmakodinamiskas aktivitātes.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda jutīgums un specifiskums tika izvērtēts šādos divos perspektīvajos pētījumos.

Pētījumā *van Kalmthout et al, 2020.* gadā 103 pieaugušiem vīriešu dzimtes pacientiem ar biopsijā pierādītu prostatas vēzi un vidēja un vidēji augsta riska pazīmēm, kas indicēja paplašinātu iegurņa limfmezglu disekciju (*extended pelvic lymph node dissection - ePLND*), tika veikta gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET/CT attēlveidošana. PET/CT rezultātus izvērtēja divi neatkarīgi maskēti vērtētāji, un ePLND bija histopatoloģijas atsaucē standarts 96 no 103 (93%) pacientiem. Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET/CT attēlveidošanas jutīgums, specifiskums, pozitīvā un negatīvā paredzamā vērtība (attiecīgi PPV un NPV), lai noteiktu limfmezglu metastāzes (*lymph node metastasis - LNM*), ir apkopota 2. tabulā.

2. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar biopsiju pierādītu prostatas vēzi pirmajā stadijā

	Balstīts uz pacienta datiem N=96¹
Jutība (95% TI)	42% (27; 58)
Jutība (95% TI)	91% (79; 97)
PPV	77% (54; 91)
NPV	68% (56; 78)
¹ Vērtējamā populācija	

Rezultātu savstarpējā atbilstība 2 neatkarīgiem maskētiem vērtētājiem bija $\kappa = 0,67$. No 67 analizētajiem LNM 26 tika atklāti ar gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET/CT, kā rezultātā tika iegūta 38,8% uz limfmezgliem balstīta jutība. Metastāžu diametra mediāna šajos atklātajos LNM bija 7 mm (diapazons: 0,3-35). PET rādījums nesasniedza 41 LNM ar metastāžu mediānu 3,0 mm (diapazons: 0,5 līdz 35,0).

Pētījumā *Fendler et al, 2019.* gadā 635 pieaugušiem vīriešiem ar histopatoloģijas pierādītu un bioķīmiski recidīvu (*biochemical recurrence - BCR*) prostatas vēzi pēc prostatektomijas (N=262), staru terapijas (N=169) vai abām (N=204) tika veikta gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET/CT vai PET/MRI attēlveidošana. BCR tika noteikts pēc seruma PSA $\geq 0,2$ ng/ml vairāk nekā 6 nedēļas pēc prostatektomijas vai ar PSA palielināšanos serumā par vismaz 2 ng/ml virs zemākā līmeņa pēc galīgās staru terapijas. Pēc staru terapijas pacientiem mediānais PSA līmenis bija 2,1 ng/ml virs zemākā līmeņa (diapazon: 0,1-1 154 ng/ml). Salikts atsaucē standarts, tajā skaitā histopatoloģija, sērijveida PSA līmenis serumā un attēlveidošanas (CT, MRI un/vai kaulu skenēšanas) atradumi, bija pieejami 223 no 635 (35,1%) pacientiem, savukārt histopatoloģijas atsaucē standarts vien bija pieejams 93 (14,6 %) pacientiem. PET/CT skenēšanu nolasīja 3 neatkarīgi lasītāji, kam bija maskēta klīniskā informācija, kas nebija primārās terapijas veids un jaunākais PSA līmenis serumā.

PSMA pozitīvu bojājumu noteikšana tika novērota 475 no 635 (75%) pacientiem, kuri saņēma gallija (⁶⁸Ga) gozetotīdu, un noteikšanas ātrums ievērojami palielinājās līdz ar PSA līmeni. Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET pozitīvā bojājuma noteikšanas līmenis palielinājās, palielinoties PSA līmenim serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET/CT attēlveidošanas jutīgums un pozitīvā paredzamā vērtība (PPV) ir apkopoti 3. tabulā. Starp lasītāju Fleisa κ gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET/CT attēlveidošanai bija robežās no 0,65 (95% TI: 0,61; 0,70) līdz 0,78 (95% TI: 0,73; 0,82) novērtētajos reģionos (prostatas gultne, iegurņa mezgli, ekstrapelvīskie mīkstie audi un kauli).

3. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar pierādītu histopatoloģiju un BCR prostatas vēzi

	Salikts atsauces standarts N=223 ¹	Histopatoloģijas atsauces standarts N=93 ¹
Jutība vienam pacientam (95% TI)	NA	92% (84, 96)
Jutība katrā reģionā (95% TI)	NA	90% (82, 95)
PPV uz pacientu (95% TI)	92% (88, 95)	84% (75, 90)
PPV katrā reģionā (95% TI)	92% (88, 95)	84% (76, 91)
¹ Vērtējamā populācija		

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET/CT attēlveidošana tika izmantota, lai identificētu pieaugušus pacientus ar progresējošu, PSMA pozitīvu mCRPC vēzi randomizētā, daudzcentru, atklātā, III fāzes pētījumā VISION, kurā tika pārbaudīta Pluvicto efektivitāte kopā ar vislabāko aprūpes standartu vai tikai vislabākā aprūpes standarta izmantošana. Kopumā tika atlasīti 1003 vīriešu dzimuma pacienti, kuri bija ārstēti ar vismaz vienu androgēnu receptoru (AR) ceļa inhibitoru un 1 vai 2 iepriekšējām ķīmijterapijas shēmām, kuru pamatā ir taksāns, pamatojoties uz viņu prostatas vēža bojājumu PSMA ekspresiju. Pacientiem tika veikta gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda PET/CT skenēšana, lai novērtētu PSMA ekspresiju bojājumos, kas noteikti ar centrālajiem nolasīšanas kritērijiem. PSMA mērķterapijas grupā tika ziņots par uzlabotu kopējo dzīvildzi un dzīvildzi bez radiogrāfiskas progresēšanas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Locametz visās pediatrikās populācijas apakšgrupās PSMA vizualizācijai prostatas vēža gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīdam piemīt bieksponenciāla uzvedība asinīs, bioloģiskais eliminācijas pusperiods ātrajam komponentam ir 6,5 minūtes un terminālais eliminācijas pusperiods lēnākajam komponentam ir 4,4 stundas. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, gozetotīds galvenokārt izplatās plazmā ar vidējo asins un plazmas attiecību 0,71. 33% gozetotīda saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām.

Saistīšanās orgānos

Lielākā starojuma absorbētā gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda deva tika novērota nierēs, asaru dziedzeros, siekalu dziedzeros, urīnpūšļa sienīnā un aknās.

Aprēķinātās starojuma absorbētās devas šiem orgāniem, lietojot 259 MBq ir 62,1 mGy (nierēs), 28,5 mGy (asaru dziedzeros), 23,1 mGy (siekalu dziedzeros), 14,8 mGy (urīnpūšļa sienīnā) un 13,7 mGy (aknās).

Biotransformācija

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, gallija (⁶⁸Ga) gozetotīds tiek pakļauts niecīgam metabolismam aknās un nierēs.

Eliminācija

Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīds galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm. Aptuveni 14% no ievadītās gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda devas izdalās ar urīnu 2 stundas pēc injekcijas.

Eliminācijas pusperiods

Pamatojoties uz gallija (^{68}Ga) gozetofīda bioloģisko un terminālo eliminācijas pusperiodu (4,4 stundas) un uz gallija-68 fizisko pussabrukšanas periodu 68 minūtes, iegūtais gallija (^{68}Ga) gozetofīda efektīvais eliminācijas pusperiods ir 54 minūtes.

Zāļu mijiedarbības potenciāls *in vitro*

CYP450 enzīmi

Gozetofīds nav citohroma P450 (CYP450) enzīmu substrāts, inhibitors vai induktors. Nav sagaidāms, ka gallija (^{68}Ga) gozetofīdam būtu zāļu mijiedarbība ar CYP450 substrātiem, inhibitoriem vai induktoriem.

Transportvielas

Gozetofīds nav BCRP, P-gp, MATE1, MATE2 K, OAT1, OAT3 vai OCT2 substrāts. Gozetofīds nav BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, MATE2 K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 vai OCT2 inhibitors. Paredzams, ka gallija (^{68}Ga) gozetofīdam nav zāļu mijiedarbības ar šo transportētāju substrātiem.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma cilvēki

VISION klīniskajā pētījumā 752 no 1 003 (75%) pacientiem bija 65 gadus veci vai vecāki. Starp šiem pacientiem un jaunākiem pacientiem netika novērotas vispārējas drošuma un efektivitātes atšķirības.

Nieru darbības traucējumi / aknu darbības traucējumi

Nav sagaidāms, ka nieru/aknu darbības traucējumi klīniski nozīmīgā mērā ietekmēs gallija (^{68}Ga) gozetofīda farmakokinētiku un bioloģisko izkliedi.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Gozetofīdu novērtēja drošuma farmakoloģijas un vienreizējas devas toksicitātes pētījumos. Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un vienas devas toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Mutagenitātes pētījumi un kancerogenitātes pētījumi ar gallija (^{68}Ga) gozetofīdu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Gentizīnskābe
Nātrija acetāta trihidrāts
Nātrija hlorīds

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. un 12. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 1 gads.

Pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 6 stundas 30 °C temperatūrā (skatīt 6.4. apakšpunktu). Uzglabāt stāvus.

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas, šķīdināšanas, radioaktīvās iezīmēšanas vai atšķaidīšanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku, zāles jāizlieto nekavējoties.

Ja netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms izšķīdināšanas uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts normatīvajiem aktiem par radioaktīviem materiāliem.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Locametz tiek piegādāts kā daudzdevu komplekts gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīduma injekcijām radiofarmaceutiskā preparāta pagatavošanai (skatīt 2. un 3. apakšpunktu). Locametz satur vienu 10 ml I klases Plus stikla flakonu, kas aizvērts ar gumijas aizbāzni un noslēgts ar noņemamu vāciņu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārējs brīdinājums

Radiofarmaceutiskos preparātus drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai pilnvarotas personas noteiktos klīniskajos apstākļos. To saņemšanu, uzglabāšanu, lietošanu, pārvietošanu un likvidēšanu regulē normatīvie akti un/vai atbildīgo institūciju izsniegtas attiecīgās licences.

Radiofarmaceutiskie preparāti jāgatavo veidā, kas atbilst noteikumiem par radiācijas drošumu un prasībām par radiofarmaceutisko preparātu kvalitāti. Jāveic piemēroti aseptiskās piesardzības pasākumi.

Flakona saturs ir paredzēts tikai gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīduma injekcijām pagatavošanai, un to nedrīkst ievadīt tieši pacientam, iepriekš neveicot sagatavošanās procedūru (skatīt 4.2. un 12. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro pirms rīkošanās ar zālēm vai ievadīšanas

Pirms izšķīdināšanas Locametz saturs nav radioaktīvs. Pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas jā saglabā efektīva gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīduma injekcijām aizsardzība pret starojumu (skatīt 3. apakšpunktu).

Pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas Locametz satur sterilu gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīdumu injekcijā ar aktivitāti līdz 1 369 MBq. Gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīdums injekcijām satur arī sāļsskābi, kas iegūta no gallija-68 hlorīda šķīduma.

Gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīdums injekcijām ir sterils, dzidrs, bezkrāsains šķīdums intravenozai ievadīšanai, bez neizšķīdušām daļiņām un ar pH no 3,2 līdz 6,5.

Izvelkot un ievadot gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīdumu injekcijām, jāievēro atbilstoši aseptikas piesardzības pasākumi.

Ievadīšanas procedūras ir jāveic tā, lai pēc iespējas samazinātu zāļu piesārņošanas un operatoru apstarošanas risku. Obligāti jālieto atbilstoši aizsarglīdzekļi.

Ja jebkurā brīdī šo zāļu pagatavošanas laikā tiek traucēta flakona integritāte, to nedrīkst lietot.

Instrukcijas par zāļu izšķīdināšanu un radioaktīvo iezīmēšanu pirms ievadīšanas skatīt 12. apakšpunktā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1692/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2022. gada 9. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

Galliju-68 ražo ar germānija-68/gallija-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) ģeneratoru un tas sadalās ar pussabrukšanas periodu 68 minūtes līdz stabilam cinkam-68. Gallijs-68 sadalās šādi:

- 89% caur pozitronu emisiju ar vidējo enerģiju 836 keV, kam seko fotoniskās anihilācijas starojums 511 keV (178%).
- 10% caur orbitālo elektronu uztveršanu (rentgenstaru vai Augera emisiju) un
- 3% līdz 13 gamma pārejām no 5 ierosinātiem līmeņiem.

Gallija (^{68}Ga) gozetotīda efektīvā starojuma deva ir 0,022 mSv/MBq, kā rezultātā aptuvenā efektīvā starojuma deva ir 5,70 mSv, ja ievadītā maksimālā aktivitāte ir 259 MBq.

Radiācijas absorbētās devas mediāna, tajā skaitā novērotie diapazoni, pieaugušu pacientu (N=6) orgāniem un audiem pēc gallija (^{68}Ga) gozetotīda intravenozas injekcijas bija aprēķinātas pēc Sandgren et al 2019. gadā, izmantojot ICRP/ICRU vokseļa fantomu ar programmatūru IDAC-Dose 2.1. Radiācijas absorbētās gallija (^{68}Ga) gozetotīda devas mediānas ir parādītas 4. tabulā.

4. tabula. Aprēķinātās radiācijas absorbētās gallija (^{68}Ga) gozetotīda devas mediānas

Orgāns	Starojuma absorbētā deva (mGy/MBq) ¹ N=6	
	Mediāna (mGy/MBq)	Diapazons (mGy/MBq)
Virsnieru dziedzeri	0,048	0,0405 – 0,0548
Smadzenes	0,008	0,0065 – 0,0079
Krūtis	0,008	0,0077 – 0,0087
<i>Endosteum</i> (kaula virsma)*	0,011	0,0095 – 0,0110
Acs lēcas*	0,0051	0,0047 – 0,0054
Žultspūšļa sieniņa	0,027	0,0212 – 0,0343
Sirds siena	0,026	0,0236 – 0,0317
Nieres*	0,240	0,2000 – 0,2800
Asaru dziedzeri*	0,110	0,0430 – 0,2000
Resnās zarnas kreisās puses sieniņa**	0,014	0,0120 – 0,0140
Aknas*	0,053	0,0380 – 0,0710
Plaušas*	0,016	0,0130 – 0,0170
Muskuļi	0,0083	0,0073 – 0,0086
Barības vads*	0,014	0,0110 – 0,0150
Aizkuņģa dziedzeris	0,019	0,0173 – 0,0209
Rektosigmoidālās resnās zarnas sieniņa	0,013	0,0108 – 0,0149
Sarkanās (aktīvās) kaulu smadzenes*	0,015	0,0140 – 0,0150
Resnās zarnas labās puses sieniņa**	0,014	0,0120 – 0,0140
Siekalu dziedzeri*	0,089	0,0740 – 0,1500
Āda*	0,007	0,0059 – 0,0069
Tievo zarnu sieniņa	0,014	0,0129 – 0,0149
Liesa*	0,046	0,0300 – 0,1000
Vēdera dobuma siena*	0,015	0,0150 – 0,0170
Sēklinieki*	0,009	0,0074 – 0,0089
Aizkrūtes dziedzeris	0,0081	0,0072 – 0,0085
Vairogdziedzeris*	0,010	0,0090 – 0,0100
Urīnpūšļa sieniņa*	0,057	0,0280 – 0,0840
Efektīvā deva (mSv/MBq) ²	0,022	0,0204 – 0,0242

* kā ziņo Sandgren et al 2019. gadā; visi pārējie orgānu aprēķini tika noteikti, pamatojoties uz rakstā publicētajiem avota orgānu laikā integrētajiem aktivitātes koeficientiem

** Sandgren ir norādīta kā viena vērtība ar apzīmējumu “resnā zarna”

¹ devas bija aprēķinātas izmantojot programmatūru IDAC-Dose 2.1.

² iegūts saskaņā ar ICRP publikāciju 103

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Sagatavošanas metode

1. solis. Izšķīdināšana un radioaktīvā iezīmēšana

Locametz ļauj tieši pagatavot gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīdumu injekcijām ar eluātu no viena no šiem ģeneratoriem (īpašus norādījumus par katra ģeneratora lietošanu skatīt zemāk):

- Eckert & Ziegler GalliaPharm germānija-68/gallija-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) ģenerators
- IRE ELiT Galli Ad germānija-68/gallija-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) ģenerators

Jāievēro arī germānija-68/gallija-68 ģeneratora ražotāja sniegtās lietošanas instrukcijas.

Gallija (^{68}Ga) gozetotīda šķīdums injekcijām jāpagatavo saskaņā ar šādu aseptisku procedūru:

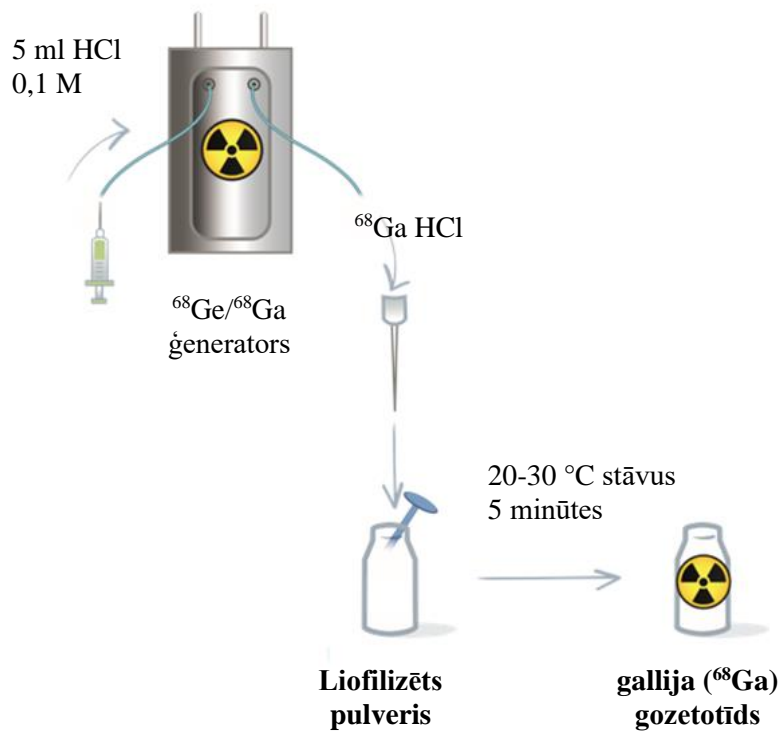
- a. Noņemiet Locametz flakona vāciņu un noslaukiet septu ar atbilstošu antiseptisku līdzekli, pēc tam ļaujiet septai nožūt.
- b. Caurduriet Locametz flakona septu ar sterilu adatu, kas savienota ar 0,2 mikronu sterilu gaisa ventilācijas filtru, lai šķīdināšanas procesa laikā flakonā uzturētu atmosfēras spiedienu. Ievietojiet Locametz flakonu svina aizsargkonteīnērā.

Izpildiet ģeneratoram specifiskās šķīdināšanas un radioiezīmēšanas procedūras, kā parādīts 5. tabulā un 1. un 2. attēlā. Pēc tam turpiniet ar 2. soli.

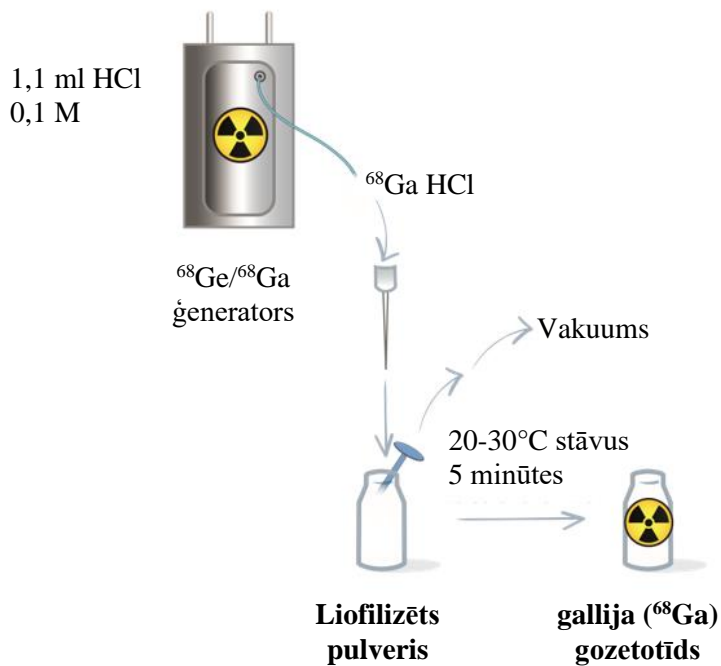
5. tabula. Šķīdināšana un radioaktīvā iezīmēšana ar Eckert & Ziegler GalliaPharm un IRE ELiT Galli Ad ģeneratoriem

Ja tiek lietots Eckert & Ziegler GalliaPharm ģenerators	Ja tiek lietots IRE ELiT Galli Ad ģenerators
<ul style="list-style-type: none">• Pievienojiet ģeneratora izplūdes līnijas vīrišķo Luer savienojumu ar sterilu eluēšanas adatu (izmērs 21G-23G).• Pievienojiet Locametz flakonu tieši pie ģeneratora izplūdes līnijas, izspiežot eluēšanas adatu caur gumijas septu.• Elutē tieši no ģeneratora Locametz flakonā.	
Veiciet eluēšanu manuāli vai ar sūkņa palīdzību saskaņā ar ģeneratora lietošanas norādījumiem.	Savienojiet Locametz flakonu caur ventilācijas adatu ar 0,2 mikronu sterilu gaisa ventilācijas filtru ar vakuuma flakonu (minimālais tilpums 25 ml), izmantojot sterilu adatu (izmērs 21G-23G) vai ar sūkni, lai sāktu eluēšanu.
Liofilizēto pulveri izšķīdiniet 5 ml eluāta.	Liofilizēto pulveri izšķīdiniet 1,1 ml eluāta.
Eluēšanas beigās atvienojiet Locametz flakonu no ģeneratora, noņemot eluēšanas adatu un ventilācijas adatu ar 0,2 mikronu sterilo gaisa ventilācijas filtru no gumijas septas. Pēc tam vienreiz apgrieziet Locametz flakonu un novietojiet to vertikāli.	Eluēšanas beigās vispirms izvelciet sterilo adatu no vakuuma flakona vai atvienojiet vakuumsūkni, lai Locametz flakonā izveidotu atmosfēras spiedienu, pēc tam atvienojiet flakonu no ģeneratora, noņemot gan eluēšanas adatu, gan ventilācijas adatu ar 0,2 mikronu sterilā gaisa ventilēšanas filtra adatu no gumijas septas.

1. attēls. Šķīdināšanas un radioiezīmēšanas procedūra ar Eckert & Ziegler GalliaPharm ģeneratoru



2. attēls. Šķīdināšanas un radioiezīmēšanas procedūra ar IRE ELiT Galli Ad ģeneratoru



2. solis. Inkubācija

- Inkubējiet Locametz flakonu stāvus istabas temperatūrā (20-30 °C) vismaz 5 minūtes bez kratīšanas vai maisīšanas.
- Pēc 5 minūtēm, izmantojot devas kalibratoru, pārbaudiet flakonā, kurā ir gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīdums injekcijām, kopējo radioaktivitātes koncentrāciju un pierakstiet rezultātu.
- Veiciet kvalitātes kontroli saskaņā ar ieteiktajām metodēm, lai pārbaudītu atbilstību specifiskajām (skatīt 3. soli).
- Uzglabājiet Locametz flakonu, kurā ir gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīdums injekcijām, stāvus svina aizsargkonteinerā temperatūrā līdz 30 °C līdz lietošanai.
- Izmantojiet gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīdumu injekcijām 6 stundu laikā pēc gallija-68 hlorīda pievienošanas Locametz flakonam.

3. solis. Specifiskācija un kvalitātes kontrole

Veiciet 6. tabulā norādītās kvalitātes kontroles darbības aiz svina stikla ekrāna radioaizsardzības nolūkos.

6. tabula. Gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīduma injekcijām specifiskācija

Pārbaude	Akceptēšanas kritēriji	Metode
Izskats	Dzidrs, bezkrāsains un bez neizšķīdušām daļiņām	Vizuālā pārbaude
pH	3,2 – 6,5	pH indikatora sloksnes
Iezīmēšanas efektivitāte	Nekompleksēta gallija-68 sugas ≤3%	Tūlītēja plānslāņa hromatogrāfija (ITLC, sīkāku informāciju skatīt zemāk)

Nosakiet gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda injekciju šķīduma iezīmēšanas efektivitāti ar tūlītēju plānslāņa hromatogrāfiju (ITLC).

Veiciet ITLC, izmantojot ITLC SG sloksnes un kā kustīgo fāzi izmantojot amonija acetātu 1M : metanolu (1:1 V/V).

ITLC metode

- Attīstiet ITLC SG sloksni 6 cm attālumā no uzklāšanas vietas (t.i., līdz 7 cm no ITLC sloksnes apakšas).
- Skenējiet ITLC SG sloksni ar radiometrisko ITLC skeneri.
- Aprēķiniet iezīmēšanas efektivitāti, integrējot pīkus hromatogrammā. Nelietot izšķīdināto un radioaktīvi iezīmēto produktu, ja nekompleksēta gallija-68 sugu procentuālais daudzums (%) ir lielāks par 3%.

Aiztures koeficienta (Rf) specifiskācija ir šādas:

- nekompleksēta gallija-68 sugas, Rf = 0 līdz 0,2;
- gallija (⁶⁸Ga) gozetotīds, Rf = 0,8 līdz 1.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Locametz laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar valsts kompetento iestādi (VKI) par izglītības programmas saturu un formātu, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas kārtību un citus programmas aspektus.

Izglītojošās programmas mērķis ir samazināt PET attēlu interpretācijas kļūdu risku.

RAĪ nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots Locametz, praktizējošiem ārstiem, kas savā valstī ir kvalificēti interpretēt PET attēlus un kuriem paredzēts lietot gallija (⁶⁸Ga) gozetotīdu, ir pieejami pašmācības izglītojošie materiāli.

Locametz izglītojošie materiāli veselības aprūpes speciālistiem [gallija (^{68}Ga) gozetotīda attēlu interpretācijas apmācība] satur sekojošos galvenos elementus:

- informācija par gallija (^{68}Ga) gozetotīdu;
- bioķīmijas pamati:
 - ķīmiskā struktūra;
 - PSMA;
 - saistīšanās mehānisms;
- lietošana pacientam un skenēšanas protokols:
 - pacienta sagatavošana;
 - ieteikumi injekcijai;
 - skenēšanas protokols;
- attēlu nolasīšanas un interpretācijas vadlīnijas:
 - Locametz īpašie brīdinājumi un piesardzība lietošanai;
 - vadlīnijas un praktiski padomi;
 - PSMA vizuālā novērtējuma punktu skala;
- PSMA PET saistībā ar citām attēlveidošanas metodēm un histopatoloģiju;
- Gallija (^{68}Ga) gozetotīda PET attēlu interpretācija, lietojot dažādos veidos, un visaptveroši gadījumu izpētes pārskati (gadījumu izpēte ar attēla interpretāciju, ko nodrošina eksperts, un iekļauti atlasīti papildu video):
 - gallija (^{68}Ga) gozetotīda fizioloģiskā izkliede;
 - primārās stadijas noteikšana pacientiem ar augsta riska PV pirms primārās ārstnieciskās terapijas;
 - aizdomas par prostatas vēža recidīvu pacientiem ar pieaugošu prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeni serumā pēc primārās ārstnieciskās terapijas (ieskaitot gadījumus ar iepriekšēju furosemīda injekciju un bez tās);
 - PSMA pozitīva, progresējoša metastātiska kastrācijas rezistentā prostatas vēža (mCRPC - *metastatic castration-resistant prostate cancer*) pacientu identificēšana, kuriem indicēta PSMA mērķterapija;
 - retas lokalizācijas;
 - PSMA izpausme citos ļaundabīgos audzējos;
 - trūkumi;
- pašnovērtējuma tests.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Locametz 25 mikrogrami komplekts radiofarmaceutiskā preparāta pagatavošanai
gozetotidum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Flakons satur 25 mikrogramus gozetofīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hlorīds, gentizīnskābe, nātrija acetāta trihidrāts. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Komplekts radiofarmaceutiskā preparāta pagatavošanai

1 flakons.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vairāku devu lietošanai.

Jāizšķīdina un radioaktīvi jāiezīmē ar gallija-68 hlorīda šķīdumu, ko nodrošina germānija-68/gallija-68 ģenerators.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Šīs zāles ir radioaktīvas pēc izšķīdināšanas.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas uzglabāt vertikāli temperatūrā līdz 30°C un izlietot 6 stundu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pirms izšķīdināšanas uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1692/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PULVERA FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Locametz 25 µg komplekts radiofarmaceutiskā preparāta pagatavošanai
gozetotidum
Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Jāizšķīdina un radioaktīvi jāiezīmē ar gallija-68 hlorīda šķīdumu, ko nodrošina germānija-68/gallija-68 ģenerators.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 µg

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
VAIROGA MARĶĒJUMS, KAS JĀPIESTIPRINA PĒC RADIOAKTĪVĀS IEZĪMĒŠANAS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Locametz 25 mikrogrami
gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīdums injekcijām
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP ____ laiks/datums

Pēc radioaktīvās iezīmēšanas izlietot 6 stundu laikā.

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Kopējā aktivitāte: _____ MBq
Kopējais tilpums: _____ ml
Kalibrēšanas laiks: _____ laiks/datums

6. CITA

Pēc radioaktīvās iezīmēšanas uzglabāt vertikāli temperatūrā līdz 30°C.

Radioaktīvais attēlveidošanas līdzeklis.



B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Locametz 25 mikrogrami komplekts radiofarmaceutiskā preparāta pagatavošanai *gozetotidum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, jautājiet savam ārstam-radiologam, kurš uzraudzīs procedūru.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu-radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Locametz un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Locametz lietošanas
3. Kā lieto Locametz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabā Locametz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Locametz un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Locametz

Šīs zāles ir radiofarmaceutisks līdzeklis, kas paredzēts tikai diagnostikai.

Locametz satur vielu, ko sauc par gozetotīdu. Pirms lietošanas gozetotīdu (pulveris flakonā) savieno ar radioaktīvu vielu, ko sauc par galliju-68, lai pagatavotu gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīdumu (šo procedūru sauc par radioaktīvo iezīmēšanu).

Kādam nolūkam lieto Locametz

Pēc radioaktīvās iezīmēšanas ar galliju-68, Locametz lieto medicīniskās attēlveidošanas procedūrā, ko sauc par pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET), lai noteiktu specifiskus vēža veidus ar proteīnu, ko sauc par prostatas specifisko membrānas antigēnu (PSMA), pieaugušajiem ar prostatas vēzi. To dara, lai:

- atklātu, vai prostatas vēzis ir izplatījies uz limfmezgliem un citiem audiem ārpus prostatas pirms primārās terapijas (piemēram, ārstēšanas, kas ietver ķirurģisku prostatas izņemšanu, staru terapiju);
- atrastu vēža šūnas, ja ir aizdomas par prostatas vēža recidīvu pacientiem, kuri ir saņēmuši primāro terapiju;
- noteiktu, vai pacienti ar progresējošu metastātisku kastrācijas rezistentu prostatas vēzi var būt piemēroti speciālai ārstēšanai, ko sauc par PSMA mērķterapiju.

Kā Locametz darbojas

Lietojot pacientam, gallija (⁶⁸Ga) gozetotīds saistās ar vēža šūnām, kuru virsmā ir PSMA, un padara tās redzamas Jūsu ārstam-radiologam PET medicīniskā attēlveidošanas procedūras laikā. Tas Jūsu ārstam un ārstam-radiologam sniedz vērtīgu informāciju par Jūsu slimību.

Gallija (^{68}Ga) gozetoīda lietošana paredz, ka Jūs būsiet pakļauts nelielai radioaktivitātes iedarbībai. Jūsu ārsts un ārsts-radiologs ir uzskatījuši, ka klīniskais ieguvums, ko Jūs iegūsiet no procedūras ar radiofarmaceutisko preparātu, ir lielāks par starojuma radīto risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Locametz darbību vai kāpēc šīs zāles Jums ir parakstītas, jautājiet ārstam-radiologam.

2. Kas Jums jāzina pirms Locametz lietošanas

Locametz nedrīkst lietot

- ja Jums ir alerģija pret gozetoīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Locametz lietošanas konsultējieties ar ārstu-radiologu, ja Jums ir jebkāda cita veida vēzis, jo tas var ietekmēt attēla interpretāciju.

Locametz lietošana ir saistīta ar pakļaušanu nelielam radioaktivitātes daudzumam. Atkārtota iedarbība starojumam var palielināt vēža risku. Ārsts-radiologs izskaidros Jums nepieciešamos pretstarojuma aizsardzības pasākumus (skatīt 3. punktu).

Pirms Locametz ievadīšanas Jums:

- jāizdzer daudz ūdens, lai saglabātu hidratāciju un urinētu tieši pirms PET attēlveidošanas procedūras un pēc iespējas biežāk pirmajās stundās pēc ievadīšanas.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst ievadīt bērniem vai pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo nav pieejami dati par šo vecuma grupu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Locametz nav paredzēts lietošanai sievietēm. Visi radiofarmaceutiskie līdzekļi, tajā skaitā Locametz, var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tiek uzskatīts, ka maz ticams, ka Locametz ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Locametz satur nātriju

Šīs zāles satur 28,97 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā injekcijā. Tas ir līdzvērtīgi 1,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lieto Locametz

Radiofarmaceutisko preparātu lietošanu, rīkošanos ar tiem un to iznīcināšanu nosaka stingri likumi. Locametz tiks lietots tikai īpašās kontrolētās zonās. Ar šo radiofarmaceutisko preparātu rīkosies un to Jums ievadīs tikai cilvēki, kas ir apmācīti un kvalificēti to darīt drošā veidā. Šie cilvēki īpaši rūpēsies par šī radiofarmaceutiskā preparāta drošu lietošanu un informēs Jūs par savām darbībām.

Ārsts-radiologs, kas uzrauga procedūru, izlems par Jūsu gadījumā lietojamo Locametz daudzumu. Tas būs mazākais daudzums, kas nepieciešams, lai iegūtu vēlamu informāciju.

Parasti ieteicamais ievadāmais daudzums pieaugušajiem ir 1,8-2,2 MBq (megabekereli, radioaktivitātes izpausmes vienība) uz kg ķermeņa masas, no minimālā daudzuma 111 MBq līdz maksimālajam 259 MBq.

Locametz ievadīšana un procedūras veikšana

Pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas Locametz ievada kā injekciju vēnā. Jums tiks veikta PET skenēšana, sākot no 50 līdz 100 minūtēm pēc Locametz saņemšanas.

Procedūras ilgums

Ārsts-radiologs informēs Jūs par parasto procedūras ilgumu.

Pēc Locametz ievadīšanas Jums vajadzētu

- Pirmajās stundās pēc izmeklēšanas turpiniet dzert daudz ūdens, lai saglabātu hidratāciju un urinētu cik bieži vien iespējams, lai izvadītu radiofarmaceutisko preparātu no organisma.

Ārsts-radiologs Jūs informēs, ja pēc šo zāļu saņemšanas Jums būs jāveic kādi īpaši piesardzības pasākumi. Ja Jums ir kādi jautājumi, sazinieties ar ārstu-radiologu.

Ja esat saņēmis Locametz vairāk nekā noteikts

Locametz pārdozēšana ir maz ticama, jo Jūs saņemsiet tikai vienu devu, ko precīzi kontrolēs radiologs, kurš uzrauga procedūru. Tomēr pārdozēšanas gadījumā Jūs saņemsiet atbilstošu ārstēšanu. Jums var lūgt bieži dzert un urinēt, lai izvadītu radiofarmaceutisko preparātu no organisma.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par Locametz lietošanu, lūdzu, jautāriet ārstam-radiologam, kurš uzrauga procedūru.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nevēlamās blakusparādības tiek uzskaitītas tālāk. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, lūdzu, pastāstiet to ārstam-radiologam.

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- nogurums (spēku izsīkums).

Retāk (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)

- slikta dūša,
- aizcietējums,
- vemšana,
- caureja,
- sausa mute,
- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, zilumu veidošanās, nieze un siltuma sajūta (reakcijas injekcijas vietā),
- drebuļi.

Šis radiofarmaceutiskais preparāts nodrošinās nelielu jonizējošā starojuma daudzumu, kas saistīts ar vizzemāko vēža un iedzimtu anomāliju risku.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu-radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabā Locametz

Jums nebūs jāuzglabā šīs zāles. Šo zāļu uzglabāšana ir atbilstošās iestādes speciālista atbildība. Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts normatīvajiem aktiem par radioaktīvajiem materiāliem.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai speciālistam:

- Locametz nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Pirms izšķīdināšanas uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
- Pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas uzglabāt vertikāli temperatūrā līdz 30 °C.

Izlietot 6 stundu laikā.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Locametz satur

- Aktīvā viela ir gozetotīds. Viens flakons satur 25 mikrogramus gozetotīda. Citas sastāvdaļas ir: gentizīnskābe, nātrija acetāta trihidrāts un nātrija hlorīds (skatīt "Locametz satur nātriju" 2. punktā).

Locametz ārējais izskats un iepakojums

Locametz ir daudzdevu komplekts radiofarmaceutiskā preparāta pagatavošanai, kas satur vienu flakonu ar baltu liofilizētu pulveri (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai).

Gallijs-68 neietilpst komplektā.

Pēc izšķīdināšanas un radioaktīvās iezīmēšanas Locametz satur sterilu gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīdumu injekcijām ar aktivitāti līdz 1 369 MBq.

Pēc izšķīdināšanas gallija (⁶⁸Ga) gozetotīda šķīdums injekcijām satur arī sālskābi.

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Īrija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pilns Locametz zāļu apraksts ir pieejams zāļu iepakojumā kā atsevišķs dokuments, lai veselības aprūpes speciālistiem sniegtu papildu zinātnisku un praktisku informāciju par šī radiofarmaceutiskā līdzekļa ievadīšanu un lietošanu.

Lūdzu, skatiet zāļu aprakstu.