

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Locametz 25 mikrogrammaa valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektioipullo sisältää 25 mikrogrammaa gotsetotidia.

Radionuklidi ei kuulu valmisteyhdistelmään.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Injektioipullo sisältää 28,97 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten.

Yksi injektioipullo valkoista kylmäkuivattua jauhetta (injektiokuiva-aine, liuosta varten).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Locametz on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Gallium-68:lla radioaktiivisesti leimattu Locametz on tarkoitettu PSMA (prostataspesifinen membraaniantigeeni) -positiivisten muutosten havaitsemiseen positroniemissiotomografialla (PET-kuvaus) eturauhassyöpää sairastavilla aikuisilla seuraavissa tilanteissa:

- ennen primaaria kuratiivista hoitoa tehtävä ensimmäinen levinneisyysmääritys potilailla, joilla on korkean riskin eturauhassyöpä.
- epäily eturauhassyövän uusiutumisesta primaarin kuratiivisen hoidon jälkeen potilailla, joiden seerumin PSA-pitoisuus (prostataspesifinen antigeeni) on suurentunut.
- PSMA-täsmähoitoa saamaan soveltuvien PSMA-positiivista etenevää etäpesäkkeistä kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden tunnistaminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tätä lääkevalmistetta saavat antaa vain koulutetut terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on teknistä osaamista isotooppilääketieteellisten diagnostisten aineiden käytöstä ja käsittelystä. Valmistetta saa antaa vain erityisessä isotooppilääketieteellisessä yksikössä.

Annostus

Suosittelu annos gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia on 1,8–2,2 MBq/kg. Vähimmäisannos on 111 MBq ja enimmäisannos 259 MBq.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Ei ole olemassa tietoja gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin käytöstä keskivaikeaa tai vaikeaa/loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Locametz-valmistetta pediatrisille potilaille eturauhassyövän PSMA-positiivisten muutosten tunnistamiseen.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste annetaan laskimoon ja se on tarkoitettu moniannoskäyttöön. Se on saatettava käyttökuntoon ja leimattava radioaktiivisesti ennen antoa potilaalle.

Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidiliuos annetaan hitaana injektiona laskimoon. Paikallista ekstravasaatiota on vältettävä, sillä se aiheuttaa tahatonta säteilyaltistusta potilaalle ja kuvantamisartefakteja. Koko annoksen saamisen varmistamiseksi on injektion jälkeen toteutettava huuhtelu antamalla steriiliä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta laskimoon.

Ruiskussa oleva kokonaisradioaktiivisuus on tarkistettava annoskalibraattorilla juuri ennen valmisteen antoa potilaalle ja heti sen jälkeen. Annoskalibraattorin on oltava kalibroitu ja kansainvälisten standardien mukainen. Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidiliuoksen laimentamiseen annettuja ohjeita on noudatettava (ks. kohta 12).

Potilaan valmistelu, ks. kohta 4.4.

Ks. kohdasta 12 ohjeet valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja radioaktiivisesta leimaamisesta ennen lääkkeen antoa.

Kuvantaminen

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidilla toteutettavassa PET-kuvauksessa on kuvattava koko keho reiden puolivälistä kallonpohjaan asti. PET-kuvat on otettava 50–100 minuutin kuluessa gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidiliuoksen antamisesta laskimoon.

Jotta kuvien laatu olisi mahdollisimman hyvä, kuvantamisen aloitusaika ja kesto on säädettävä käytettävien välineiden, potilaan ja kasvaimen ominaisuuksien mukaan.

Tietokonetomografian tai magneettikuvauksen käyttöä vaimennuskorjaukseen suositellaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai radioaktiivisesti leimatun valmisteen mille tahansa aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yksilöllinen hyöty-riskiarvio

Kunkin potilaan kohdalla säteilyaltistus on oltava perusteltavissa todennäköisellä hyödyllä. Annettavan aktiivisuuden on oltava aina niin vähäistä kuin kohtuullisesti on mahdollista tarvittavien diagnostisten tietojen saamiseksi.

Tällä hetkellä ei ole hoitotulostietoja ohjaamaan jatkohoitotoimia niille korkean riskin eturauhassyöpää sairastaville potilaille, joiden ensimmäiseen levinneisyysmääritykseen on käytetty PSMA-PET/TT-kuvantamista.

Kokemukset gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET-kuvantamisen käytöstä PSMA-täsmähoitoa saamaan soveltuvien potilaiden tunnistamiseen rajoittuvat vain niihin etenevää etäpesäkkeistä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastaviin potilaisiin, joita on aiemmin hoidettu androgeenireseptorireitin estäjällä ja taksaanipohjaisella solunsalpaajalla ja vain lutetium(¹⁷⁷Lu)vipivotiditetraksetaanihoitoa saamaan soveltuvien potilaiden tunnistamiseen. Hyöty-riskisuhdetta ei voi yleistää muun tyyppisiin PSMA-täsmähoitoihin eikä niihin etenevää etäpesäkkeistä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastaviin potilaisiin, jotka ovat saaneet aiemmin jotain muuta kuin yllä mainittuja hoitoja.

Säteilyriski

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi vaikuttaa osaltaan potilaan pitkän aikavälin kumulatiiviseen kokonaissäteilyaltistukseen, joka on yhteydessä suurentuneeseen syöpäriskiin. Valmisteen käsittelyn, käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen on oltava turvallista, jotta potilaita ja terveydenhuoltohenkilöstöä voidaan suojata tahattomalta säteilyaltistukselta (ks. kohdat 6.6 ja 12).

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidikuvien tulkinta

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin avulla otetut PET-kuvat on arvioitava visuaalisesti. Epäily pahanlaatuisista leesioista perustuu gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin oton vertaamiseen taustakudokseen.

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi ei kerry vain eturauhassyövän muutoksiin, vaan voi kertyä myös normaaliin kudokseen (ks. kohta 5.2), muihin syöpämuutoksiin ja ei-pahanlaatuisiin muutoksiin, mikä voi aiheuttaa virheellisiä positiivisia löydöksiä. Munuaisissa, kyynelrauhasissa, maksassa, sylkirauhassissa ja virtsarakon seinämässä esiintyy kohtalaista tai runsasta fysiologista PSMA:n ottoa. Virheellisiä positiivisia löydöksiä voivat olla esimerkiksi munuaisen adenokarsinooma, maksasolusyöpä, rintasyöpä, keuhkosityöpä, hyvänlaatuiset luusairaudet (esim. Pagetin tauti), keuhkosarkoidoosi/-granulomatoosi, glioomat, meningioomat, paraganglioomat ja neurofibroomat. Gangliot voivat muistuttaa imusolmukkeita.

Seerumin PSA-pitoisuus, androgeenireseptoriin kohdistuvat hoidot, taudin levinneisyys ja pahanlaatuisten imusolmukkeiden koko voivat vaikuttaa gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin diagnostiseen suorituskyykyyn (ks. kohta 5.1).

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin avulla otettuja PET-kuvia voi tulkita ainoastaan gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET-kuvien tulkintaan koulutettu arvioitsija. Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET-kuvien löydösten tulkinnassa ja varmistamisessa on aina käytettävä myös muita diagnostisia menetelmiä (mukaan lukien histopatologiset menetelmät) ennen potilaan hoitosuunnitelman muuttamista.

Potilaan valmistelu

Potilaiden on oltava hyvin nesteytettyjä ennen gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin antoa, ja heitä on ohjeistettava virtsaamaan juuri ennen kuvantamista ja tiheään sen jälkeisinä ensimmäisinä tunteina säteilyaltistuksen pienentämiseksi.

Erityisvaroitukset

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 28,97 mg natriumia per injektio, joka vastaa 1,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Hapan pH-arvo ja ekstravasaatio

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin alhainen pH-arvo voi aiheuttaa injektiokohdan reaktioita annon jälkeen. Tahaton ekstravasaatio voi aiheuttaa paikallista ärsytystä liuoksen happaman pH:n vuoksi. Ekstravasaatiotapaukset on hoidettava paikallisten ohjeiden mukaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -yhteisvaikutustutkimusten perusteella gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidilla ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Locametz ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille. Ei ole olemassa tietoja gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin käytöstä naisille. Eläimillä ei ole tehty gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia koskevia lisääntymistoksisuustutkimuksia. Kaikki radiofarmaseuttiset valmisteet, myös gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi, saattavat kuitenkin vahingoittaa sikiötä.

Imetys

Locametz ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille. Ei ole olemassa tietoja gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin vaikutuksista imettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen tai maidoneritykseen. Eläimillä ei ole tehty gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia koskevia imetystutkimuksia.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoja gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän kehittymiseen ja voi aiheuttaa perinnöllisiä poikkeavuuksia. Koska efektiivinen annos on 0,0166 mSv/MBq ja suositeltu enimmäisannos 259 MBq (4,3 mSv), tällaisten haittavaikutusten esiintyminen on melko epätodennäköistä.

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia saaneilla esiintyi lieviä tai keskivaikeita haittavaikutuksia, poikkeuksena asteen 3 uupumustapahtuma (0,1 %).

Yleisimmät haittavaikutukset ovat uupumus (1,2 %), pahoinvointi (0,8 %), ummetus (0,5 %) ja oksentelu (0,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin turvallisuusprofiilia arvioitiin 1 003:lla etäpesäkkeistä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavalla potilaalla, joiden saamien annosten mediaani oli 1,9 MBq/kg (vaihteluväli 0,9–3,7 MBq/kg). Potilaat saivat lääkärin harkinnan mukaan parasta standardihoitoa (VISION-tutkimus).

Haittavaikutukset (taulukko 1) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmästä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset esitetään vakavimmasta alkaen. Lisäksi kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan jaotteluun (CIOMS III): hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000).

Taulukko 1 Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia saaneilla havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokka	Haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi
	Melko harvinainen	Ummetus
	Melko harvinainen	Oksentelu
	Melko harvinainen	Ripuli
	Melko harvinainen	Suun kuivuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus
	Melko harvinainen	Injektiokohdan reaktiot ¹
	Melko harvinainen	Vilunväristykset
¹ Injektiokohdan reaktioita ovat injektiokohdan hematooma, injektiokohdan kuumotus, injektiokohdan punoitus.		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos potilas saa gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidista yliannostuksen säteilyä, elimistöön absorboituvaa säteilyannosta on pyrittävä pienentämään mahdollisuuksien mukaan tehostamalla radionuklidin eliminaatiota elimistöstä nesteytyksen ja tiheästi toistuvan virtsarakon tyhjentämisen avulla. Annetun efektiivisen säteilyannoksen arvioinnista voi olla hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diagnostiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, muut radioaktiiviset lääkevalmisteet kasvainten diagnosointiin, ATC-koodi: V09IX14

Vaikutusmekanismi

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi sitoutuu PSMA:ta ilmentäviin soluihin, mukaan lukien PSMA:ta yli-ilmentäviin pahanlaatuisiin eturauhassyöpäsoluihin. Gallium-68 on radionuklidi, jonka emissio mahdollistaa PET-kuvauksen. Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidilla otetuissa PET-kuvissa havaitaan signaalivoimistumien perusteella kudoksissa oleva PSMA-proteiini.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Diagnostisissa tutkimuksissa käytettyinä kemiallisina pitoisuuksina gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidilla ei ole farmakodynaamista aktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin herkkyyttä ja tarkkuutta arvioitiin seuraavissa kahdessa prospektiivisessä tutkimuksessa:

Van Kalmthout et al. vuonna 2020 toteuttamassa tutkimuksessa tehtiin gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET/TT-kuvauksia 103 aikuiselle miespotilaalle, joilla oli biopsialla todennettu keskisuuren tai korkean riskin eturauhassyöpä ja jotka soveltuivat hoidettavaksi laajalla lantion imusolmukkeiden dissektiolla. PET/TT-kuvat arvioi kaksi riippumatonta sokkoutettua arvioitsijaa. Histopatologisenä viitestandardina 96:lle potilaalle 103:sta (93 %) käytettiin laajaa lantion imusolmukkeiden dissektiota. Taulukossa 2 esitetään yhteenveto gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET/TT-kuvauksen herkkyydestä, tarkkuudesta sekä positiivisesta ja negatiivisesta ennustearvosta (PPV, positive predictive value ja NPV, negative predictive value) potilaiden imusolmuke-etäpesäkkeiden havaitsemisessa.

Taulukko 2 Ensimmäisen levinneisyyshmäärityksen tehotulokset potilailla, joilla oli biopsialla todennettu eturauhassyöpä

	Tulokset potilailla N = 96¹
Herkkyyks (95 % lv)	42 % (27; 58)
Tarkkuus (95 % lv)	91 % (79; 97)
PPV	77 % (54; 91)
NPV	68 % (56; 78)

¹ Arvioitavissa oleva populaatio

Kahden riippumattoman sokkoutetun arvioitsijan välinen yksimielisyysluku oli $\kappa = 0,67$. 67:stä analysoidusta imusolmuke-etäpesäkkeestä 26 oli havaittu gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET/TT-kuvauksessa, joten imusolmuke-etäpesäkkeiden kohdalla herkkyyks oli 38,8 %. Havaittujen imusolmuke-etäpesäkkeiden metastaatisten esiintymien halkaisijoiden mediaani oli 7 mm (vaihteluväli: 0,3-35). PET-kuvauksessa jäi havaitsematta 41 imusolmuke-etäpesäketä, joiden metastaatisten esiintymien halkaisijoiden mediaani oli 3,0 mm (vaihteluväli: 0,5-35,0).

Fendler et al. vuonna 2019 toteuttamassa tutkimuksessa tehtiin gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET/TT tai PET/magneettikuvaus 635 aikuiselle miespotilaalle, joilla oli histopatologisesti todennettu ja biokemiallisesti uusiutunut eturauhassyöpä ja anamneesissa prostatektomia (N = 262), sädehoito (N = 169) tai kummatkin (N = 204). Biokemiallisen uusiutumisen määritelmänä oli seerumin PSA-pitoisuus $\geq 0,2$ ng/ml yli 6 viikon kuluttua prostatektomiasta tai seerumin PSA-pitoisuuden suureneminen vähintään 2 ng/ml yli nadiirin definitiivisen sädehoidon jälkeen. Potilaiden PSA-pitoisuuden mediaani oli 2,1 ng/ml yli nadiirin sädehoidon jälkeen (vaihteluväli: 0,1–1 154 ng/ml). Yhdistetty viitestandardi, johon kuuluivat histopatologiset löydökset, seerumin PSA-pitoisuuden sarjamittaukset ja kuvantamislöydökset (TT, magneettikuvaus ja/tai luustokartoitus), oli saatavilla 223 potilaalle 635:stä (35,1 %), ja pelkkä histopatologinen viitestandardi oli saatavilla 93 potilaalle (14,6 %). PET/TT-kuvat tulkitsi kolme riippumatonta arvioitsijaa, jotka oli sokkoutettu kliinisen tiedon suhteen (lukuun ottamatta primaarihoidon tyyppiä ja viimeisintä seerumin PSA-pitoisuutta).

PSMA-positiivisia muutoksia havaittiin 475 potilaalla 635:stä (75 %) gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia saaneesta, ja havaittujen muutosten määrä suureni merkittävästi PSA-pitoisuuden suurenemisen myötä. Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET-kuvauksella havaittujen positiivisten muutosten määrä suureni PSA-pitoisuuden suurenemisen myötä (ks. kohta 4.4). Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET/TT-kuvauksen herkkyyks ja positiivinen ennustearvo on esitetty yhteenvetona taulukossa 3. Arvioitsijoiden välinen Fleissin κ vaihteli gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET/TT-kuvauksessa arvosta 0,65 (95 % lv: 0,61–0,70)

arvoon 0,78 (95 % lv: 0,73–0,82) kaikkien arvioitujen alueiden osalta (eturauhasen kuoppa, lantion imusolmukkeet, lantion ulkopuolinen pehmytkudos ja luusto).

Taulukko 3 Tehotulokset potilailla, joilla oli histopatologisesti todennettu ja biokemiallisesti uusiutunut eturauhassyöpä

	Yhdistetty viitestandardi N = 223¹	Histopatologinen viitestandardi N = 93¹
Herkkyys potilasta kohden (95 % lv)	Ei saatavilla	92 % (84–96)
Herkkyys aluetta kohden (95 % lv)	Ei saatavilla	90 % (82–95)
Positiivinen ennustearvo potilasta kohden (95 % lv)	92 % (88–95)	84 % (75–90)
Positiivinen ennustearvo aluetta kohden (95 % lv)	92 % (88–95)	84 % (76–91)
¹ Arvioitavissa oleva populaatio		

Satunnaistetussa, avoimessa, vaiheen III VISION-monikeskustutkimuksessa verrattiin Pluvicto-hoidon ja parhaan standardihoidon yhdistelmän tehoa ja ainoana hoitona annetun parhaan standardihoidon tehoa. Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET/TT-kuvausta käytettiin tutkimukseen soveltuvien etenevää PSMA-positiivista etäpesäkkeistä kastroaatioreseptiä eturauhassyöpää sairastavien aikuispotilaiden tunnistamiseksi. Tutkimukseen valittiin eturauhassyöpäkasvainten PSMA-ilmentymisen perusteella 1 003 miespotilasta, jotka olivat aiemmin saaneet ainakin yhtä androgeenireseptoreihin estäjähoitoa ja yhden tai kaksi hoitajaksoa taksaanipohjaisella solunsalpaajalla. Potilaille tehtiin gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-PET/TT-kuvaus, jonka perusteella kasvainten PSMA-ilmentymistä arvioitiin keskitetyn lukukriteerin määritelmien mukaisesti. Kokonaisuolosuhteiden ja radiografisesti määritellyn etenemisvapaan olosuhteiden tulokset olivat paremmat PSMA-täsmähoitoa saaneessa ryhmässä.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Locametz-valmisteen käytöstä eturauhassyövän PSMA-muutosten visualisoinnissa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi käyttäytyy veressä biekspotentiaalisesti, ja sen biologinen puoliintumisaika on nopean komponentin osalta 6,5 minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika hitaamman komponentin osalta 4,4 tuntia. *In vitro* -tietojen perusteella gotsetotidi jakautuu pääasiassa plasmassa; veren ja plasman suhde on keskimäärin 0,71. Gotsetotidi sitoutuu plasman proteiineihin ihmisellä 33-prosenttisesti.

Kertyminen elimiin

Suurimmat absorboituvat gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin säteilyannokset esiintyivät munuaisissa, kyynelrauhaisissa, sylkirauhaisissa, virtsarakon seinämässä ja maksassa.

Arvioidut absorboituvat säteilyannokset näissä elimissä olivat annetulla 259 MBq:n aktiivisuudella 62,1 mGy (munuaiset), 28,5 mGy (kyynelrauhaset), 23,1 mGy (sylkirauhaset), 14,8 mGy (virtsarakon seinämä) ja 13,7 mGy (maksa).

Biotransformaatio

In vitro -tietojen perusteella gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi ei juurikaan metaboloitu maksassa tai munuaisissa.

Eliminaatio

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi eliminoituu pääasiassa munuaisteitse. Noin 14 % annetusta gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidiannoksesta erittyy virtsaan 2 tunnin kuluttua injektiosta.

Puoliintumisaika

Kun huomioidaan gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin biologinen ja terminaalinen 4,4 tunnin puoliintumisaika ja gallium-68:n fysikaalinen 68 minuutin puoliintumisaika, gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin efektiivinen puoliintumisaika on 54 minuuttia.

Lääkeyhteisvaikutusten mahdollisuus *in vitro*

CYP450-entsyymit

Gotsetotidi ei ole CYP450-entsyymien substraatti, estäjä eikä indusori. Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia CYP450:n substraattien, estäjien tai indusorien kanssa.

Kuljettajaproteiinit

Gotsetotidi ei ole BCRP:n, P-gp:n, MATE1:n, MATE2-K:n, OAT1:n, OAT3:n tai OCT2:n substraatti. Gotsetotidi ei ole BCRP:n, BSEP:n, P-gp:n, MATE1:n, MATE2-K:n, OAT1:n, OAT3:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n tai OCT2:n estäjä. Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidilla ei odoteta olevan yhteisvaikutuksia näiden kuljettajaproteiinien substraattien kanssa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Kliinisessä VISION-tutkimuksessa 752 potilasta 1 003:sta (75 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Turvallisuudessa ja tehossa ei kokonaisuutena ajatellen havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Munuaisten/maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ei odoteta vaikuttavan kliinisesti merkittävässä määrin gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin farmakokinetiikkaan ja biojakaumaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gotsetotidia on arvioitu farmakologista turvallisuutta ja kerta-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista tutkimuksista. Farmakologista turvallisuutta ja kerta-altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia koskevia mutageenisuustutkimuksia ja karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Gentisiinihappo
Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6 ja 12.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 1 vuosi.

Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen käytönaikainen kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu olevan 6 tuntia 30 °C:ssa. Säilytä pystyasennossa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulee käyttää heti, ellei mikrobiologisen kontaminaation riskiä voida poissulkea avaamisessa, käyttökuntoon saattamisessa, radioaktiivisessa leimaamisessa ja laimentamisessa käytetyin menetelmin.

Jos lääkevalmistetta ei käytetä heti, käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Ennen käyttökuntoon saattamista: säilytä alle 25 °C.

Käyttökuntoon saatetun ja radioaktiivisesti leimatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Radiofarmaseuttiset valmisteet on säilytettävä radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Locametz on valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten eli gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionestettä varten (ks. kohdat 2 ja 3), ja se on tarkoitettu moniannoskäyttöön. Locametz sisältää yhden, tyyppin 1 pluslasista valmistetun 10 ml:n injektio pullon, joka on suljettu kumitulpalla ja sinetöity repäisykorkilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleinen varoitus

Vain valtuutetut henkilöt saavat vastaanottaa, käyttää ja antaa radiofarmaseuttisia valmisteita, ja käsittelyn on tapahduttava tähän tarkoitukseen varatuissa kliinisissä tiloissa. Valmisteiden vastaanotossa, säilytyksessä, käytössä, kuljetuksessa ja hävittämisessä on noudatettava toimivaltaisen viranomaisorganisaation antamia määräyksiä ja/tai asianmukaisia lupia.

Radiofarmaseuttisten valmisteiden valmistuksessa on huomioitava sekä säteilyturvallisuus että farmaseuttiset laatuvaatimukset. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Injektio pullon sisältöä saa käyttää vain gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionesteen valmistamiseen, eikä sitä saa antaa potilaalle sellaisenaan ilman valmistelutoimenpiteitä (ks. kohdat 4.2 ja 12).

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Locametz ei ole radioaktiivinen ennen käyttökuntoon saattamista. Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen on huolehdittava gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionesteen tehokkaasta säteilysuojauksesta (ks. kohta 3).

Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen Locametz sisältää steriiliä gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionestettä, jonka aktiivisuus on enintään 1 369 MBq.

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektioneste sisältää myös kloorivetyhappoa, joka on peräisin gallium-68-kloridiliuksesta.

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektioneste on steriili, kirkas, väritön, laskimoon annettava liuos, jossa ei ole liukenematonta ainetta. Sen pH on 3,2–6,5.

Asianmukaisia aseptisia varotoimia on noudatettava, kun gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionestettä vedetään ruiskuun ja annetaan potilaalle.

Valmistetta annettaessa on minimoitava lääkevalmisteen kontaminaatoriski ja antajaan kohdistuva säteilyriski. Tehokkaan säteilysuojauksen käyttö on pakollista.

Jos injektiopullon eheys vaarantuu missä tahansa vaiheessa lääkevalmisteen valmistelua, valmistetta ei saa käyttää.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja radioaktiivisesta leimaamisesta ennen lääkkeen antoa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1692/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9. joulukuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11. DOSIMETRIA

Gallium-68 tuotetaan germanium-68/gallium-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) -generaattorilla, ja se hajoaa stabiiliksi sinkki-68:ksi puoliintumisajan ollessa 68 min. Gallium-68 hajoaa seuraavasti:

- 89 % positroniemissiosäteilyllä, jonka keskimääräinen energia on 836 keV, ja tämän jälkeen fotoniannihilaatiosäteilyn kautta, jonka energia on 511 keV (178 %),
- 10 % orbitaalisella elektronisieppauksella (röntgen- tai Augerin emissio), ja
- 3 % kolmenatoista gammasiirtymänä viideltä virittyneeltä tasolta.

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin efektiivinen säteilyannos on 0,022 mSv/MBq, jolloin efektiivinen säteilyannos on annetulla enintään 259 MBq:n aktiivisuudella noin 5,70 mSv.

Sandgren et al. (2019) laski aikuispotilaiden (N = 6) elimiin ja kudoksiin absorboituneiden säteilyannosten mediaaniarvot ja havaitut vaihteluvälit laskimoon annetun gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-

injektion jälkeen käyttäen IDAC-Dose 2.1 -ohjelmistoa ja ICRP/ICRU voxel phantom -menetelmää. Absorboituneiden gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-säteilyannosten mediaaniarvot esitetään taulukossa 4.

Taulukko 4 Arvioidut absorboituvien säteilyannosten mediaaniarvot käytettäessä gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia

Elin	Absorboituva säteilyannos (mGy/MBq) ¹	
	Mediaani (mGy/MBq)	Vaihteluväli (mGy/MBq)
Lisämunuaiset	0,048	0,0405–0,0548
Aivot	0,008	0,0065–0,0079
Rinnat	0,008	0,0077–0,0087
Endosti (luun pinta)*	0,011	0,0095–0,0110
Silmien mykiöt*	0,0051	0,0047–0,0054
Sappirakon seinämä	0,027	0,0212–0,0343
Sydämen seinämä	0,026	0,0236–0,0317
Munuaiset*	0,240	0,2000–0,2800
Kyynelrauhaset*	0,110	0,0430–0,2000
Paksusuolen vasen seinämä**	0,014	0,0120–0,0140
Maksa*	0,053	0,0380–0,0710
Keuhkot*	0,016	0,0130–0,0170
Lihakset	0,0083	0,0073–0,0086
Ruokatorvi*	0,014	0,0110–0,0150
Haima	0,019	0,0173–0,0209
Paksusuolen rektosigmoidinen seinämä	0,013	0,0108–0,0149
Punainen (aktiivinen) luuydin*	0,015	0,0140–0,0150
Paksusuolen oikea seinämä**	0,014	0,0120–0,0140
Sylkirauhaset*	0,089	0,0740–0,1500
Iho*	0,007	0,0059–0,0069
Ohutsuolen seinämä	0,014	0,0129–0,0149
Perna*	0,046	0,0300–0,1000
Mahalaukun seinämä*	0,015	0,0150–0,0170
Kivekset*	0,009	0,0074–0,0089
Kateenkorva	0,0081	0,0072–0,0085
Kilpirauhanen*	0,010	0,0090–0,0100
Virtsarakon seinämä*	0,057	0,0280–0,0840
Efektiivinen annos (mSv/MBq)* ²	0,022	0,0204–0,0242

* Sandgren et al. (2019) mukaisesti; kaikki muut elinkohtaiset arviot perustuvat alkuperäisten julkaisussa esitettyjen elinten aktiivisuuden aikaintegraalikertoimiin

** Sandgrenin julkaisussa nämä raportoidaan yhteisellä termillä “Paksusuoli”

¹ laskettu käyttämällä IDAC-Dose 2.1 -ohjelmistoa

² johdettu ICRP Publication 103 -julkaisun mukaisesti

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Valmistustapa

Vaihe 1: Käyttökuntoon saattaminen ja radioaktiivinen leimaaminen

Locametz voidaan valmistella suoraan gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionesteestä ja eluaatista, joka tuotetaan jommallakummalla seuraavista generaattoreista (ks. tarkemmat generaattorikohtaiset käyttöohjeet jäljempänä):

- Eckert & Ziegler GalliaPharm germanium-68/gallium-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) -generaattori
- IRE ELiT Galli Ad germanium-68/gallium-68 (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) -generaattori

Lisäksi on noudatettava germanium-68/gallium-68-generaattorin valmistajan käyttöohjeita.

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektioneste valmistetaan aseptisesti seuraavien ohjeiden mukaisesti:

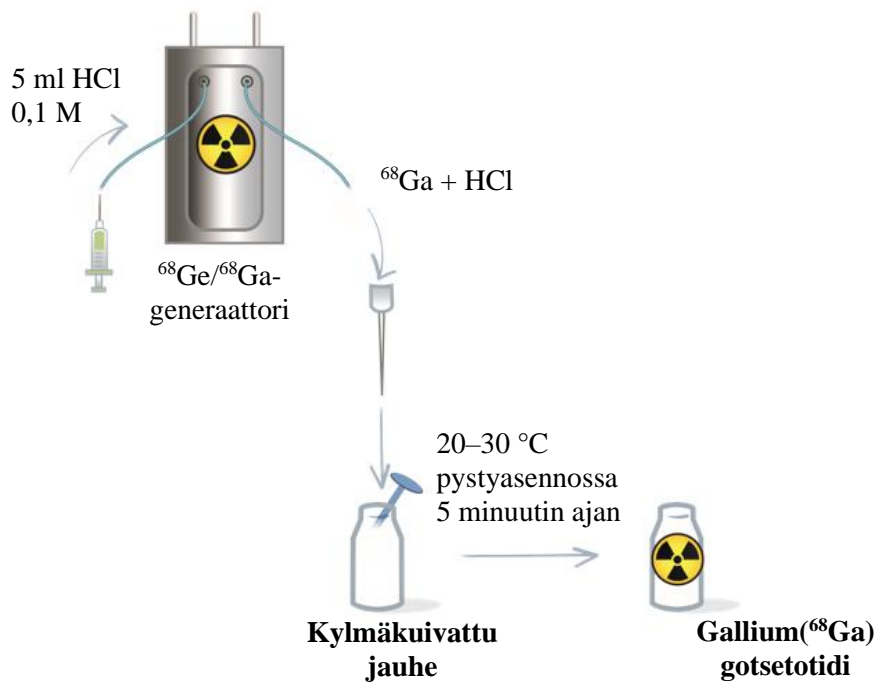
- a. Repäise Locametz-injektiopullon korkki irti ja pyyhi kalvo asianmukaisella antiseptisellä aineella. Anna kalvon kuivua.
- b. Lävistä Locametz-injektiopullon kalvo steriilillä neulalla, johon on liitetty 0,2 mikronin steriili ilmansuodatin ilmanpaineen ylläpitämiseksi injektiopullossa käyttökuntoon saattamisen aikana. Aseta Locametz-injektiopullo lyijysuojattuun säiliöön.

Noudata generaattorikohtaisia käyttökuntoon saattamista ja radioaktiivista leimaamista koskevia ohjeita (taulukko 5 sekä kuvat 1 ja 2). Siirry sitten vaiheeseen 2.

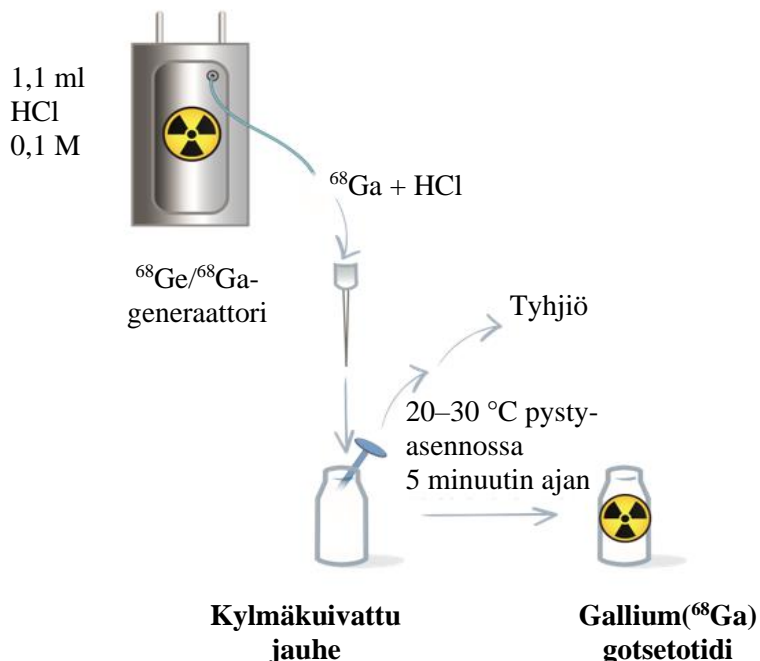
Taulukko 5 Käyttökuntoon saattaminen ja radioaktiivinen leimaaminen Eckert & Ziegler GalliaPharm- ja IRE ELiT Galli Ad -generaattoreilla

Jos käytössä Eckert & Ziegler GalliaPharm -generaattori	Jos käytössä IRE ELiT Galli Ad -generaattori
<ul style="list-style-type: none"> • Liitä generaattorin ulostuloletkun Luer-uroslitääntään steriili eluointineula (koko 21 G–23 G). • Liitä Locametz-injektiopullo suoraan generaattorin ulostuloletkuun työntämällä eluointineula kumikalvon läpi. • Eluoi suoraan generaattorista Locametz-injektiopulloon. 	
Suorita eluointi manuaalisesti tai pumpun avulla generaattorin käyttöohjeiden mukaisesti.	Yhdistä eluoinnin aloittamista varten Locametz-injektiopullo ilmausneulan (jossa 0,2 mikronin steriili ilmansuodatin) ja steriilin neulan (koko 21 G–23 G) avulla tyhjiöpulloon (minimitilavuus 25 ml) tai yhdistä injektiopullo pumppuun.
Saata kylmäkuivattu jauhe käyttökuntoon 5 ml:lla eluaattia.	Saata kylmäkuivattu jauhe käyttökuntoon 1,1 ml:lla eluaattia.
Eluoinnin päätyttyä irrota Locametz-injektiopullo generaattorista irrottamalla eluointineula ja ilmausneula (jossa 0,2 mikronin steriili ilmansuodatin) kumikalvosta. Käännä Locametz-injektiopullo kerran ylösalaisin ja aseta se pystyasentoon.	Eluoinnin päätyttyä vedä steriili neula pois tyhjiöpullosta tai irrota tyhjiöpumppu, jotta Locametz-injektiopulloon muodostuu ilmanpaine. Irrota injektiopullo sitten generaattorista irrottamalla kumikalvosta sekä eluointineula että ilmausneula (jossa 0,2 mikronin steriili ilmansuodatin).

Kuva 1 Käyttökuntoon saattaminen ja radioaktiivinen leimaaminen Eckert & Ziegler GalliaPharm -generaattorilla



Kuva 2 Käyttökuntoon saattaminen ja radioaktiivinen leimaaminen IRE ELiT Galli Ad-generaattorilla



Vaihe 2: Inkubointi

- Inkuboi Locametz-injektiopulloa pystyasennossa huoneenlämmössä (20–30 °C) vähintään 5 minuutin ajan ravistamatta tai sekoittamatta sitä.
- Kun 5 minuuttia on kulunut, määritä gallium(^{68}Ga)gotsetotidi-injektionestettä sisältävän injeksiopullon kokonaisradioaktiivisuus annoskalibraattorilla ja kirjaa tulos ylös.
- Suorita laadunvalvontatoimet suositelluin menetelmin tarvittavan vaatimustason varmistamiseksi (ks. vaihe 3).
- Säilytä gallium(^{68}Ga)gotsetotidi-injektionestettä sisältävä Locametz-injektiopullo käyttöönottoon saakka pystyasennossa lyijysuojatussa säiliössä alle 30 °C:ssa.

- e. Kun olet lisännyt Locametz-injektiopulloon gallium-68-kloridia, käytä gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektioneste 6 tunnin kuluessa.

Vaihe 3: Vaatimukset ja laadunvalvonta

Suorita taulukon 6 mukaiset laadunvalvontatoimet lyijysuojatun lasin takana säteilysuojauksen takaamiseksi.

Taulukko 6 Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionestettä koskevat vaatimukset

Testi	Hyväksymiskriteerit	Menetelmä
Ulkonäkö	Kirkas, väritön, ei liukenematonta ainetta	Silmämääräinen tarkastus
pH	3,2–6,5	pH-testiliuskat
Leimauksen teho	Kompleksoitumaton gallium-68-laji ≤ 3%	Ohutlevykromatografia (instant thin layer chromatography, ITLC, ks. jäljempänä)

Määritä gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionesteen leimausteho suorittamalla ITLC.

Suorita ITLC käyttämällä ITLC SG -liuskoja ja ammoniumasetaattia (1M) ja metanolia (1:1 V/V) liikkuvana faasina.

ITLC-menetelmä

- Anna ITLC SG -liuskan kehittyä 6 cm:n etäisyyden verran näytteen applikointikohdasta (eli 7 cm:n etäisyydelle ITLC-liuskan alaosaan).
- Skannaa ITLC SG -liuska radiometrisellä ITLC-skannerilla.
- Laske leimauksen teho integroimalla kromatogrammin huiput. Älä käytä käyttökuntoon saatettua ja radioaktiivisesti leimattua valmistetta, jos kompleksoitumattoman gallium-68-lajin pitoisuus (%) on yli 3 %.

Retentiotekijää (Rf) koskevat vaatimukset ovat:

- kompleksoitumaton gallium-68-laji: Rf = 0–0,2.
- gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi: Rf = 0,8–1.

Vaihe 4: Anto

- Noudata aseptista tekniikkaa ja säteilysuojauksia, kun vedät ruiskuun ja annat gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionestettä (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).
- Tarkasta valmis gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektioneste silmämääräisesti ennen käyttöä lyijysuojatun lasin takana säteilysuojauksen takaamiseksi. Käytä liuosta vain, jos se on kirkas, väritön eikä sisällä liukenematonta ainetta (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).
- Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionestettä voidaan laimentaa injektioesteisiin käytettävällä vedellä tai 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-infuusionesteellä, kunnes lopullinen tilavuus on 10 ml. IRE ELiT Galli Ad -generaattoria käytettäessä osmolaliteetin pienentämiseksi on injektioeste laimennettava vähintään 4 ml:n minimi-tilavuuteen.
- Käytä kerta-annosruiskua, johon on liitetty steriili neula (koko 21 G – 23 G) ja ruiskun suojaus, ja vedä valmis gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektioneste aseptisesti ruiskuun ennen antoa (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).
- Ruiskussa oleva kokonaisradioaktiivisuus on tarkistettava annoskalibraattorilla juuri ennen gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin antoa potilaalle ja heti sen jälkeen. Annoskalibraattorin on oltava kalibroitu ja kansainvälisten standardien mukainen (ks. kohta 4.2).

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Locametz 25 mikrogrammaa valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten
gotsetotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Injektiopullo sisältää 25 mikrogrammaa gotsetotidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, gentsiinihappo, natriumasetaatitrihydraatti. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten

1 injektiopullo.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Moniannoskäyttöön.

Saatetaan käyttökuntoon ja leimataan radioaktiivisesti gallium 68-kloridiliuoksella, joka tuotetaan germanium 68/gallium 68-generaattorilla.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Lääkevalmiste on radioaktiivinen käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen: säilytä pystyasennossa alle 30 °C:ssa ja käytä 6 tunnin kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ennen käyttökuntoon saattamista: säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1692/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLOSSA OLEVA KUIVA-AINE**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Locametz 25 mikrog valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten
gotsetotidi
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen.

2. ANTOTAPA

Saatetaan käyttökuntoon ja leimataan radioaktiivisesti gallium-68-kloridiliuoksella, joka tuotetaan germanium-68/gallium-68-generaattorilla.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

25 mikrog

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SUOJUKSEN ETIKETTI KIINNITETTÄVÄ RADIOAKTIIVISEN LEIMAAMISEN
JÄLKEEN**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Locametz 25 mikrog
gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi injektioneste, liuos
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP ___ Pvm/Aika

Käytettävä 6 tunnin kuluessa radioaktiivisesta leimaamisesta.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Kokonaisaktiivisuus: _____ MBq
Kokonaistilavuus: _____ ml
Kalibrointi-aika: _____ Pvm/Aika

6. MUUTA

Säilytä pystyasennossa alle 30 °C.

Radioaktiivinen kuvantamisaine



B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Locametz 25 mikrogrammaa valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten gotsetotidi

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny isotooppilääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Locametz on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Locametz-valmistetta käytetään
3. Miten Locametz-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Locametz-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Locametz on ja mihin sitä käytetään

Mitä Locametz on

Locametz on radiofarmaseuttinen valmiste, joka on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Locametz sisältää ainetta nimeltä gotsetotidi. Ennen käyttöä gotsetotidi (injektiopullossa oleva jauhe) yhdistetään gallium-68-nimisen radioaktiivisen aineen kanssa, jotta saadaan gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidiliuos. Tätä toimenpidettä kutsutaan radioaktiiviseksi leimaamiseksi.

Mihin Locametz-valmistetta käytetään

Kun Locametz on leimattu radioaktiivisesti gallium-68:lla, sitä käytetään positroniemissiotomografiaksi (PET-kuvaus) kutsutussa lääketieteellisessä kuvantamistutkimuksessa eturauhassyöpää sairastavilla aikuispotilailla sellaisten syöpäsolujen havaitsemiseksi, joissa on PSMA-proteiinia eli prostataspesifistä solukalvoantigeenia. Käytön tarkoitus on:

- selvittää, ovatko eturauhassyöpäsolut levinneet imusolmukkeisiin ja muihin eturauhasen ulkopuolella oleviin kudoksiin ennen ensimmäistä parantavaa hoitoa (kuten eturauhasen poistoleikkauksen sisältävä hoito, sädehoito).
- syöpäsolujen tunnistaminen, kun epäillään eturauhassyövän uusiutumista potilailla ensimmäisen parantavan hoidon jälkeen.
- selvittää, soveltuuko etenevää etäpesäkkeistä kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastava potilas saamaan PSMA:han kohdentuvaa hoitoa.

Miten Locametz toimii

Kun potilaalle annetaan gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidia, se sitoutuu niihin syöpäsoluihin, joiden pinnalla on PSMA:ta, jolloin isotooppilääkäri pystyy näkemään solut lääketieteellisessä PET-kuvauksessa. Tämä antaa lääkärille ja isotooppilääkärille tärkeää tietoa sairaudestasi.

Gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidin käyttöön liittyy altistus pienelle määrälle radioaktiivisuutta. Lääkärisi ja isotooppilääkärisi ovat tulleet siihen tulokseen, että tämän radioaktiivista lääkettä hyödyntävän toimenpiteen hoidollinen hyöty ylittää säteilyn aiheuttaman riskin.

Jos sinulla on kysyttävää Locametz-valmisteen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny isotooppilääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Locametz-valmistetta käytetään

Locametz-valmistetta ei saa käyttää

- jos olet allerginen gotsetotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele isotooppilääkärin kanssa ennen kuin saat Locametz-valmistetta, jos sinulla on jokin muu syöpä, se voi vaikuttaa kuvan tulkintaan.

Locametz-valmisteen käyttöön liittyy altistus pienelle määrälle radioaktiivisuutta. Toistuva säteilyaltistus voi suurentaa syöpäriskiä. Isotooppilääkäri selittää sinulle tarvittavat säteilysuojaustoimet (ks. kohta 3).

Ennen Locametz-valmisteen antoa

- Juo paljon vettä, jotta kehosi pysyy nesteytettynä ja jotta virtsaisit juuri ennen lääketieteellistä PET-tutkimusta ja mahdollisimman tiheään ensimmäisinä lääkkeen antamisen jälkeisinä tunteina.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä tästä ikäryhmästä ei ole tietoja.

Raskaus ja imetys

Locametz-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille. Kaikki radioaktiiviset lääkkeet, myös Locametz, saattavat vaurioittaa sikiötä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Locametz ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn.

Locametz sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 28,97 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektio. Tämä vastaa 1,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Locametz-valmistetta käytetään

Radiofarmaseuttisten valmisteiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä säätelevät tiukat lait. Locametz-valmistetta käytetään vain erikseen valvotuilla alueilla. Tätä radiofarmaseuttista valmistetta käsittelevät ja antavat vain henkilöt, joilla on sen turvalliseen käyttöön tarvittava koulutus ja pätevyys. He huolehtivat radiofarmaseuttisen valmisteen turvallisesta käytöstä erityisen tarkasti ja kertovat sinulle, miten he toimivat.

Toimenpidettä valvova isotooppilääkäri päättää, miten suurta Locametz-annosta tutkimuksessasi käytetään. Saat pienimmän määrän, joka riittää haluttujen tietojen hankkimiseen.

Aikuisille suositeltu annos on yleensä 1,8–2,2 MBq (MBq eli megabecquerel on radioaktiivisuutta kuvaava yksikkö) yhtä kehonpainokiloa kohden. Vähimmäismäärä on 111 MBq ja enimmäismäärä 259 MBq.

Locametz-valmisteen anto ja toimenpiteen toteutus

Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen Locametz annetaan hitaana injektiona laskimoon. Sinulle tehdään PET-kuvaus 50–100 minuutin kuluttua Locametz-valmisteen annosta.

Toimenpiteen kesto

Isotooppilääkäri kertoo, miten kauan toimenpide yleensä kestää.

Locametz-valmisteen annon jälkeen

- Juo edelleen paljon vettä, jotta kehosi pysyy nesteytettynä ja jotta virtsaisit mahdollisimman tiheään. Näin radioaktiivinen lääke poistuu elimistöstäsi.

Isotooppilääkäri kertoo sinulle, onko lääkkeen saamisen jälkeen ryhdyttävä erityisiin varotoimiin. Ota yhteyttä isotooppilääkäriin, jos sinulla on kysyttävää.

Jos sinulle annetaan enemmän Locametz-valmistettä kuin pitäisi

Locametz-yliannostus on epätodennäköinen, sillä saat sitä vain yhden annoksen. Toimenpidettä valvova isotooppilääkäri tarkistaa annoksen huolellisesti. Yliannostustapauksessa saat kuitenkin asianmukaista hoitoa. Sinua voidaan pyytää juomaan ja virtsamaan tiheästi, jotta radioaktiivinen lääke poistuu elimistöstäsi.

Jos sinulla on kysymyksiä Locametz-valmisteen käytöstä, käänny toimenpidettä valvovan isotooppilääkäriin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutuksia on lueteltu jäljempänä. Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro asiasta isotooppilääkärille.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- väsymys (uupumus).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- pahoinvointi
- ummetus
- oksentelu
- ripuli
- suun kuivuus
- injektiokohdan reaktiot, kuten mustelmat, kutina ja kuumotus
- vilunväristykset.

Tästä radioaktiivisesta lääkkeestä vapautuu pieniä määriä ionisoivaa säteilyä, johon liittyy vähäinen syövän ja perinnöllisten poikkeavuuksien riski.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Locametz-valmisteen säilyttäminen

Sinun ei tarvitse säilyttää tätä lääkettä. Asiantuntija vastaa lääkkeen säilyttämisestä asianmukaisissa tiloissa. Radiofarmaseuttiset valmisteet säilytetään radioaktiivisia aineita koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain asiantuntijalle:

- Locametz-valmistetta ei saa käyttää kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Ennen käyttökuntoon saattamista: säilytä alle 25 °C.
- Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen: säilytä pystyasennossa alle 30 °C. Käytettävä 6 tunnin kuluessa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Locametz sisältää

- Vaikuttava aine on gotsetotidi. Yksi injektiopullo sisältää 25 mikrogrammaa gotsetotidia.
- Muut aineet ovat gentisiinihappo, natriumasetaattitrihydraatti ja natriumkloridi. Ks. kohta 2, ”Locametz sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Locametz on valmisteyhdistelmä radioaktiivista lääkettä varten moniannoskäyttöön. Sisältää yhden injektiopullon valkoista kylmäkuivattua jauhetta (injektiokuiva-aine, liuosta varten).

Gallium-68 ei kuulu valmisteyhdistelmään.

Käyttökuntoon saattamisen ja radioaktiivisen leimaamisen jälkeen Locametz sisältää steriiliä gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektionestettä, jonka aktiivisuus on enintään 1 369 MBq.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen gallium(⁶⁸Ga)gotsetotidi-injektioneste sisältää myös kloorivetyhappoa.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

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

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900
ή
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

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Locametz-valmisteen koko valmisteyhteenveto on erillisenä dokumenttina valmisteen pakkauksessa. Valmisteyhteenveto tarjoaa terveydenhuoltohenkilöstölle tämän radiofarmaseuttisen valmisteen antoa ja käyttöä koskevaa tieteellistä ja käytännöllistä lisätietoa.

Ks. valmisteyhteenveto.