

Produktion von PET-Radiopharmaka für den klinischen Gebrauch am Beispiel des MVZ-DTZ Berlin

Production of PET – Radiopharmaceuticals for Clinical Use in a Berlin Practice (MVZ-DTZ)

Autoren

W. Mohnike¹, B. Zimontkowski¹, S. Höhnemann², F. Rösch²

Institute

¹DTZ am Frankfurter Tor (MVZ), Berlin

²Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Schlüsselwörter

- PET-Radiopharmaka
- 15-te AMG Novelle
- F-18 FEC

Key words

- PET-Radiopharmaceuticals
- 15th revision of the AMG
- F-18 FEC

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1333216>
 Der Nuklearmediziner 2013; 36: 27–32
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0723-7065

Korrespondenzadresse

Wolfgang Mohnike
 DTZ am Frankfurter Tor (MVZ)
 Kadiner Straße 23
 10243 Berlin
 Tel.: +49/30/29 36 97–49
 Fax: +4930/29 36 97–431
 nuklearmedizin@berlin-dtz.de

Zusammenfassung

PET-Radiopharmaka gehören heute zum Repertoire der modernen Nuklearmedizin, auch wenn die Verfügbarkeit dieser Verbindungen für den niedergelassenen Nuklearmediziner in mehrfacher Hinsicht außerordentlich eingeschränkt ist. Die Verfügbarkeit wird mit dem Inkrafttreten der 15. Novelle des AMG neu geregelt.

Durch das Wegfallen des ehemaligen § 4a Satz 1 Nr. 3 fallen Herstellung und Anwendung dieser Präparationen nun unter den Geltungsbereich des AMG und die damit verbundenen Tätigkeiten sind nach § 67 Abs. 2 bei der zuständigen Genehmigungsbehörde anzeigepflichtig.

Aus der geschilderten Situation ergibt sich die Notwendigkeit der Entwicklung einer Eigenherstellung von Radiopharmaka unter Praxisbedingungen. Das MVZ-DTZ Berlin ist diesen Weg gemeinsam mit dem Institut für Kernchemie der Universität Mainz gegangen. Im Ergebnis kann nach einer Betriebsdauer von 2 Jahren auf eine erfolgreiche und zuverlässige Versorgung der Patienten des MVZ-DTZ Berlin verwiesen werden. Dank dieser Zuverlässigkeit in der eigenen Herstellung hat das MVZ-DTZ Berlin nun auch den Schritt zur Strahlentherapie begonnen. Hier sollen weitere ¹⁸F-Radiopharmaka wie beispielsweise ¹⁸F-FLT zur Therapieplanung in die Produktpalette aufgenommen werden. Damit sind alle praktischen und juristischen Rahmenbedingungen für die qualitativ hochwertige und langfristige Betreuung unserer Patienten gegeben.

Einleitung

PET-Radiopharmaka gehören heute zum Repertoire der modernen Nuklearmedizin – sowohl für die bildgebende molekulare Diagnostik allein als auch zur Patienten-individuellen prä- und posttherapeutischen Behandlungsplanung. Hierzu ist

Abstract

PET-radiopharmaceuticals are an important part of modern nuclear medicine, even though the availability of these compounds to registered nuclear doctors is limited in many ways. New regulations dealing with availability will enter into force along with the 15th revision of the AMG (German medical products act).

§ 4a Clause 1 No. 3 will no longer apply, meaning that production and application will be encompassed within the AMG and the performance of all related practices will require registration with the approving authority in accordance with § 67 paragraph 2.

In this situation, it is necessary to develop radiopharmaceutical production within normal working conditions. MVZ-DTZ Berlin has done this in cooperation with the Institute for Nuclear Chemistry at Mainz University. After operating for 2 years MVZ-DTZ Berlin guarantees successful and reliable medical care of its patients. Due to the reliability of its production, MVZ-DTZ Berlin has also begun radiotherapy. Additional ¹⁸F radiopharmaceuticals, such as ¹⁸F-FLT, will be included in our product line. All practical and legal parameters are now in place to allow us to provide high quality and long-term care for our patients.

weltweit eine Vielzahl hochpotenter PET-Tracer entwickelt worden. Allerdings ist die Verfügbarkeit dieser Verbindungen für den niedergelassenen Nuklearmediziner in mehrfacher Hinsicht außerordentlich eingeschränkt.

1. Ist angewiesen auf kommerzielle PET-Radiopharmaka-Produzenten oder er kooperiert

mit wissenschaftlichen Einrichtungen wie Universitäten, Forschungszentren, die ebenfalls PET-tracer herstellen.

2. Steht in aller Regel nur eine eingeschränkte Produktpalette zur Verfügung – sowohl bezüglich der Pharmaka an sich als auch der Art des eingesetzten Positron-Emitters: ^{11}C -markierte Diagnostika beispielsweise sind wegen der Halbwertszeit des Radionuklids in den meisten Konstellationen nicht „transportfähig“, ganz zu schweigen von ^{13}N - oder ^{15}O -Diagnostika. Damit reduziert sich die Palette der auf Zyklotron-Produktion beruhenden PET-Pharmaka auf ^{18}F -Tracer.

Schließlich bleibt selbst für diese relativ begrenzte Anzahl der logistisch einfacher handhabbaren ^{18}F -Radiopharmaka die Abgabe dieser Produkte von einem Hersteller, egal ob kommerziell oder beispielsweise universitär, an einen niedergelassenen Nuklearmediziner problematisch, denn das AMG erlaubt das „In Verkehr bringen“ nur für zugelassene Pharmaka. Die Anzahl derartig zugelassener PET-Radiopharmaka ist im Wesentlichen auf ^{18}F -FDG beschränkt. Weitere Radiopharmaka sind nur durch wenige Hersteller zugelassen.

Diese Situation widerspricht dem dringenden Bedarf der angemessenen klinischen Versorgung der Patienten. Allerdings existieren diverse Möglichkeiten, diese arzneimittelrechtlichen Beschränkungen zu adressieren, gleichwohl nur im geringen Maße und mit beträchtlichem Aufwand. Für PET-Radiopharmaka greifen hier (a) Abgabe nach AMG im Rahmen klinischer Studien, (b) Abgabe nach AmRadV und (c) Abgabe nach AMG §13.

a) Abgabe nach AMG im Rahmen klinischer Studien

Gesetzliche Grundlagen, geregelt im AMG speziell über §4 (23), definiert die Klinische Prüfung bei Menschen als „... jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen“.

In aller Regel können Radiopharmaka an eine Prüfstelle im Rahmen klinischer Prüfungen zumeist an eine Klinik abgegeben werden. Der niedergelassene Nuklearmediziner wird hier nur in seltenen Fällen angesprochen. In jedem Fall wird vorausgesetzt, dass der Radiopharmaka-Hersteller über eine Herstellungsgenehmigung für das betreffende Radiopharmakon verfügt und eine genehmigte klinische Studie vorliegt.

b) Abgabe nach AmRadV

Die gesetzlichen Grundlagen sind in §2 (1): „Das Verkehrsverbot des § 7 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes gilt nicht für radioaktive Arzneimittel, die...“

1. durch die zuständige Bundesoberbehörde nach § 25 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes zugelassen worden sind oder nach § 21 Abs. 2 Nr. 1a, 1b, 1c, 2, 5 oder 6 des Arzneimittelgesetzes ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden dürfen,
2. nach § 2 Abs. 2 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes als Arzneimittel gelten und keine Fertigarzneimittel sind oder
3. nach § 2 Abs. 2 Nr. 4 des Arzneimittelgesetzes als Arzneimittel gelten. ...

Es gilt weiterhin nicht für radioaktive Arzneimittel, die 1. zur Erkennung der Beschaffenheit, von Zuständen oder Funktionen des Körpers vorgesehen sind, 2. in einer klinischen Einrichtung auf der Grundlage einer Herstellungserlaubnis nach § 13 des

Arzneimittelgesetzes hergestellt und 3. dort für nicht mehr als 20 Behandlungsfälle in der Woche nach dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse aufgrund einer patientenbezogenen ärztlichen Verschreibung angewendet werden, sowie für radioaktive Arzneimittel, die in einer Krankenhausapotheke oder krankenhausesorgenden Apotheke ausschließlich auf der Grundlage zugelassener Radionuklidgeneratoren, Radionuklidkits oder Radionuklidvorstufen nach den Anweisungen des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zubereitet werden“. Damit können Radiopharmaka in begrenztem Umfang (20 Patientendosen/Woche) innerhalb einer klinischen Einrichtung abgegeben werden. Hierbei erlaubt der Begriff „klinische Einrichtung“ einen gewissen Interpretationsspielraum. Des Weiteren ist diese Art der Abgabe nur für Diagnostika zulässig, was mit Inkrafttreten der 15. AMG-Novelle zu einer gewissen Problematik für Radio-Therapeutika führte. Voraussetzung ist auch hier in jedem Fall, dass auch hier eine Herstellungsgenehmigung für das betreffende Radiopharmakon vorliegt.

c) Abgabe nach AMG §13 (2b)

Mit dem Inkrafttreten der 15. Novelle des (AMG) hat sich die Rechtsgrundlage zur Herstellung und Anwendung von nicht-zugelassenen Radiopharmaka geändert.

AMG §13 (2b): „Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf ferner nicht eine Person, die Arzt ist oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugt ist, soweit die Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden...“

Durch das Wegfallen des ehemaligen § 4a Satz 1 Nr. 3 fallen Herstellung und Anwendung dieser Präparationen nun unter den Geltungsbereich des AMG und die damit verbundenen Tätigkeiten sind nach § 67 Abs. 2 bei der zuständigen Genehmigungsbehörde anzeigepflichtig.

§67 (1): „Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde, bei einer klinischen Prüfung bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde, anzuzeigen. Die Entwicklung von Arzneimitteln ist anzuzeigen, soweit sie durch eine Rechtsverordnung nach §54 geregelt ist. Das Gleiche gilt für Personen, die diese Tätigkeiten selbstständig und berufsmäßig ausüben, sowie für Personen oder Personenvereinigungen, die Arzneimittel für andere sammeln. In der Anzeige sind die Art der Tätigkeit und die Betriebsstätte anzugeben; werden Arzneimittel gesammelt, so ist das Nähere über die Art der Sammlung und über die Lagerstätte anzugeben...“

§67 (2): „Ist die Herstellung von Arzneimitteln beabsichtigt, für die es einer Erlaubnis nach §13 nicht bedarf, so sind die Arzneimittel mit ihrer Bezeichnung und Zusammensetzung anzuzeigen“.

Nach §13 Abs. 2b wird eine Herstellungserlaubnis nicht benötigt, soweit die in einer Empfehlung der Expertenfachgruppe 12 genannten Voraussetzungen erfüllt sind. Da diese Möglichkeit der Produktion von Radiopharmaka im Verdacht zur Umgehung der Zulassungspflicht stehen könnte, wird sie von den Behörden zumeist kritisch betrachtet. Falls §13 (2b) nicht als gegeben eingestuft wird, werden radioaktive Arzneimittel unerlaubt in Verkehr gebracht.



Abb. 2 Produktionslabor im Aufbau.



Abb. 3 Produktionslabor im Aufbau.



Abb. 4 Airlock 1/2/Herstellung (im Aufbau).

Da beabsichtigt war, bereits in der Praxis tätiges Personal einzusetzen, galt es, die Mitarbeiter im Rahmen von Hospitationen und Schulungsseminaren in geeigneter Form zu qualifizieren. Hieraus resultierte eine doppelte Belastung der Einrichtung, da einerseits die Mitarbeiter der Praxisroutine entzogen wurden und andererseits Mittel für die Qualifizierung aufgewandt werden mussten. Gemeinsam mit einer erfahrenen Partnereinrichtung wurden die entsprechenden SOP (Standard Operational Procedure) erarbeitet.

Im Sommer 2010 wurde am DTZ die Entscheidung gefällt, eine AMG-konforme Herstellung von PET-Radiopharmaka aufzubauen. In enger Kooperation mit externer Expertise und permanen-

ter Konsultation mit den in Berlin zuständigen diversen Behörden konnten die erforderlichen Baumaßnahmen im Februar 2009 beginnen. Am 17.09.2010 wurde die Herstellungsgenehmigung beantragt, am 16.11.2011 erteilt.

Raumkonzeption

Die gesamte Radiopharmazie ist in 2 Hauptbereiche gegliedert.

1. Der Bereich der Herstellung.
2. Der Bereich der Qualitätskontrolle. Die Anforderungen an die Bereiche unterscheiden sich hauptsächlich in der Reinraumklassifizierung (RRK). Während das Labor der Qualitätskontrolle nicht klassifiziert werden muss, so ist für den Bereich der Herstellung die Reinraumklasse C mit einem entsprechenden Schleusensystem notwendig. Es erfolgt der Zugang über die erste Schleuse mit RRK D und die zweite Schleuse mit der RRK C in den Herstellungsbereich. Durch die im Herstellungsbereich installierten Geräte werden alle Arbeiten unter RRK A Bedingungen durchgeführt.

Neben der Beschaffung der Hot Cells und der Synthesemodule wurde ein Qualitätslabor, bestehend aus HPLC, Gaschromatografie, Dünnschichtchromatografie, pH-Wert-Messgerät, Osmomat, LAL-Test, Aktivitätsmessgerät, Brutschränken und Messgerät für Energiespektren errichtet. Weitere GMP-relevante Bereiche sind das Quarantäne-Lager und die Dokumentationsbibliothek.

• Abb. 2, 3 zeigen den Bereich des Produktionslabors vor und nach Installation der Heißzellen-Systeme.

Der Zugang zum Produktionsraum ist durch eine Doppelschleuse geregelt, • Abb. 4. Dabei liegen die Druckverhältnisse bei

Airlock 1	10 Pa
Airlock 2	- 15 Pa
Herstellung	- 5 Pa

Geräte für Produktion

Im Herstellungsbereich befinden sich neben den Heißzellen (BBS2-V) (• Abb. 5) eine Lamina Flow Box (FHR-SSC-770) und eine automatische Abfülleinheit (Althea-Comecer, Italien)

• Abb. 6. Zur Synthesevorbereitung steht die Lamina Flow Box zur Verfügung, sodass alle vorbereitenden Schritte in RRK A durchgeführt werden. In der Heißzelle steht ein Synthesemodul SynChrom der Firma Raytest für die Synthesen von [¹⁸F]Fluorethylcholin und [¹⁸F]Fluorethylcholin zur Verfügung. Die Synthesen der Radiopharmaka erfolgen untern RRK A Bedingungen in der Heißzelle. Nach Beendigung der Synthese wird die Radiopharmakalösung in die automatische Abfülleinheit (Althea-PC) zur Portionierung und Abfüllung überführt.

Die Abfülleinheit ist mit einer kontinuierlichen Partikelmessung ausgestattet, sodass Abweichungen von der RRK A sofort detektiert werden und mittels eines akustischen Alarms signalisierte werden, • Abb. 6.

Geräte für Analytik/Qualitätskontrolle

Für diesen Bereich ist keine spezielle Reinraumklassifizierung notwendig. Die Bestimmung der im Prüfprotokoll aufgelisteten einzelnen Parameter der Radiopharmakalösung erfolgt mit einer Reihe von Geräten. Die Aktivitätsbestimmung sowie die Halbwertszeit-Kontrolle erfolgt am Isomed 2010 Aktivimeter



Abb. 5 geöffnete Heißzelle BBS2-V mit Synthesemodul SynChrom.



Abb. 6 Abfülleinheit.



Abb. 7 Teil des Kontrolllabors.

der Fa. MED Nuklear-Medizintechnik Dresden. Zur Bestimmung der chemischen und radiochemischen Reinheit stehen eine Radio-HPLC (agilent/raytest) und Radio DC (raytest) zur Verfügung. Bestimmungen der radionuklidischen Reinheit mittels α -Spektroskopie (raytest), Bestimmung der Osmolarität mittels Gefrierpunktbestimmung (Gonotec GmbH) und die Endotoxinbestimmung mittels LAL-Test (Charles River) werden ebenfalls durchgeführt.

Die Sterilität der Radiopharmakalösung wird durch ein externes zertifiziertes Labor bestimmt. Zur Durchführung des Hygienemonitorings sind 2 Brutschränke mit unterschiedlicher Temperierung zur Bebrütung von Sedimentations- und Abklatschplatten installiert.

Des Weiteren steht eine Schmelzpunktbestimmungs-Apparatur für die Eingangskontrolle von Ausgangsstoffen zur Verfügung (◉ Abb. 7).

Personal

Für die Herstellung und Qualitätskontrolle der Radiopharmaka muss qualifiziertes Personal zur Verfügung stehen. Neben der sachkundigen Person, dem Leiter der Qualitätskontrolle und dem Leiter der Herstellung werden 2 weitere Mitarbeiter benötigt, je ein Mitarbeiter für die Herstellung und ein Mitarbeiter für die Qualitätskontrolle der Radiopharmaka. Anfänglich wurden 2 MTRAs intensiv in die Synthese und in die verschiedenen Verfahren der Qualitätskontrolle eingelernt und an den Geräten durch fachkundiges Personal geschult. Neben dieser analytischen Schulung erfolgte auch die Einführung und Schulung in den Themenkomplex der GMP. Die Mitarbeiter erarbeiteten und erstellten ein Qualitätsmanagementsystem für das MVZ. Nach einem Jahr der Produktionserfahrung wurden weitere MTRAs erst in den Bereich der Qualitätskontrolle und anschließend in den Herstellungsbereich eingearbeitet.

GMP/Dokumentation

Die ersten Schritte der GMP-gerechten Dokumentation erfolgte durch die Erstellung von SOPs (Standard Operation Procedure). Nachdem die Geräte im Bereich der Herstellung und Qualitätskontrolle durch externe Firmen qualifiziert und die Methoden validiert wurden, haben die Mitarbeiter zu den verschiedenen Geräten und Verfahren die Arbeitsweisen festgelegt und dokumentiert. Der nächste Schritt war die Dokumentation der Herstellung der Radiopharmaka. Diese wird in den Herstellungsanweisungen und den Herstellungsprotokollen dokumentiert. Die Ergebnisse der Qualitätskontrolle werden durch das Prüfprotokoll dokumentiert, das anhand der Prüfanweisung bearbeitet wird. Die Spezifikationen der Radiopharmaka legen die Grenzwerte der einzelnen Prüfparameter fest. Diese sind soweit es

möglich ist analog der Grenzwerte der 2-[¹⁸F]FDG Monografie. Durch extern durchgeführte Toxizitätsstudien der Markierungsvorläufer und des nicht radioaktiven Pharmakons erhält man spezifische Informationen für das herzustellende Radiopharmakon, die in die Spezifikation einfließen können. Zudem erfolgt die Eingangskontrolle aller Ausgangsstoffe für die Herstellung. Die von verschiedenen Lieferanten erworbenen Ausgangsstoffe werden dokumentiert. Zudem erfolgt eine Bewertung der einzelnen Lieferanten bezüglich ihres Qualitätssicherungssystem und ihrer Zuverlässigkeit. Um auch selbst immer zuverlässig zu arbeiten werden im MVZ-DTZ interne Audits durchgeführt. Dadurch können Fehler oder Versäumnisse schneller und gezielter aufgedeckt und behoben werden. All diese Maßnahmen, die für die Qualitätssicherung im MVZ-DTZ durchgeführt werden, sind detailliert im QS-Handbuch des MVZ-DTZ beschrieben und festgelegt. Neben dem Qualitätssicherungshandbuch bietet der Site Master File eine detaillierte Beschreibung der Produktionsstätte des MVZ-DTZ.

Aktuelle Nutzung/Erfahrungen

Im praktischen Betrieb ergab sich folgender Ablauf:
Um 08:00 Uhr beginnen die Synthesevorbereitungen.
Zertifiziertes ¹⁸F-Fluorid wird von EZ AG, Produktionsstandort Berlin/Adlershof, ca. um 10:00 Uhr im Aktivitätsniveau von 20 GBq angeliefert. Zu diesem Zeitpunkt sind die Synthesevorbereitungen abgeschlossen.
Es beginnt unmittelbar die Synthese des jeweiligen Radiopharmakons gemäß den Herstellungs- und Prüfvorschriften des AMG. Derzeit werden die Tracer ¹⁸F-Cholin und ¹⁸F-Tyrosin hergestellt. Dies dauert bis ca. 12:00 Uhr.
Nach Abschluss der Synthese und Prüfung der notwendigen Qualitätsparameter kann das Radiopharmakon zur Anwendung am Patienten freigegeben werden. Gegen 13:00 Uhr kann injiziert werden. Zur Prüfung der Sterilität des Produktes wird ein Aliquot an ein externes Labor zur Prüfung überstellt. Von jeder hergestellten Charge ist ein „Rückstellmuster“ ein Jahr aufzubewahren.

Quintessenz und Ausblick

Wie aus dem vorstehenden Text erkennbar, ist ein wirtschaftlicher Betrieb im Rahmen eines praxiseigenen Labors aufgrund des hohen personellen und materiellen Aufwandes nicht möglich. In unserer Einrichtung bemühen wir uns, mit den Ressourcen möglichst sparsam und effektiv umzugehen, um die Unterdeckung der Kosten so gering wie möglich zu halten. Andererseits führt die Verfügbarkeit medizinisch relevanter Tracer zu einer Steigerung der Akzeptanz der Methode im Kontext der diagnostischen Verfahren, was wiederum die Auslastung der Untersuchungstechnik verbessert. Durch die verstärkte Einbeziehung der Methode für die Strahlentherapieplanung z.B. von Prostatacarcinomen oder Hirntumoren, die nur bei Verfügbarkeit der o.g. Tracer gegeben ist, wird wiederum der medizinisch sinnvolle Einsatz der Methode PET/CT optimiert.

Vorstellbar wäre die gemeinsame Nutzung derartiger aufwendiger Einrichtungen z.B. im Rahmen von Berufsausübungsgemeinschaften, wofür nach unserem Kenntnisstand derzeit jedoch die rechtlichen Voraussetzungen fehlen.

Dank dieser Zuverlässigkeit in der eigenen Herstellung hat das DTZ nun auch den Schritt zur Strahlentherapie begonnen. Hier sollen weitere ¹⁸F-Radiopharmaka, wie beispielsweise ¹⁸F-FLT zur Therapieplanung in die Produktpalette aufgenommen werden.

Damit sind alle praktischen und juristischen Rahmenbedingungen für die qualitativ hochwertige und langfristige Betreuung unserer Patienten gegeben.

Mit der kürzlich kommerziell verfügbar gewordenen neuen Generation von Mini-Zyklotronen kann man auch einen Ausblick hin zur Selbstherstellung von ¹⁸F wagen: Mini-Zyklotrone wie beispielsweise von GE sind klein, selbstabschirmend, relativ einfach und platzsparend zu installieren. Auch der Routinebetrieb zur Eigenherstellung von ¹⁸F in Aktivitätsniveau von 20–30 GBq, also völlig ausreichend für die Eigenversorgung, erscheint für eine nuklearmedizinische Praxis vorstellbar. Bei einer Investition von ca. 1 Mio. lässt sich ein Break-evens abschätzen in Bezug zu den Kosten für den kommerziellen Bezug von ¹⁸F. Insofern ist u.U. die rechtzeitige Einplanung eines separaten Raumbereiches von ca. 3 × 4 m Grundfläche für ein Mini-Zyklotron ratsam.