

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Locametz 25 microgram kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De injectieflacon bevat 25 microgram gozetotide.

De radionuclide maakt geen deel uit van de kit.

Hulpstof met bekend effect

De injectieflacon bevat 28,97 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat

Een injectieflacon met wit gelyofiliseerd poeder (poeder voor oplossing voor injectie).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Locametz is, na radioactieve labeling met gallium-68, geïndiceerd voor de detectie van prostaatspecifiek membraanantigeen (PSMA)-positieve laesies met positronemissietomografie (PET) bij volwassenen met prostaatkanker (PCa) in de volgende klinische settings:

- Primaire stadiëring van patiënten met een hoog-risico PCa voorafgaand aan primaire curatieve therapie;
- Vermoedelijk recidief van PCa bij patiënten met toenemende serumwaarden van prostaatspecifiek antigeen (PSA-waarden) na primaire curatieve therapie;
- Identificatie van patiënten met PSMA-positieve progressieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) voor wie PSMA-gerichte therapie is geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen worden toegediend door getrainde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met technische deskundigheid bij het gebruik en de hantering van nucleaire medische beeldvormingsmiddelen en alleen in een daarvoor ingerichte nucleaire medische ruimte.

Dosering

De aanbevolen dosis gallium (⁶⁸Ga)-gozetotide is 1,8-2,2 MBq/kg lichaamsgewicht, met een minimumdosis van 111 MBq en een maximumdosis van 259 MBq.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens over gallium (^{68}Ga)-gozetotide bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis/nierfalen in het eindstadium. Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Locametz bij pediatrische patiënten voor het identificeren van PSMA-positieve laesies bij prostaatkanker.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is voor intraveneus en meervoudig gebruik. Voorafgaand aan toediening aan de patiënt moet het gereconstitueerd en radioactief gelabeld worden.

Na reconstitutie en radioactieve labeling moet gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing door middel van langzame intraveneuze injectie worden toegediend. Lokale extravasatie, met onbedoelde blootstelling van de patiënt aan straling en beeldvormingsartefacten tot gevolg dient voorkomen te worden. De injectie moet worden gevolgd door een intraveneuze spoeling met steriele 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om een volledige afgifte van de dosis te garanderen.

Onmiddellijk voor en na toediening aan de patiënt moet de totale radioactiviteit in de injectiespuit worden geverifieerd met een dosiskalibrator. De dosiskalibrator moet gekalibreerd zijn en aan de internationale normen voldoen. Instructies met betrekking tot de verdunning van de gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing moeten worden gevolgd (zie rubriek 12).

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over reconstitutie en radioactieve labeling van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Beeldacquisitie

PET-beeldacquisitie met behulp van gallium (^{68}Ga)-gozetotide dient te worden uitgevoerd door het hele lichaam te scannen, te beginnen bij het midden van de dij en eindigend bij de schedelbasis. De PET-beelden dienen 50 tot 100 minuten na de intraveneuze toediening van gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing te worden gemaakt.

De starttijd en de duur van de beeldacquisitie dienen te worden aangepast aan de gebruikte apparatuur, de patiënt en de tumorkenmerken om een zo goed mogelijke beeldkwaliteit te krijgen.

Het gebruik van computertomografie (CT) of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) voor correctie van attenuatie wordt aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de bestanddelen van het radioactief gelabelde radiofarmacon.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd kunnen worden door het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de vereiste diagnostische informatie te verkrijgen.

Tot op heden zijn er geen uitkomstgegevens om de verdere behandeling van patiënten met een hoog risico op ziekte te adviseren wanneer PSMA PET/CT wordt gebruikt voor primaire stadiëring.

Ervaring met het gebruik van gallium (^{68}Ga)-gozetotide-PET voor de selectie van patiënten voor PSMA-gebaseerde therapie is beperkt tot patiënten met progressieve gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) die zijn behandeld met androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitie en op taxaan gebaseerde chemotherapie, en ter selectie van patiënten voor behandeling met lutetium (^{177}Lu)-vipivotide tetraxetan. De baten-risicoverhouding is mogelijk niet generaliseerbaar naar andere soorten op PSMA gebaseerde therapie en patiënten met mCRPC met andere voorafgaande behandelingen.

Stralingsrisico

Gallium (^{68}Ga)-gozetotide draagt bij aan de totale cumulatieve langetermijnblootstelling van de patiënt aan straling, wat in verband wordt gebracht met een verhoogd risico op kanker. Procedures voor veilige hantering, reconstitutie en radioactieve labeling dienen gewaarborgd te zijn om patiënten en zorgprofessionals te beschermen tegen onbedoelde blootstelling aan straling (zie rubriek 6.6 en 12).

Interpretatie van gallium (^{68}Ga)-gozetotidebeelden

PET-beelden met gallium (^{68}Ga)-gozetotide moeten worden geïnterpreteerd door middel van visuele beoordeling. Het vermoeden van kwaadaardige laesies is gebaseerd op de opname van gallium (^{68}Ga)-gozetotide in vergelijking met de weefselachtergrond.

De opname van gallium (^{68}Ga)-gozetotide is niet specifiek voor prostaatkanker en kan voorkomen in normale weefsels (zie rubriek 5.2), andere typen van kanker en niet-maligne processen, wat mogelijk kan leiden tot fout-positieve bevindingen. Matige tot hoge fysiologische PSMA-opname wordt waargenomen in de nieren, traanklieren, lever, speekselklieren en urineblaaswand. Fout-positieve bevindingen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, niercelcarcinoom, hepatocellulair carcinoom, borstkanker, longkanker, goedaardige botziekten (bijv. de ziekte van Paget), pulmonale sarcoïdose/granulomatose, gliomen, meningeomen, paragangliomen en neurofibromen. Ganglia kunnen lymfeklieren nabootsen.

De diagnostische prestatie van gallium (^{68}Ga)-gozetotide kan worden beïnvloed door serum-PSA-waarden, behandelingen die gericht zijn op de androgeenreceptor, ziektestadium en grootte van kwaadaardige lymfeklieren (zie rubriek 5.1).

Gallium (^{68}Ga)-gozetotide-PET-beelden mogen alleen worden geïnterpreteerd door beoordelaars die zijn opgeleid in de interpretatie van PET-beelden met gallium (^{68}Ga)-gozetotide-PET. Bevindingen op gallium (^{68}Ga)-gozetotide-PET-beelden moeten altijd worden geïnterpreteerd in combinatie met en worden bevestigd door andere diagnostische procedures (inclusief histopathologie) voordat een daaropvolgende verandering in de behandeling van de patiënt wordt gestart.

Vorbereiding van de patiënt

Patiënten moeten voorafgaand aan de toediening van gallium (^{68}Ga)-gozetotide goed gehydrateerd zijn en moeten worden geadviseerd dat ze onmiddellijk vóór en regelmatig tijdens de eerste uren na de beeldvorming moeten urineren om de blootstelling aan straling te verminderen.

Bijzondere waarschuwingen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 28,97 mg natrium per injectie, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Zure PH en extravasatie

Een lage pH van gallium (^{68}Ga)-gozetotide kan na toediening leiden tot reacties op de injectieplaats. Accidentele extravasatie kan lokale irritatie veroorzaken vanwege de zure pH van de oplossing. Gevallen van extravasatie dienen te worden behandeld volgens de richtlijnen van de instelling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van in-vitro-interactieonderzoek wordt niet verwacht dat gallium (^{68}Ga)-gozetotide een klinisch significante interactie met andere geneesmiddelen heeft (zie rubriek 5.2). Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Locametz is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van gallium (^{68}Ga)-gozetotide bij vrouwen. Er is geen dieronderzoek naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met gallium (^{68}Ga)-gozetotide. Alle radiofarmaca, inclusief gallium (^{68}Ga)-gozetotide, kunnen echter mogelijk schade aan de foetus veroorzaken.

Borstvoeding

Locametz is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van gallium (^{68}Ga)-gozetotide op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen of op de melkproductie. Er is geen lactatieonderzoek bij dieren uitgevoerd met gallium (^{68}Ga)-gozetotide.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van gallium (^{68}Ga)-gozetotide op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gallium (^{68}Ga)-gozetotide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Blootstelling aan ioniserende straling is in verband gebracht met inductie van kanker en mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. Omdat de effectieve dosis 0,0166 mSv/MBq is, met een maximale aanbevolen dosis van 259 MBq (4,3 mSv), is er naar verwachting een kleine kans dat deze bijwerkingen zullen optreden.

Lichte tot matige bijwerkingen traden op bij patiënten die gallium (^{68}Ga)-gozetotide toegediend kregen, met uitzondering van een voorval van vermoeidheid van graad 3 (0,1%).

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid (1,2%), nausea (0,8%), constipatie (0,5%) en braken (0,5%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel van gallium (^{68}Ga)-gozetotide bij een mediane dosis per lichaamsgewicht van 1,9 MBq/kg (spreiding: 0,9-3,7 MBq/kg) werd geëvalueerd bij 1.003 patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die zorg volgens de beste standaard kregen als bepaald door de arts (VISION-onderzoek).

De bijwerkingen (tabel 1) staan vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de vaakst voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende internationale afspraak (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 Bijwerkingen waargenomen met gallium (^{68}Ga)-gozetotide

Systeem/orgaanklasse	Frequentiecategorie	Bijwerking
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Nausea
	Soms	Constipatie
	Soms	Braken
	Soms	Diarree
	Soms	Droge mond
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
	Soms	Injectieplaatsreacties ¹
	Soms	Koude rillingen
¹ Injectieplaatsreacties omvatten: injectieplaatshematoom, injectieplaatswarmte, pruritus op de injectieplaats		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van toediening van een overdosis straling met gallium (^{68}Ga)-gozetotide dient de door de patiënt geabsorbeerde stralingsdosis indien mogelijk te worden gereduceerd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te verhogen door middel van hydratatie en frequent legen van de blaas. Het kan nuttig zijn om de effectieve stralingsdosis die werd toegediend te schatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostische radiofarmaca, overige diagnostische radiofarmaca voor tumordetectie, ATC-code: V09IX14

Werkingsmechanisme

Gallium (^{68}Ga)-gozetotide bindt aan cellen die PSMA tot expressie brengen, waaronder maligne prostaatkankercellen die PSMA tot overexpressie brengen. Gallium-68 is een radionuclide met een emissieopbrengst die PET-beeldvorming mogelijk maakt. Op basis van de intensiteit van de signalen wijzen de met gallium (^{68}Ga)-gozetotide gemaakte PET-beelden op de aanwezigheid van PSMA-eiwit in weefsels.

Farmacodynamische effecten

In de chemische concentraties gebruikt voor diagnostisch onderzoek heeft gallium (^{68}Ga)-gozetotide geen farmacodynamische activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De sensitiviteit en specificiteit van gallium (^{68}Ga)-gozetotide werden geëvalueerd in de volgende twee prospectieve onderzoeken:

In van Kalmthout et al, 2020, ondergingen 103 volwassen mannelijke patiënten, met door biopsie bewezen prostaatkanker en intermediair- en hoog-risicokenmerken als indicatie voor uitgebreide pelviene lymfeklierdissectie (*extended pelvic lymph node dissection*, ePLND), een gallium (^{68}Ga)-gozetotide PET/CT-beeldvorming. PET/CT-scans werden gelezen door twee onafhankelijke geblindeerde beoordelaars en ePLND was de histopathologische referentiestandaard voor 96 van de 103 (93%) patiënten. Op de patiënt gebaseerde sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarde (respectievelijk *positive predictive value*, PPV, en *negative predictive value*, NPV) van gallium (^{68}Ga)-gozetotide PET/CT-beeldvorming om lymfekliermetastase (*lymph node metastasis*, LNM) te detecteren, zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 Werkzaamheidsresultaten in primaire stadiëring bij patiënten met met biopsie bewezen prostaatkanker

	Patiënt-gebaseerd N=96¹
Sensitiviteit (95%-BI)	42% (27; 58)
Specificiteit (95%-BI)	91% (79; 97)
PPV	77% (54, 91)
NPV	68% (56; 78)
¹ Evalueerbare populatie	

De Inter-reader overeenstemming was $\kappa = 0,67$ voor de 2 onafhankelijke geblindeerde beoordelaars. Van de 67 geanalyseerde LNM werden er 26 gedetecteerd door gallium (^{68}Ga)-gozetotide PET/CT, resulterend in 38,8% kliergebaseerde sensitiviteit. De mediane diameter van de metastatische afzetting in deze gedetecteerde LNM was 7 mm (spreiding: 0,3-35). De PET-meting mistte 41 LNM met een mediane metastatische afzetting van 3,0 mm (spreiding: 0,5 tot 35,0).

In Fendler et al, 2019, ondergingen 635 volwassen mannelijke patiënten met histopathologisch bewezen prostaatkanker met biochemisch recidief (BCR) na prostatectomie (N = 262), radiotherapie (N = 169) of beide (N = 204) PET/CT-beeldvorming met gallium (^{68}Ga)-gozetotide of PET/MRI-beeldvorming. BCR was gedefinieerd als een serum-PSA van $\geq 0,2$ ng/ml meer dan 6 weken na prostatectomie of als een toename in serum-PSA van ten minste 2 ng/ml boven nadir na definitieve radiotherapie. De patiënten hadden een mediane PSA-waarde van 2,1 ng/ml boven het laagste punt na radiotherapie (spreiding: 0,1-1.154 ng/ml). Een samengestelde referentiestandaard, waarin opgenomen histopathologie, seriële serum-PSA-waarden en bevindingen vanuit beeldvorming (CT, MRI en/of botscan), was beschikbaar voor 223 van de 635 (35,1%) patiënten, terwijl voor 93 (14,6%) patiënten alleen de histopathologische referentiestandaard beschikbaar was. De PET/CT-scans werden beoordeeld door 3 onafhankelijke beoordelaars die geblindeerd waren voor de klinische gegevens, met uitzondering van het type primaire therapie en de meest recente serum-PSA-waarde.

Detectie van PSMA-positieve laesies vond plaats bij 475 van de 635 (75%) patiënten die gallium (^{68}Ga)-gozetotide toegediend kregen en het detectiepercentage nam significant toe met de PSA-waarden. Het detectiepercentage voor positieve laesies bij PET met gallium (^{68}Ga)-gozetotide nam toe met toenemende serum-PSA-waarden (zie rubriek 4.4). De sensitiviteit en de positieve voorspellende waarde (*positive predictive value*, PPV) van PET/CT-beeldvorming met gallium (^{68}Ga)-gozetotide zijn samengevat in tabel 3. Inter-reader Fleiss κ voor PET/CT-beeldvorming met gallium (^{68}Ga)-gozetotide

varieerde van 0,65 (95%-BI: 0,61; 0,70) tot 0,78 (95%-BI: 0,73; 0,82) voor de beoordeelde regio's (prostaatbed, bekkenklieren, extrapelviene weke delen en botten).

Tabel 3 Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met histopathologisch bewezen prostaatkanker met BCR

	Samengestelde referentiestandaard N = 223 ¹	Histopathologische referentiestandaard N = 93 ¹
Sensitiviteit per patiënt (95%-BI)	n.v.t.	92% (84; 96)
Sensitiviteit per regio (95%-BI)	n.v.t.	90% (82; 95)
PPV per patiënt (95%-BI)	92% (88; 95)	84% (75; 90)
PPV per regio (95%-BI)	92% (88; 95)	84% (76; 91)
¹ Evalueerbare populatie		

Gallium (⁶⁸Ga)-gozetotide PET/CT-beeldvorming werd gebruikt om volwassen patiënten met progressieve, PSMA-positieve mCRPC te identificeren voor het gerandomiseerde, multicenter, open-label, fase III-onderzoek VISION, waarin de werkzaamheid werd getest van Pluvicto in combinatie met de beste standaardzorg of de beste standaardzorg alleen. Een totaal van 1.003 mannelijke patiënten, die waren behandeld met ten minste één remmer van de androgeenreceptor (AR) pathway-inhibitor en 1 of 2 eerdere op taxaan gebaseerde chemotherapieregimes, werden geselecteerd op basis van de PSMA-expressie van hun prostaatkankerlaesies. Patiënten ondergingen een gallium (⁶⁸Ga)-gozetotide PET/CT-scan om de PSMA-expressie in laesies gedefinieerd door centrale leescriteria te evalueren. Verbeterde algehele overleving en radiografische progressievrije overleving werden gemeld in de PSMA-gerichte behandelarm.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Locametz in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de visualisatie van PSMA bij prostaatkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Gallium (⁶⁸Ga)-gozetotide vertoont bi-exponentieel gedrag in bloed, met een biologische halfwaardetijd van 6,5 minuten voor de snelle component en een terminale halfwaardetijd van 4,4 uur voor de langzamere component. Op basis van *in-vitro*-gegevens vindt de distributie van gozetotide voornamelijk naar plasma plaats, met een gemiddelde bloed/plasma-verhouding van 0,71. Gozetotide wordt voor 33% gebonden aan humane plasma-eiwitten.

Opname door organen

De hoogste geabsorbeerde stralingsdosis gallium (⁶⁸Ga)-gozetotide kwam voor in de nieren, traanklieren, speekselklieren, urineblaaswand en lever.

De geabsorbeerde stralingsdoses voor deze organen bij een toegediende activiteit van 259 MBq bedragen naar schatting 62,1 mGy (nieren), 28,5 mGy (traanklieren), 23,1 mGy (speekselklieren), 14,8 mGy (urineblaaswand) en 13,7 mGy (lever).

Biotransformatie

Op basis van *in-vitro*-gegevens ondergaat gallium (⁶⁸Ga)-gozetotide een verwaarloosbaar hepatisch en renaal metabolisme.

Eliminatie

De eliminatie van gallium (^{68}Ga)-gozetotide vindt voornamelijk via de nieren plaats. Ongeveer 14% van de toegediende dosis gallium (^{68}Ga)-gozetotide wordt 2 uur na de injectie uitgescheiden in de urine.

Halfwaardetijd

Op basis van de biologische en terminale halfwaardetijd van gallium (^{68}Ga)-gozetotide van 4,4 uur en de fysieke halfwaardetijd van gallium-68 van 68 minuten, bedraagt de daaruit resulterende effectieve halfwaardetijd van gallium (^{68}Ga)-gozetotide 54 minuten.

In vitro-evaluatie van mogelijkheid van interacties met andere geneesmiddelen

CYP450-enzymen

Gozetotide is geen substraat, remmer of inductor van cytochroom P450 (CYP450)-enzymen. Gallium (^{68}Ga)-gozetotide heeft naar verwachting geen geneesmiddelinteracties met substraten, remmers of inductoren van CYP450.

Transporteiwitten

Gozetotide is geen substraat van BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 of OCT2. Gozetotide is geen remmer van BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 of OCT2. Gallium (^{68}Ga)-gozetotide heeft naar verwachting geen geneesmiddelinteracties met de substraten van deze transporteiwitten.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

In het klinisch onderzoek VISION hadden 752 van de 1.003 (75%) patiënten een leeftijd van 65 jaar of ouder. In het algemeen werden tussen deze patiënten en jongere patiënten geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen.

Nierfunctiestoornis/leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek en biodistributie van gallium (^{68}Ga)-gozetotide worden naar verwachting niet in klinisch relevante mate beïnvloed door een gestoorde nier- of leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gozetotide werd geëvalueerd in veiligheidsfarmacologisch onderzoek en onderzoek naar toxiciteit bij eenmalige dosering. Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij eenmalige dosering.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er zijn geen onderzoeken naar mutageniteit en carcinogeniteit uitgevoerd met gallium (^{68}Ga)-gozetotide.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gentisinezuur
Natriumacetaattrihydraat
Natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6 en 12.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 1 jaar.

Na reconstitutie en radiolabeling is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 6 uur bij 30 °C (zie rubriek 6.4). Rechttop bewaren.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen, reconstitutie, radiolabeling of verdunning het risico van microbiële contaminatie uitsluit.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór reconstitutie: bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en radioactieve labeling, zie rubriek 6.3.

Radiofarmaca dienen te worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Locametz wordt geleverd als een kit, voor meerdere doses, voor radiofarmaceutische bereiding van gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie (zie rubriek 2 en 3). De Locametz-kit bevat een glazen 10 ml-injectieflacon van type I Plus, afgesloten met een stop van rubber en afgedicht met een 'flip-off'-dop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwing

Radiofarmaca mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. De ontvangst, opslag, het gebruik, de verplaatsing en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Radiofarmaca moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bestemd voor gebruik bij de bereiding van gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie en mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend zonder dat eerst de bereidingsprocedure is doorlopen (zie rubriek 4.2 en 12).

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

Vóór reconstitutie is de inhoud van Locametz niet radioactief. Na reconstitutie en radioactieve labeling dient effectieve stralingsafscherming van de gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie te worden gehandhaafd (zie rubriek 3).

Na reconstitutie en radioactieve labeling bevat Locametz een steriele oplossing voor injectie van gallium (^{68}Ga)-gozetotide met een activiteit van maximaal 1.369 MBq. De gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie bevat ook zoutzuur ontstaan uit de gallium-68-chlorideoplossing.

Gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie is een steriele, heldere, kleurloze oplossing voor intraveneuze toediening, zonder onopgeloste deeltjes en met een pH tussen 3,2 tot 6,5.

Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen bij het optrekken en toedienen van gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van de operators tot een minimum wordt beperkt. Effectieve stralingsafscherming is verplicht.

De injectieflacon mag niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van het geneesmiddel beschadigd raakt.

Voor instructies over reconstitutie en radioactieve labeling van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1692/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

09 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09 december 2022

11. DOSIMETRIE

Gallium-68 wordt geproduceerd met behulp van een germanium-68/gallium-68 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)-generator en vervalt met een halveringstijd van 68 minuten tot stabiel zink-68. Gallium-68 vervalt als volgt:

- 89% door positronemissie met een gemiddelde energie van 836 keV, gevolgd door foto-annihilatiestraling van 511 keV (178%);
- 10% door orbitale elektronenvangst (röntgen- of Auger-emissies); en
- 3% door 13 gamma-overgangen van 5 geëxciteerde niveaus.

De effectieve stralingsdosis van gallium (^{68}Ga)-gozetotide is 0,022 mSv/MBq, wat neerkomt op een effectieve stralingsdosis van ongeveer 5,70 mSv bij een toegediende maximale activiteit van 259 MBq.

Mediane geabsorbeerde stralingsdoses voor organen en weefsels van volwassen patiënten (N=6) na intraveneuze injectie van gallium (^{68}Ga)-gozetotide inclusief waargenomen spreiding werden berekend door Sandgren et al, 2019, met behulp van ICRP/ICRU-voxel fantoom met de software IDAC-Dose 2.1. De mediane geabsorbeerde stralingsdoses gallium (^{68}Ga)-gozetotide zijn weergegeven in tabel 4.

Tabel 4 Geschatte mediane geabsorbeerde stralingsdoses gallium (^{68}Ga)-gozetotide

Orgaan	Geabsorbeerde stralingsdosis (mGy/MBq) ¹ N=6	
	Mediaan (mGy/MBq)	Spreiding (mGy/MBq)
Bijnieren	0,048	0,0405 – 0,0548
Hersenen	0,008	0,0065 – 0,0079
Borst	0,008	0,0077 – 0,0087
Endosteum (botoppervlak)*	0,011	0,0095 – 0,0110
Ooglenzen*	0,0051	0,0047 – 0,0054
Galblaaswand	0,027	0,0212 – 0,0343
Hartwand	0,026	0,0236 – 0,0317
Nieren*	0,240	0,2000 – 0,2800
Traanklieren*	0,110	0,0430 – 0,2000
Linker colonwand**	0,014	0,0120 – 0,0140
Lever*	0,053	0,0380 – 0,0710
Longen*	0,016	0,0130 – 0,0170
Spier	0,0083	0,0073 – 0,0086
Slokdarm*	0,014	0,0110 – 0,0150
Alvleesklier	0,019	0,0173 – 0,0209
Recto-sigmoïde colonwand	0,013	0,0108 – 0,0149
Rood (actief) beenmerg*	0,015	0,0140 – 0,0150
Rechter colonwand**	0,014	0,0120 – 0,0140
Speekselklieren*	0,089	0,0740 – 0,1500
Huid*	0,007	0,0059 – 0,0069
Dunne darmwand	0,014	0,0129 – 0,0149
Milt*	0,046	0,0300 – 0,1000
Maagwand*	0,015	0,0150 – 0,0170
Testikels*	0,009	0,0074 – 0,0089
Thymus	0,0081	0,0072 – 0,0085
Schildklier*	0,010	0,0090 – 0,0100
Urineblaaswand*	0,057	0,0280 – 0,0840
Effectieve dosis (mSv/MBq)* ²	0,022	0,0204 – 0,0242

* zoals gerapporteerd door Sandgren et al, 2019; alle andere orgaanschattingen werden geschat op basis van de tijdsgéïntegreerde activiteitscoëfficiënten van de bronorganen die in de publicatie zijn gepubliceerd

** gerapporteerd in Sandgren als een enkele waarde met het label "Colon"

¹ doses werden berekend met behulp van de software IDAC Dose 2.1.

² afgeleid volgens ICRP-publicatie 103

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Wijze van bereiding

Stap 1: Reconstitutie en radioactieve labeling

Locametz maakt rechtstreekse bereiding van gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie mogelijk met het eluaat van een van de volgende generatoren (zie hieronder voor specifieke gebruiksinstructies voor elke generator):

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

Ook moeten de gebruiksinstructies van de fabrikant van de germanium-68/gallium-68-generator worden nageleefd.

Gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie dient te worden bereid volgens de volgende aseptische procedure:

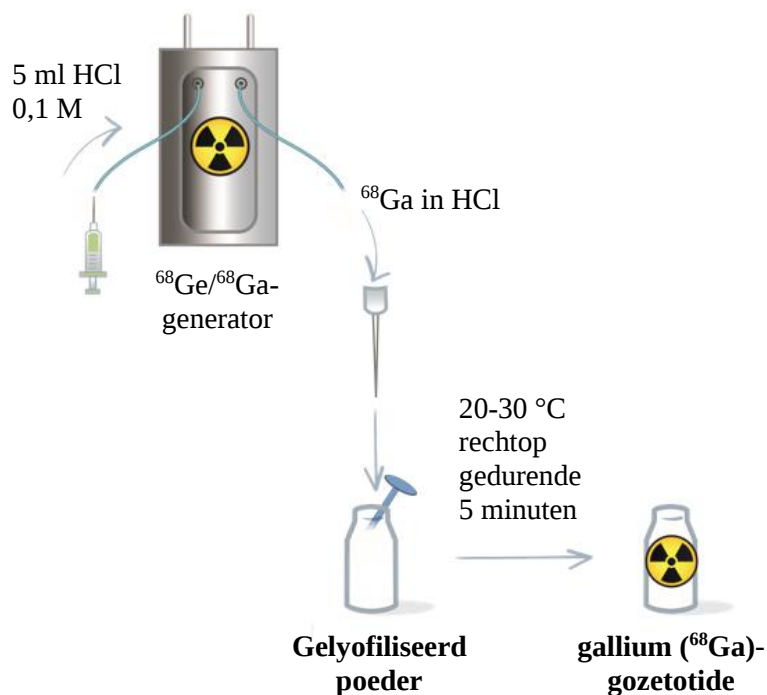
- a. Verwijder de dop van de Locametz-injectieflacon, neem het septum af met een geschikt antisepticum en laat het septum vervolgens opdrogen.
- b. Prik het septum van de Locametz-injectieflacon door met een steriele naald die aangesloten is op een steriel ontluuchtingsfilter van 0,2 micron om tijdens het reconstitutieproces de atmosferische druk binnen de injectieflacon in stand te houden. Plaats de Locametz-injectieflacon in een afschermende loodcontainer.

Volg de generatorspecifieke procedures voor reconstitutie en radioactieve labeling, zoals weergegeven in tabel 5 en figuur 1 en 2. Ga vervolgens verder met stap 2.

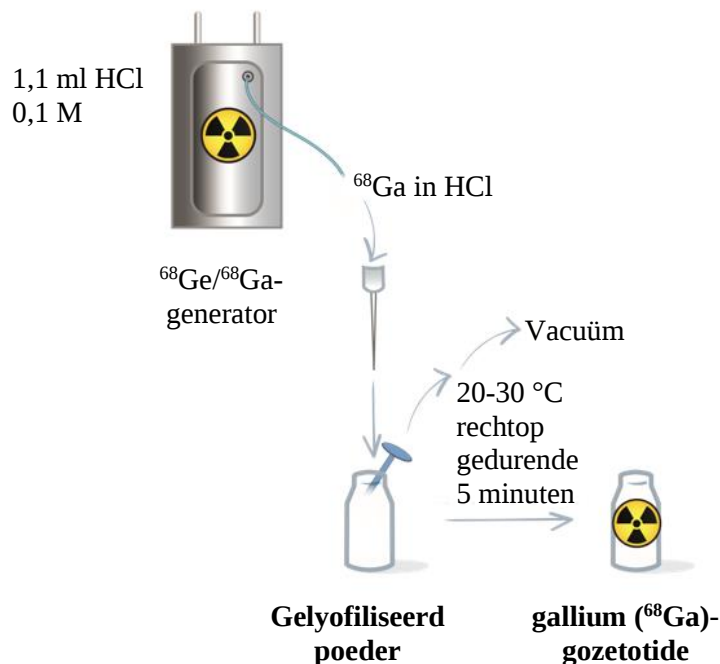
Tabel 5 Reconstitutie en radioactieve labeling met de Eckert & Ziegler GalliaPharm-generator en de IRE ELiT Galli Ad-generator

Bij gebruik van de Eckert & Ziegler GalliaPharm-generator	Bij gebruik van de IRE ELiT Galli Ad-generator
• Sluit de mannelijke luer van de uitstroomlijn van de generator aan op een steriele elutienaald (maat 21G-23G). • Sluit de Locametz-injectieflacon rechtstreeks op de uitstroomlijn van de generator aan door de elutienaald door het rubberen septum te duwen. • Elueer rechtstreeks vanuit de generator in de Locametz-injectieflacon.	
Voer de elutie handmatig of met behulp van een pomp uit volgens de gebruiksaanwijzing van de generator.	Om de elutie te starten: Sluit de Locametz-injectieflacon, via de ontluuchtingsnaald met steriel ontluuchtingsfilter van 0,2 micron, aan op een vacuüm injectieflacon (met een minimumvolume van 25 ml) door middel van een steriele naald (maat 21G-23G) of op een pomp.
Reconstitueer het gelyofiliseerde poeder met 5 ml eluaat.	Reconstitueer het gelyofiliseerde poeder met 1,1 ml eluaat.
Koppel aan het eind van de elutie de Locametz-injectieflacon los van de generator door de elutienaald en de ontluuchtingsnaald met het steriele ontluuchtingsfilter van 0,2 micron uit het rubberen septum te verwijderen. Keer vervolgens de Locametz-injectieflacon eenmaal om en plaats deze rechtop.	Trek aan het eind van de elutie eerst de steriele naald terug uit de vacuüm injectieflacon of koppel de vacuümpomp los om atmosferische druk te creëren in de Locametz-injectieflacon; koppel vervolgens de injectieflacon los van de generator door zowel de elutienaald als de ontluuchtingsnaald met het steriele ontluuchtingsfilter van 0,2 micron uit het rubberen septum te verwijderen.

Figuur 1 Procedure voor reconstitutie en radioactieve labeling voor de Eckert & Ziegler GalliaPharm-generator



Figuur 2 Procedure voor reconstitutie en radioactieve labeling voor de IRE ELiT Galli Ad-generator



Stap 2: Incubatie

- Incubeer de Locametz-injectieflacon rechtop bij kamertemperatuur (20-30 °C) gedurende ten minste 5 minuten, zonder te schudden of te roeren.
- Test na 5 minuten de injectieflacon met de gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie op totale radioactiviteitsconcentratie met een dosiskalibrator en registreer het resultaat.
- Voer kwaliteitscontroles uit volgens de aanbevolen methoden om te controleren op naleving van de specificaties (zie stap 3).

- d. Bewaar de Locametz-injectieflacon met de gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie rechtop in een afschermdende loodcontainer bij een temperatuur beneden 30 °C tot aan het moment van gebruik.
- e. Na toevoeging van gallium-68-chloride aan de Locametz-injectieflacon moet u gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie binnen 6 uur gebruiken.

Stap 3: Specificaties en kwaliteitscontrole

Voer de in tabel 6 genoemde kwaliteitscontroles uit vanachter een venster van loodglas ter bescherming tegen straling.

Tabel 6 Specificaties van de gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie

Test	Acceptatiecriteria	Methode
Versijningsvorm	Helder, kleurloos en zonder onopgeloste deeltjes	Visuele inspectie
pH	3,2 – 6,5	pH-indicatorstrips
Labelingsefficiëntie	Niet-complexvormende gallium-68-species $\leq 3\%$	<i>Instant Thin Layer Chromatography</i> (ITLC, zie details hieronder)

Bepaal de labelingsefficiëntie van gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie door *Instant Thin Layer Chromatography* (ITLC) uit te voeren.

Voer ITLC uit met ITLC SG-strips en met ammoniumacetaat 1M: Methanol (1:1 V/V) als mobiele fase.

ITLC-methode

- a. Ontwikkel de ITLC SG-strip over een afstand van 6 cm vanaf het aanbrengpunt (d.w.z. tot 7 cm vanaf de onderzijde van de ITLC-strip).
- b. Scan de ITLC SG-strip met een radiometrische ITLC-scanner.
- c. Bereken de labelingsefficiëntie met integratie van de pieken op het chromatogram. Gebruik het gereconstitueerde en radioactief gelabelde product niet als het percentage (%) niet-complexvormende gallium-68-species hoger is dan 3%.

De specificaties voor de retentiefactor (R_f) zijn als volgt:

- Niet-complexvormende gallium-68-species, $R_f = 0$ tot 0,2;
- Gallium (^{68}Ga)-gozetotide, $R_f = 0,8$ tot 1.

Stap 4: Toediening

- a. Een aseptische techniek en stralingsafscherming dienen te worden gebruikt bij het optrekken en toedienen van gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie (zie rubriek 4.2 en 6.6).
- b. Verricht voorafgaand aan gebruik een visuele inspectie van de bereide gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie; doe dit vanachter een venster van loodglas ter bescherming tegen straling. Alleen oplossingen die helder en kleurloos zijn en geen onopgeloste deeltjes bevatten, mogen worden gebruikt (zie rubriek 4.2 en 6.6).
- c. Na reconstitutie en radioactieve labeling kan gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie worden verdund met water voor injecties of 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor infusie tot een eindvolume van maximaal 10 ml. Voor de IRE ELiT Galli Ad-generator is verdunning tot een minimumvolume van 4 ml vereist om de osmolaliteit te verminderen.
- d. Neem een spuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van een steriele naald (maat 21G-23G) en een afscherming en trek hiermee de bereide gallium (^{68}Ga)-gozetotideoplossing voor injectie aseptisch op voorafgaand aan toediening (zie rubriek 4.2 en 6.6).
- e. Onmiddellijk voor en na toediening van gallium (^{68}Ga)-gozetotide aan de patiënt moet de totale radioactiviteit in de injectiespuit worden geverifieerd met een dosiskalibrator. De dosiskalibrator moet gekalibreerd zijn en aan de internationale normen voldoen (zie rubriek 4.2).

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.