

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Locametz 25 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Die Durchstechflasche enthält 25 Mikrogramm Gozetotid.

Das Radionuklid ist nicht Teil des Kits.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die Durchstechflasche enthält 28,97 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

Eine Durchstechflasche mit weißem lyophilisiertem Pulver (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Locametz ist nach Radiomarkierung mit Gallium-68 angezeigt für die Detektion von Prostata-spezifischem-Membranantigen-(PSMA-)positiven Läsionen durch Positronenemissionstomographie (PET) bei Erwachsenen mit Prostatakrebs (PCa) in den folgenden klinischen Situationen:

- Primäres Staging von Patienten mit Hochrisiko-PCa vor der initialen kurativen Therapie,
- Verdacht auf ein PCa-Rezidiv bei Patienten mit steigendem Spiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum nach einer initialen kurativen Therapie,
- Identifizierung von Patienten mit einem PSMA-positiven, progradienten, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine auf PSMA abzielende Therapie angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur von geschulten medizinischen Fachkräften mit technischer Kompetenz in der Verwendung und Handhabung nuklearmedizinischer Diagnostika und nur in einer speziellen nuklearmedizinischen Einrichtung verabreicht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid beträgt 1,8-2,2 MBq/kg Körpergewicht, mit einer Mindestdosis von 111 MBq bis zu einer Höchstdosis von 259 MBq.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung/Nierenfunktionsstörung im Endstadium gibt es keine Daten zu Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung als nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Locametz in der pädiatrischen Population für die Identifizierung von PSMA-positiven Läsionen bei Prostatakrebs.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel zur Mehrfachverwendung ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss vor der Verabreichung am Patienten rekonstituiert und radioaktiv markiert werden.

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung muss die Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Lösung als langsame intravenöse Injektion verabreicht werden. Ein lokales Paravasat, das zu einer unbeabsichtigten Strahlenbelastung des Patienten sowie zu Bildgebungsartefakten führen kann, muss vermieden werden. Nach der Injektion sollte eine intravenöse Spülung mit steriler 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung erfolgen, um sicherzustellen, dass eine vollständige Dosis verabreicht wurde.

Die Gesamtradioaktivität in der Spritze muss unmittelbar vor und nach der Verabreichung an den Patienten mit einem Dosiskalibrator überprüft werden. Der Dosiskalibrator muss kalibriert sein und internationalen Standards entsprechen. Die Anweisungen zum Verdünnen der Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Lösung müssen befolgt werden (siehe Abschnitt 12).

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten sind Abschnitt 4.4 zu entnehmen.

Hinweise zur Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Bildgebung

Die PET-Bildgebung mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid erfolgt durch Scannen des gesamten Körpers, beginnend mit der Mitte des Oberschenkels bis zur Schädelbasis. Die PET-Aufnahmen sollten 50 bis 100 Minuten nach der intravenösen Gabe der Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Lösung akquiriert werden.

Um die bestmögliche Bildqualität zu erzielen, sind die Startzeit und die Dauer der Bilderfassung an die verwendeten Geräte, den Patienten und die Tumormerkmale anzupassen.

Die Durchführung einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zur Schwächungskorrektur wird empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des markierten radioaktiven Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den voraussichtlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Es sollte in jedem Fall die geringstmögliche Aktivität verabreicht werden, mit der sich die gewünschte diagnostische Information ermitteln lässt.

Derzeit gibt es keine Outcome-Daten, die Aufschluss über das weitere Management von Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung geben, wenn PSMA PET/CT für das primäre Staging verwendet wird.

Die Erfahrung in der Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-PET zur Selektion von Patienten für eine PSMA-basierte Therapie ist begrenzt auf Patienten mit progredientem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs und taxanbasiertem Chemotherapie behandelt wurden, und auf die Selektion von Patienten zur Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann nicht für andere Arten der PSMA-basierten Therapie und Patienten mit mCRPC und abweichenden Vorbehandlungen verallgemeinert werden.

Strahlenrisiko

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenbelastung eines Patienten bei, die wiederum mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert ist. Bei der Handhabung, Rekonstitution und Radiomarkierung sind sichere Verfahren zu gewährleisten, um Patienten und medizinisches Fachpersonal vor unbeabsichtigter Strahlenexposition zu schützen (siehe Abschnitte 6.6 und 12).

Auswertung der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Bilder

PET-Aufnahmen mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid sollten mittels visueller Auswertung interpretiert werden. Der Verdacht auf maligne Läsionen basiert auf der Aufnahme von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid im Vergleich zum Hintergrundgewebe.

Die Aufnahme von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid ist nicht spezifisch für Prostatakrebs, sondern kann auch in gesundem Gewebe (siehe Abschnitt 5.2), bei anderen Krebsarten und bei nicht-malignen Prozessen auftreten, was möglicherweise zu falsch positiven Ergebnissen führt. Eine moderate bis hohe physiologische Aufnahme von PSMA wurde in den Nieren, in den Tränendrüsen, in der Leber, in den Speicheldrüsen und in der Harnblasenwand beobachtet. Falsch positive Ergebnisse schließen Nierenzellkarzinome, Leberzellkarzinome, Brustkrebs, Lungenkrebs, gutartige Knochenerkrankungen (z. B. Morbus Paget), pulmonale Sarkoidose/Granulomatose, Gliome, Meningome, Paragangliome und Neurofibrome ein, sind aber nicht auf diese beschränkt. Ganglien können Lymphknoten vortäuschen.

Die diagnostische Leistung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid kann durch den PSA-Spiegel im Serum, zielgerichtete Behandlungen des Androgenrezeptors, das Krankheitsstadium und die Größe der malignen Lymphknoten beeinflusst werden (siehe Abschnitt 5.1).

PET-Aufnahmen mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid sollten nur durch Fachpersonal interpretiert werden, das in der Interpretation von PET-Aufnahmen mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid geschult wurde. Die Befunde der PET-Bildgebung mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid sollten immer im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Methoden (einschließlich Histopathologie) interpretiert und durch diese bestätigt werden, bevor eine Änderung der Behandlung des Patienten initiiert wird.

Vorbereitung des Patienten

Die Patienten sollten vor der Verabreichung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid gut hydratert sein und aufgefordert werden, unmittelbar vor und in den ersten Stunden nach der Bildaufnahme häufig zu urinieren, um die Strahlenbelastung zu verringern.

Spezielle Warnhinweise

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 28,97 mg Natrium pro Injektion, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Saurer pH-Wert und Paravasation

Der niedrige pH-Wert von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid kann nach der Verabreichung zu Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Eine versehentliche Paravasation kann aufgrund des sauren pH-Werts der Lösung zu einer lokalen Reizung führen. Paravasationen sollten entsprechend den Richtlinien der Einrichtung behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Wechselwirkungsstudien deuten nicht darauf hin, dass Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid in klinisch relevantem Maß mit anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung tritt (siehe Abschnitt 5.2). Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Locametz ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid bei Frauen vor. Mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Allerdings können alle radioaktiven Arzneimittel, so auch Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid, potenziell eine Schädigung des Fötus verursachen.

Stillzeit

Locametz ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Zu den Wirkungen von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling oder auf die Milchbildung liegen keine Daten vor. Mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid wurden keine tierexperimentellen Studien zur Laktation durchgeführt.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung wird mit der Entstehung von Krebs und einer möglichen Schädigung des Erbguts in Verbindung gebracht. Da die effektive Dosis 0,0166 mSv/MBq und die empfohlene Höchstdosis 259 MBq (4,3 mSv) beträgt, wird die Wahrscheinlichkeit des Auftretens derartiger Nebenwirkungen als gering erachtet.

Die bei Patienten unter Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid beobachteten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer, mit Ausnahme eines Ereignisses des Grads 3 in Form von Fatigue (0,1 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fatigue (1,2 %), Übelkeit (0,8 %), Obstipation (0,5 %) und Erbrechen (0,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid in einer medianen gewichtsbasierten Dosis von 1,9 MBq/kg (Spanne: 0,9 bis 3,7 MBq/kg) wurde bei 1 003 Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom beurteilt, die eine bestmögliche Standardversorgung nach Ermessen des Arztes erhielten (VISION-Studie).

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus beruht die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf folgender Konvention (CIOMS III): sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 1 Mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid beobachtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Übelkeit
	Gelegentlich	Obstipation
	Gelegentlich	Erbrechen
	Gelegentlich	Durchfall
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹
	Gelegentlich	Schüttelfrost

¹ Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen: Hämatom an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle, Jucken an der Injektionsstelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

Falls im Rahmen der Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid eine zu hohe Strahlendosis verabreicht wurde, sollte die vom Patienten aufgenommene Strahlendosis nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch Hydrierung und häufige Blasenentleerung erhöht wird. Es kann hilfreich sein, die verabreichte wirksame Strahlendosis abzuschätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiodiagnostika, andere Radiodiagnostika zur Tumorerkennung, ATC-Code: V09IX14

Wirkmechanismus

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid bindet an PSMA-exprimierende Zellen, so auch an maligne Prostatakrebszellen, die PSMA überexprimieren. Gallium-68 ist ein Radionuklid mit einer Emissionsrate, die eine PET-Bildgebung ermöglicht. Je nach Signalintensität zeigen die mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid akquirierten PET-Aufnahmen das Vorliegen des Proteins PSMA im Gewebe an.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den für diagnostische Untersuchungen verwendeten chemischen Konzentrationen besitzt Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid keinerlei pharmakodynamische Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sensitivität und Spezifität von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wurden in den beiden folgenden prospektiven Studien beurteilt:

In van Kalmthout et al, 2020, wurden bei 103 erwachsenen männlichen Patienten mit mittel- bis hochgradigen Risikofaktoren und durch Biopsie bestätigtem Prostatakrebs, für die eine erweiterte Lymphadenektomie im Beckenraum (ePLND) indiziert war, PET/CT-Aufnahmen mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid durchgeführt. Die PET/CT-Aufnahmen wurden von zwei unabhängigen verblindeten Prüfern ausgewertet, wobei ePLND der histopathologische Referenzstandard für 96 von 103 (93 %) Patienten war. Die Patienten-basierte Sensitivität, Spezifität, sowie der positive und negative Vorhersagewert (PPV beziehungsweise NPV) zur Detektion von Lymphknotenmetastasen (LNM) mittels PET/CT-Aufnahmen mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Wirksamkeitsergebnisse im primären Staging bei Patienten mit einem durch Biopsie gesicherten Prostatakarzinom

	Patienten-basiert N = 96¹
Sensitivität (95%-KI)	42 % (27; 58)
Spezifität (95%-KI)	91 % (79; 97)
positiver Vorhersagewert PPV	77 % (54; 91)
negativer Vorhersagewert NPV	68 % (56; 78)

¹ Auswertbare Population

Für die beiden unabhängigen verblindeten Gutachter lag die Übereinstimmung zwischen den Gutachtern bei $\kappa = 0,67$. Von den 67 LNM, die analysiert wurden, wurden 26 durch Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid PET/CT detektiert, was einer 38,8% Lymphknoten-basierten Sensitivität entspricht. Der mediane Durchmesser der metastatischen Ausdehnung in diesen detektierten LNM war 7 mm (Spannweite: 0,3 bis 35). Die PET-Auswertung ließ 41 LNM mit einer medianen Ausdehnung von 3,0 mm (Spannweite: 0,5 bis 35,0) unberücksichtigt.

In Fendler et al, 2019, wurden 635 erwachsene männliche Patienten mit einem histopathologisch gesicherten und biochemisch rezidivierten (BCR) Prostatakarzinom nach Prostatektomie (N = 262), Strahlentherapie (N = 169) oder beidem (N = 204) einer PET/CT-Bildgebung mit Gallium-

(⁶⁸Ga-)Gozetotid oder einer PET/MRT-Bildgebung unterzogen. BCR war definiert als Serum-PSA $\geq 0,2$ ng/ml mehr als 6 Wochen nach Prostatektomie oder als Anstieg des Serum-PSA von mindestens 2 ng/ml über dem Nadir nach einer definitiven Strahlentherapie. Die Patienten wiesen nach der Strahlentherapie einen medianen PSA-Wert von 2,1 ng/ml über dem Nadir auf (Spanne: 0,1 bis 1 154 ng/ml). Ein kombinierter Referenzstandard, bestehend aus histopathologischen Befunden, seriellen Serum-PSA-Werten und Bildgebungsbefunden (CT, MRT und/oder Knochenszintigraphie), stand für 223 von 635 Patienten (35,1 %) zur Verfügung, wohingegen für 93 Patienten (14,6 %) nur ein histopathologischer Referenzstandard vorlag. Die PET/CT-Aufnahmen wurden von drei unabhängigen Gutachtern ausgewertet, die gegenüber klinischen Informationen verblindet waren, mit Ausnahme der Art der Primärtherapie und der zuletzt gemessenen Serum-PSA-Werte.

PSMA-positive Läsionen wurden bei 475 von 635 Patienten (75 %) nachgewiesen, die Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid erhalten hatten, und die Detektionsrate stieg mit zunehmendem PSA-Wert signifikant an. Die Detektionsrate von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-PET-positiven Läsionen stieg mit zunehmenden Serum-PSA-Spiegeln an (siehe Abschnitt 4.4). Die Sensitivität und positiven Vorhersagewerte (PPV, positive predictive value) der PET/CT-Bildgebung mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Das Inter-Reader-Fleiss- κ für die PET/CT-Bildgebung mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid lag über die beurteilten Regionen hinweg (Prostatabett, pelvine Lymphknoten, extrapelvines Weichtalgewebe und Knochen) im Bereich von 0,65 (95%-KI: 0,61; 0,70) bis 0,78 (95%-KI: 0,73; 0,82).

Tabelle 3 Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit einem histopathologisch gesicherten und biochemisch rezidivierten Prostatakarzinom

	Kombinierter Referenzstandard N = 223¹	Histopathologischer Referenzstandard N = 93¹
Sensitivität per Patient (95%-KI)	NA	92 % (84; 96)
Sensitivität per Region (95%-KI)	NA	90 % (82; 95)
PPV per Patient (95%-KI)	92 % (88; 95)	84 % (75; 90)
PPV per Region (95%-KI)	92 % (88; 95)	84 % (76; 91)

¹ Auswertbare Population

Die PET/CT-Bildgebung mittels Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid wurde zur Identifizierung von erwachsenen Patienten mit progradientem PSMA-positiven mCRPC in der randomisierten, multizentrischen, unverblindeten Phase-III-Studie VISION angewendet, um die Wirksamkeit von Pluvicto plus bestmöglicher Standardversorgung gegen bestmögliche Standardversorgung allein zu untersuchen. Basierend auf der PSMA-Expression ihrer Prostatakrebsläsionen wurden insgesamt 1 003 männliche Patienten, die mit mindestens einem Inhibitor des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs und 1 oder 2 vorhergehenden taxanbasierten Chemotherapie-Schemata behandelt worden waren, ausgewählt. Die Patienten erhielten eine PET/CT-Bildgebung mittels Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid, um die PSMA-Expression der Läsionen gemäß definierter zentraler Auslesekriterien zu ermitteln. Ein verbessertes Gesamtüberleben sowie radiographisches progressionsfreies Überleben wurde aus dem PSMA-gerichteten Therapiearm berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Locametz eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Visualisierung von PSMA bei Prostatakrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid zeigt ein biexponentielles Verhalten im Blut mit einer biologischen Halbwertszeit von 6,5 Minuten für die schnelle Komponente und einer terminalen Halbwertszeit von 4,4 Stunden für die langsamere Komponente. Auf Grundlage von *In-vitro*-Daten wird Gozetotid überwiegend im Plasma verteilt; der mittlere Blut/Plasma-Quotient beträgt 0,71. Gozetotid wird zu 33 % an menschliche Plasmaproteine gebunden.

Aufnahme in Organe

Die höchste absorbierte Strahlendosis aus Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wurde in Nieren, Tränendrüsen, Speicheldrüsen, Harnblasenwand und Leber gemessen.

Die geschätzten absorbierten Strahlendosen in diesen Organen belaufen sich bei einer verabreichten Aktivität von 259 MBq auf 62,1 mGy (Nieren), 28,5 mGy (Tränendrüsen), 23,1 mGy (Speicheldrüsen), 14,8 mGy (Harnblasenwand) und 13,7 mGy (Leber).

Biotransformation

Auf Grundlage von *In-vitro*-Daten durchläuft Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid einen nur geringfügigen hepatischen und renalen Metabolismus.

Elimination

Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wird überwiegend renal eliminiert. Ungefähr 14 % der verabreichten Dosis von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid werden 2 Stunden nach der Injektion über den Urin ausgeschieden.

Halbwertszeit

Auf Grundlage der biologischen und terminalen Halbwertszeit von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid von 4,4 Stunden und der physikalischen Halbwertszeit von Gallium-68 von 68 Minuten beläuft sich die resultierende effektive Halbwertszeit von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid auf 54 Minuten.

In-vitro-Untersuchungen des Wechselwirkungspotenzial

CYP450-Enzyme

Gozetotid ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-(CYP450-)Enzymen. Es ist nicht damit zu rechnen, dass Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid mit CYP450-Substraten, -Inhibitoren oder -Induktoren in Wechselwirkung tritt.

Transporter

Gozetotid ist weder ein Substrat von BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 oder OCT2, noch ein Inhibitor von BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 oder OCT2. Es ist nicht damit zu rechnen, dass Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid mit Substraten dieser Transporter in Wechselwirkung tritt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der klinischen Studie VISION waren 752 der 1 003 Patienten (75 %) 65 Jahre und älter. Insgesamt waren bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten festzustellen.

Nierenfunktionsstörung/Leberfunktionsstörung

Es wird als unwahrscheinlich angesehen, dass die Pharmakokinetik und Bioverteilung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid durch eine Nieren-/Leberfunktionsstörung in klinisch relevantem Maß beeinflusst wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Gozetotid wurde in Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei Gabe einer Einzeldosis beurteilt. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und zur Toxizität bei Gabe einer Einzeldosis lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Karzinogenität und Mutagenität

Mit Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid wurden keine Studien zur Mutagenität und Karzinogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gentisinsäure

Natriumacetat-Trihydrat

Natriumchlorid

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 und 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 1 Jahr.

Nach der Rekonstitution und der Radiomarkierung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch über 6 Stunden bei 30 °C gezeigt (siehe Abschnitt 6.4). Aufrecht stehend lagern.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden, außer die Methoden zum Öffnen, Rekonstituieren, Radiomarkieren oder Verdünnen schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Sofern nicht sofort angewendet, ist der Anwender für die Zeitdauer und Bedingungen der Lagerung nach Herstellung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der Rekonstitution unter 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Locametz wird als Kit für die Herstellung des radioaktiven Arzneimittels Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung zur Mehrfachverwendung bereitgestellt (siehe Abschnitte 2 und 3). Locametz enthält eine Durchstechflasche zu 10 ml aus Typ-I-Plus-Glas, verschlossen mit einem Gummistopfen und versiegelt mit einer Flip-off Schutzkappe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, ihr Transport und ihre Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor Strahlung und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Der Inhalt der Durchstechflasche ist nur für die Herstellung der Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung bestimmt und darf ohne die vorherigen Zubereitungsschritte dem Patienten nicht direkt verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 12).

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Vor der Rekonstitution ist der Inhalt von Locametz nicht radioaktiv. Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung muss eine effektive Abschirmung der Strahlung der Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung aufrechterhalten werden (siehe Abschnitt 3).

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung enthält Locametz eine sterile Injektionslösung mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid mit einer Aktivität von bis zu 1 369 MBq. Die Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung enthält außerdem Salzsäure, die aus der Gallium-68-Chloridlösung stammt.

Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung ist eine sterile, klare, farblose Lösung zur intravenösen Verabreichung frei von ungelösten Bestandteilen. Ihr pH-Wert liegt zwischen 3,2 und 6,5.

Bei der Entnahme und Verabreichung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. Eine effektive Abschirmung der Strahlung ist zwingend erforderlich.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit der Durchstechflasche beeinträchtigt wird, darf es nicht verwendet werden.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1692/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09. Dezember 2022

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Gallium-68 wird mithilfe eines Germanium-68/Gallium-68-($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -)Generators hergestellt und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 68 Minuten zu stabilem Zink-68. Gallium-68 zerfällt wie folgt:

- zu 89 % durch Positronenemission mit einer durchschnittlichen Energie von 836 keV, gefolgt von Gammastrahlung (Annihilationsphotonen) von 511 keV (178 %).
- zu 10 % durch orbitalen Elektroneneinfang (Röntgen- oder Auger-Emissionen) und
- zu 3 % durch 13 Gamma-Übergänge aus 5 angeregten Niveaus.

Die effektive Strahlendosis von Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid beträgt 0,022 mSv/MBq, woraus sich bei einer verabreichten maximalen Aktivität von 259 MBq eine effektive Strahlendosis von ungefähr 5,70 mSv ergibt.

Die medianen absorbierten Strahlendosen von Organen und Geweben inklusive der beobachteten Spannweiten bei erwachsenen Patienten (N = 6) nach intravenöser Injektion von Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid wurden von Sandgren et al, 2019, unter Verwendung von ICRP/ICRU Voxel Phantom mit der Software IDAC-Dose 2.1, berechnet. Die medianen absorbierten Strahlendosen von Gallium-(^{68}Ga -)Gozetotid sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Geschätzte mediane absorbierte Strahlendosis von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid

Organ	Absorbierte Strahlendosis (mGy/MBq) ¹	
	Median (mGy/MBq)	Spannweite (mGy/MBq)
Nebennieren	0,048	0,0405 – 0,0548
Gehirn	0,008	0,0065 – 0,0079
Brust	0,008	0,0077 – 0,0087
Innere Knochenhaut (Knochenoberfläche)*	0,011	0,0095 – 0,0110
Augenlinsen*	0,0051	0,0047 – 0,0054
Gallenblasenwand	0,027	0,0212 – 0,0343
Herzwand	0,026	0,0236 – 0,0317
Nieren*	0,240	0,2000 – 0,2800
Trändendrüsen*	0,110	0,0430 – 0,2000
Linke Kolonwand**	0,014	0,0120 – 0,0140
Leber*	0,053	0,0380 – 0,0710
Lunge*	0,016	0,0130 – 0,0170
Muskel	0,0083	0,0073 – 0,0086
Ösophagus*	0,014	0,0110 – 0,0150
Pankreas	0,019	0,0173 – 0,0209
Rektosigmoidale Kolonwand	0,013	0,0108 – 0,0149
Rotes Knochenmark (aktiv)*	0,015	0,0140 – 0,0150
Rechte Kolonwand**	0,014	0,0120 – 0,0140
Speicheldrüsen*	0,089	0,0740 – 0,1500
Haut*	0,007	0,0059 – 0,0069
Dünndarmwand	0,014	0,0129 – 0,0149
Milz*	0,046	0,0300 – 0,1000
Magenwand*	0,015	0,0150 – 0,0170
Hoden*	0,009	0,0074 – 0,0089
Thymus	0,0081	0,0072 – 0,0085
Schilddrüse*	0,010	0,0090 – 0,0100
Harnblasenwand*	0,057	0,0280 – 0,0840
Effektive Dosis (mSv/MBq)²	0,022	0,0204 – 0,0242

* wie berichtet von Sandgren et al, 2019; alle weiteren Organ-Angaben wurden basierend auf den über die Zeit integrierten Aktivitätskoeffizienten der Quellangaben in dieser Veröffentlichung abgeschätzt

** berichtet in Sandgren als Einzelwert mit der Bezeichnung "Kolon"

¹ Dosiskalkulation mittels Software IDAC-Dose 2.1.

² abgeleitet gemäß ICRP Publikation 103

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Methode der Zubereitung

Schritt 1: Rekonstitution und Radiomarkierung

Locametz ermöglicht die direkte Zubereitung der Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung mit dem Eluat aus einem der folgenden Generatoren (spezifische Hinweise für die Verwendung der jeweiligen Generatoren siehe unten):

- GalliaPharm Germanium-68/Gallium-68-(⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-)Generator von Eckert & Ziegler
- Galli Ad Germanium-68/Gallium-68-(⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-)Generator von IRE ELiT

Die Gebrauchsanweisung des Herstellers des ⁶⁸Germanium/⁶⁸Gallium-Generators ist ebenfalls zu beachten.

Die Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung muss unter folgenden aseptischen Bedingungen zubereitet werden:

- a. Lösen Sie die Schutzkappe der Locametz-Durchstechflasche und wischen Sie das Septum mit einem geeigneten Antiseptikum ab; lassen Sie dann das Septum trocknen.
- b. Durchstechen Sie das Septum der Locametz-Durchstechflasche mit einer sterilen Nadel, die an einen sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter angeschlossen ist, um den atmosphärischen Druck innerhalb der Durchstechflasche während der Rekonstitution aufrechtzuerhalten. Stellen Sie die Locametz-Durchstechflasche in ein Behältnis mit Bleiabschirmung.

Befolgen Sie die generatorspezifische Vorgehensweise für die Rekonstitution und Radiomarkierung wie in Tabelle 5 und in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt. Fahren Sie dann mit Schritt 2 fort.

Tabelle 5 Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator GalliaPharm von Eckert & Ziegler und dem Generator Galli Ad von IRE ELiT

Verwendung des Generators GalliaPharm von Eckert & Ziegler	Verwendung des Generators Galli Ad von IRE ELiT
<ul style="list-style-type: none"> • Verbinden Sie das männliche Luer-Lock der Auslassleitung des Generators mit einer sterilen Elutionsnadel (Größe 21 G-23 G). • Verbinden Sie die Locametz-Durchstechflasche direkt mit der Auslassleitung des Generators, indem Sie die Elutionsnadel durch das Gummiseptum stechen. • Eluieren Sie direkt aus dem Generator in die Locametz-Durchstechflasche. <p>Die Elution kann entweder manuell oder mit einer Pumpe entsprechend der Gebrauchsanweisung des Herstellers erfolgen.</p>	<p>Um die Elution zu starten, schließen Sie die Locametz-Durchstechflasche über die Ventilnadel mit dem sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter mit einer sterilen Nadel (Größe 21 G-23 G) an eine vakuumierte Durchstechflasche (25 ml Mindestvolumen) oder eine Pumpe an.</p>
<p>Rekonstituieren Sie das lyophilisierte Pulver mit 5 ml Eluat.</p> <p>Nach Abschluss der Elution trennen Sie die Locametz-Durchstechflasche vom Generator, indem Sie die Elutionsnadel und die Ventilnadel mit dem sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter aus dem Gummiseptum ziehen. Drehen Sie dann die Locametz-Durchstechflasche einmal um und stellen Sie sie senkrecht ab.</p>	<p>Rekonstituieren Sie das lyophilisierte Pulver mit 1,1 ml Eluat.</p> <p>Nach Abschluss der Elution ziehen Sie zuerst die sterile Nadel aus der vakuumierten Durchstechflasche oder trennen Sie die Vakuumpumpe ab, um in der Locametz-Durchstechflasche atmosphärischen Druck aufzubauen. Trennen Sie dann die Locametz-Durchstechflasche vom Generator, indem Sie sowohl die Elutionsnadel als auch die Ventilnadel mit dem sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter aus dem Gummiseptum ziehen.</p>

Abbildung 1 Vorgehensweise für die Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator GalliaPharm von Eckert & Ziegler

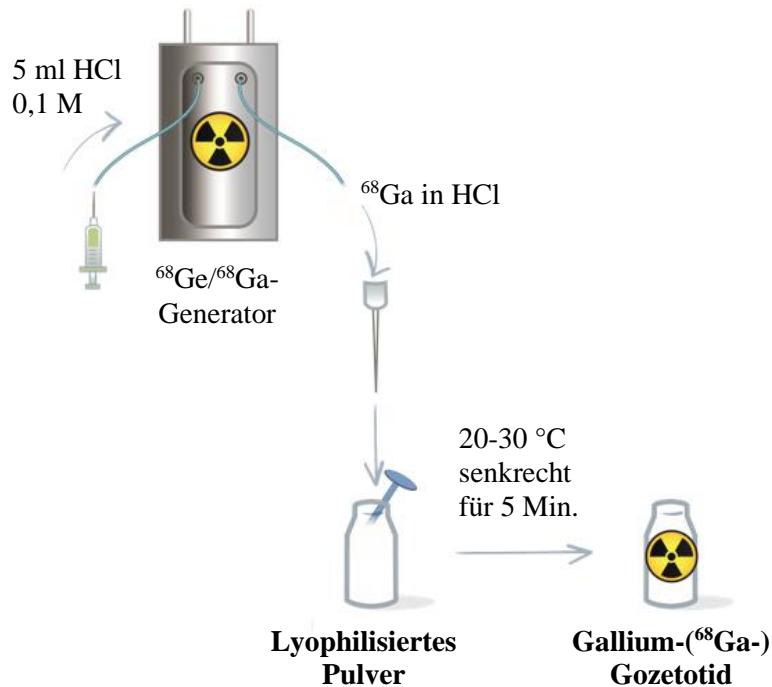
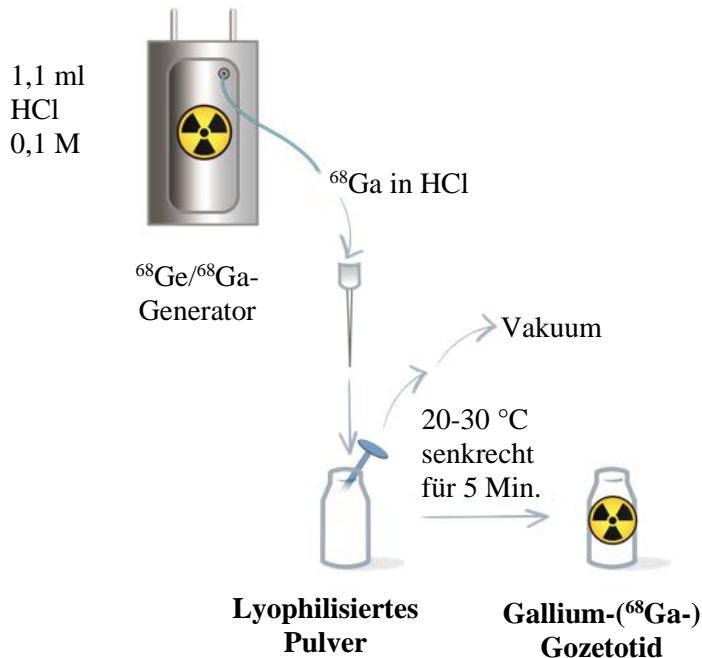


Abbildung 2 Vorgehensweise für die Rekonstitution und Radiomarkierung mit dem Generator Galli Ad von IRE ELiT



Schritt 2: Inkubation

- Die Locametz-Durchstechflasche in senkrechter Position bei Raumtemperatur (20 bis 30 °C) über mindestens 5 Minuten inkubieren, ohne zu schütteln oder zu rühren.
- Messen Sie nach 5 Minuten die Gesamtradioaktivität in der Durchstechflasche mit der Gallium-(^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit einem Dosiskalibrator und notieren Sie das Ergebnis.
- Führen Sie Qualitätskontrollen entsprechend den empfohlenen Methoden durch, um die Einhaltung der Spezifikationen zu überprüfen (siehe Schritt 3).
- Lagern Sie die Locametz-Durchstechflasche mit der Gallium-(^{68}Ga)-Gozetotid-Injektionslösung bis zur Anwendung senkrecht in einem Behältnis mit Bleiabschirmung bei unter 30 °C.

- e. Nach Zugabe von Gallium-68-Chlorid zur Locametz-Durchstechflasche muss die Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

Schritt 3: Spezifikationen und Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrollen in Tabelle 6 sind zum Schutz vor Strahlung hinter einer Bleiglas-Abschirmung durchzuführen.

Tabelle 6 Spezifikationen für die Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung

Test	Freigabekriterien	Methode
Aussehen	Klar, farblos, ohne ungelöstes Material	Sichtprüfung
pH-Wert	3,2 bis 6,5	pH-Indikatorstreifen
Markierungseffizienz	Nicht-komplexiertes Gallium-68 ≤ 3 %	Dünnschichtchromatographie (ITLC, Details siehe unten)

Führen Sie zur Bestimmung der Markierungseffizienz der Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung eine Dünnschichtchromatographie (ITLC) durch.

Verwenden Sie hierfür ITLC-SG-Streifen und Ammoniumacetat 1M: Methanol (1:1 V/V) als mobile Phase.

ITLC-Methode

- Den ITLC-SG-Streifen bis zu einem Abstand von 6 cm vom Startpunkt aus (d. h. bis 7 cm vom unteren Rand des ITLC-Streifens aus) entwickeln lassen.
- Scannen Sie den ITLC-SG-Streifen mit einem radiometrischen ITLC-Scanner.
- Berechnen Sie die Markierungseffizienz durch Integration der Peaks auf dem Chromatogramm. Das rekonstituierte und radiomarkierte Produkt darf nicht verwendet werden, wenn der Prozentanteil (%) des nicht-komplexierten Gallium-68 höher als 3 % liegt.

Die Vorgaben für den Retentionsfaktor (Rf) lauten wie folgt:

- Nicht-komplexiertes Gallium-68, Rf = 0 bis 0,2;
- Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid, Rf = 0,8 bis 1

Schritt 4: Verabreichung

- Bei der Entnahme und Verabreichung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen und Vorkehrungen zum Strahlenschutz zu treffen (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).
- Vor der Anwendung ist die zubereitete Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung zum Schutz vor Strahlung hinter einer Bleiglas-Abschirmung einer Sichtprüfung zu unterziehen. Es dürfen nur klare, farblose Lösungen, die frei von ungelösten Bestandteilen sind, verwendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).
- Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung kann die Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit Wasser für Injektionszwecke oder mit Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) bis zu einem finalen Volumen von 10 ml verdünnt werden. Für den Galli Ad Generator von IRE ELiT muss auf ein Mindestvolumen von 4 ml verdünnt werden, um die Osmolalität zu reduzieren.
- Vor der Verabreichung ist die zubereitete Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Injektionslösung mit einer Einzeldosis-Spritze mit steriler Nadel (Größe 21 G-23 G) und Schutzabschirmung aseptisch zu entnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6).
- Die Gesamtradioaktivität in der Spritze muss unmittelbar vor und nach der Verabreichung von Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid an den Patienten mit einem Dosiskalibrator überprüft werden. Der Dosiskalibrator muss kalibriert sein und internationalen Standards entsprechen (siehe Abschnitt 4.2).

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND
DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Locametz 25 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel
Gozetotid

2. WIRKSTOFF(E)

Die Durchstechflasche enthält 25 Mikrogramm Gozetotid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Gentisinsäure, Natriumacetat-Trihydrat. Weitere Informationen, siehe
Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Kit für ein radioaktives Arzneimittel

1 Durchstechflasche.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Mehrfachverwendung.

Zur Rekonstitution und Radiomarkierung mit Gallium-68-Chloridlösung aus einem
⁶⁸Germanium/⁶⁸Gallium-Generator.

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Radiomarkierung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Arzneimittel nach der Rekonstitution radioaktiv.

8. VERFALLDATUM

verw. bis

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung aufrecht unter 30 °C lagern und innerhalb von
6 Stunden verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Vor der Rekonstitution unter 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1692/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE MIT PULVER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Locametz 25 µg Kit für ein radioaktives Arzneimittel
Gozetotid
Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Radiomarkierung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Rekonstitution und Radiomarkierung mit Gallium-68-Chloridlösung aus einem
⁶⁸Germanium/⁶⁸Gallium-Generator.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

25 µg

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

NACH DER RADIOMARKIERUNG ANZUBRINGENDES ETIKETT FÜR ABSCHIRMUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Locametz 25 Mikrogramm
Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP____ Uhrzeit/Datum

Nach der Radiomarkierung innerhalb von 6 Stunden verwenden.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Gesamtaktivität: _____ MBq

Gesamtvolumen: _____ ml

Zeitpunkt der Kalibrierung: _____ Uhrzeit/Datum

6. WEITERE ANGABEN

Senkrecht und unter 30 °C lagern.

Radioaktives Bildgebungsmittel



B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Locametz 25 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel Gozetotid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwachen wird.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Locametz und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Locametz beachten?
3. Wie wird Locametz angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Locametz aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Locametz und wofür wird es angewendet?

Was Locametz ist

Dieses Arzneimittel ist ein radiopharmazeutisches Produkt ausschließlich für diagnostische Zwecke.

Locametz enthält eine Substanz mit dem Namen Gozetotid. Vor der Anwendung wird Gozetotid (das Pulver in der Durchstechflasche) mit radioaktivem Gallium-68 gekoppelt, um eine Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid-Lösung herzustellen (dieses Verfahren wird als radioaktive Markierung bezeichnet).

Wofür Locametz angewendet wird

Locametz wird nach radioaktiver Markierung mit Gallium-68 für ein medizinisches Bildgebungsverfahren verwendet, das Positronenemissionstomographie (PET) genannt wird. Dies dient dazu, bei Erwachsenen mit Prostatakrebs bestimmte Arten von Krebszellen aufzufinden, die ein bestimmtes Eiweiß (Protein) mit der Bezeichnung Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA) tragen. Dies erfolgt:

- um herauszufinden, ob sich Prostatakrebs vor der Erstbehandlung mit Heilungsabsicht (z. B. Therapie zur operativen Entfernung der Prostata, Strahlentherapie) auf Lymphknoten und andere Gewebe außerhalb der Prostata ausgebreitet hat
- um Krebszellen zu finden, sobald ein Wiederauftreten von Prostatakrebs nach einer Erstbehandlung mit Heilungsabsicht vermutet wird
- um herauszufinden, ob Patienten mit fortschreitendem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakrebs für eine spezielle Behandlung in Frage kommen, die zielgerichtete PSMA-Therapie genannt wird

Wie Locametz wirkt

Wenn Gallium-(⁶⁸Ga)-Gozetotid dem Patienten verabreicht wird, bindet es an die Krebszellen, die PSMA auf ihrer Oberfläche tragen, und macht sie so während einer PET sichtbar für Ihren Facharzt

für Nuklearmedizin. Das gibt Ihrem Arzt und dem Facharzt für Nuklearmedizin wertvolle Informationen über Ihre Erkrankung.

Die Anwendung von Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid ist mit einer geringfügigen Strahlenbelastung verbunden. Ihr Arzt und der Facharzt für Nuklearmedizin sind der Auffassung, dass der klinische Nutzen, den Sie aus dem Verfahren mit dem radioaktiven Arzneimittel ziehen, das mit der Strahlung verbundene Risiko überwiegt.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von Locametz haben oder wissen möchten, warum es Ihnen verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Locametz beachten?

Locametz darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Gozetotid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Facharzt für Nuklearmedizin, bevor Locametz bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie an einer anderen Krebsart leiden, da dies die Auswertung der Bildaufnahme beeinflussen könnte.

Die Anwendung von Locametz ist mit einer geringfügigen Strahlenbelastung verbunden. Eine wiederholte Strahlenbelastung kann zu einem erhöhten Krebsrisiko beitragen. Ihr Facharzt für Nuklearmedizin wird Ihnen die erforderlichen Strahlenschutzmaßnahmen erklären (siehe Abschnitt 3).

Vor der Verabreichung von Locametz sollten Sie

- reichlich Wasser trinken, um hydriert zu bleiben und um unmittelbar vor der PET-Untersuchung und so oft wie möglich in den ersten Stunden nach der Verabreichung zu urinieren.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine Daten vorliegen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Locametz ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt. Alle radioaktiven Arzneimittel, so auch Locametz, können ein ungeborenes Kind schädigen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Locametz einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Locametz enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 28,97 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Injektion. Dies entspricht 1,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird Locametz angewendet?

Für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung radioaktiver Arzneimittel gelten strenge Bestimmungen. Locametz wird ausschließlich in speziellen kontrollierten Bereichen angewendet. Dieses radioaktive Arzneimittel wird nur von Personen gehabt und bei Ihnen angewendet, die im sicheren Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln geschult und qualifiziert sind. Diese Personen werden besonders sorgsam auf die sichere Anwendung dieses radioaktiven Arzneimittels achten und Sie über ihre Vorgehensweise informieren.

Der Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht, wird entscheiden, welche Menge von Locametz in Ihrem Fall angewendet wird. Dies wird die kleinstmögliche Menge sein, die notwendig ist, um die gewünschten Informationen zu erhalten.

Die üblicherweise für einen Erwachsenen empfohlene Menge beträgt 1,8 bis 2,2 MBq/kg Körpergewicht (Megabecquerel, ist die zur Angabe der Radioaktivität verwendete Einheit), dies entspricht einer Menge von mindestens 111 MBq bis zu höchstens 259 MBq.

Verabreichung von Locametz und Ablauf des Verfahrens

Locametz wird nach der Zubereitung (Rekonstitution) und radioaktiven Markierung als langsame Injektion in eine Vene verabreicht. Ihre PET-Untersuchung beginnt 50 bis 100 Minuten, nachdem Sie Locametz erhalten haben.

Dauer des Verfahrens

Ihr Facharzt für Nuklearmedizin wird Ihnen mitteilen, wie lange das Verfahren üblicherweise dauert.

Nach der Verabreichung von Locametz sollten Sie

- weiterhin viel Wasser trinken, um hydriert zu bleiben, und so oft wie möglich urinieren, damit das radioaktive Arzneimittel aus dem Körper ausgeschieden wird.

Der Facharzt für Nuklearmedizin wird Sie darüber informieren, ob Sie nach Erhalt dieses Arzneimittels weitere besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten müssen. Wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin.

Wenn Sie eine größere Menge von Locametz erhalten haben, als Sie sollten

Eine Überdosierung von Locametz ist unwahrscheinlich, da Sie nur eine einzige Dosis von Locametz erhalten. Diese wird von dem Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht, genau kontrolliert. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, erhalten Sie die geeignete Behandlung. Sie werden gebeten, reichlich zu trinken und häufig zu urinieren, damit das radioaktive Arzneimittel aus dem Körper ausgeschieden wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Locametz haben, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen werden nachfolgend aufgelistet. Wenn diese Nebenwirkungen schwer werden, informieren Sie bitte Ihren Facharzt für Nuklearmedizin.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Müdigkeit (Fatigue)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Verstopfung
- Erbrechen
- Durchfall
- Mundtrockenheit
- Reaktionen an der Stelle, an der die Injektion verabreicht wurde, wie Bluterguss, Juckreiz oder Wärme (Reaktionen an der Injektionsstelle)
- Schüttelfrost

Dieses radioaktive Arzneimittel gibt geringe Mengen ionisierender Strahlung ab, wobei das Risiko von Krebs und Erbgutveränderungen sehr gering ist.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Facharzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über ~~das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen~~ anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Locametz aufzubewahren?

Sie müssen dieses Arzneimittel nicht aufbewahren. Dieses Arzneimittel wird unter der Verantwortung eines Spezialisten in geeigneten Räumlichkeiten gelagert. Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Substanzen.

Die folgenden Informationen sind für spezialisiertes Fachpersonal bestimmt:

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Etikett nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Vor der Rekonstitution unter 25 °C lagern.
- Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung senkrecht und unter 30 °C lagern. Innerhalb von 6 Stunden verwenden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Locametz enthält

- Der Wirkstoff ist Gozetotid. Eine Durchstechflasche enthält 25 Mikrogramm Gozetotid. Die sonstigen Bestandteile sind: Gentisinsäure, Natriumacetat-Trihydrat und Natriumchlorid (siehe „Locametz enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

Wie Locametz aussieht und Inhalt der Packung

Locametz ist ein Kit für ein radioaktives Arzneimittel zur Mehrfachverwendung, bestehend aus einer Durchstechflasche mit weißem gefriergetrocknetem Pulver (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung).

Gallium-68 ist nicht Teil des Kits.

Nach der Rekonstitution und Radiomarkierung enthält Locametz eine sterile Injektionslösung mit Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid mit einer Aktivität von bis zu 1 369 MBq.

Nach der Rekonstitution enthält die Gallium-(⁶⁸Ga-)Gozetotid-Injektionslösung außerdem Salzsäure.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

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

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

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

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

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

Κύπρος

BΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die vollständige Fachinformation für Locametz wird als separates Dokument der Arzneimittelverpackung beigelegt, mit dem Ziel, dem medizinischen Fachpersonal weitere zusätzliche wissenschaftliche und praktische Informationen zur Gabe und Verwendung dieses radioaktiven Arzneimittels zur Verfügung zu stellen.

Bitte beachten Sie die Fachinformation.