

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SomaKit TOC 40 micrograme kit pentru medicamente radiofarmaceutice

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere conține edotreotidă 40 micrograme.

Radionuclidul nu face parte din acest kit.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Kit pentru medicamente radiofarmaceutice conținând:

- Pulbere pentru soluție injectabilă: flaconul conține o pulbere liofilizată de culoare albă.
- Soluție tampon de reacție: flaconul conține o soluție limpede, incoloră.

Pentru marcarea radioactivă cu soluție de clorură de galiu (^{68}Ga).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

După efectuarea marcării radioactive cu soluție de clorură de galiu (^{68}Ga), soluția de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) obținută este indicată pentru detectarea imagistică prin tomografie cu emisie de pozitroni (PET) a supra-expresiei receptorilor de somatostatina la pacienți adulți cu tumori neuroendocrine gastroenteropancreatice (TNE-GEP) confirmate sau suspectate bine diferențiate în vederea localizării tumorilor primare și a metastazelor acestora.

4.2 Doze și mod de administrare

Medicamentul trebuie administrat numai de către profesioniștii din domeniul sănătății, cu experiență tehnică în folosirea și manipularea agenților de diagnostic în medicina nucleară și numai într-un spațiu special amenajat pentru medicina nucleară.

Doze

Activitatea recomandată pentru un adult care cântărește 70 kg este între 100 și 200 MBq, administrată prin injectare intravenoasă lentă.

Activitatea va fi adaptată la caracteristicile pacientului, tipul de cameră PET folosită și modul de captare.

Vârstnici

Nu sunt necesare doze speciale pentru pacienții vârstnici.

Insuficiență renală/hepatică

Siguranța și eficacitatea edotreotidei de galiu (^{68}Ga) nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea edotreotidei de galiu (^{68}Ga) nu au fost stabilite la copii și adolescenți, care necesită doze diferite față de adulți. Nu se recomandă folosirea SomaKit TOC la pacienți pediatrici.

Mod de administrare

SomaKit TOC este destinat exclusiv administrării intravenoase în doză unică.

Acest medicament trebuie marcat radioactiv înainte de a fi administrat pacientului.

Activitatea edotreotidei de galiu (^{68}Ga) trebuie măsurată cu un activimetru imediat înainte de injectare.

Injectarea edotreotidei de galiu (^{68}Ga) trebuie să se efectueze intravenos pentru a evita extravazarea locală care ar duce la iradierea accidentală a pacientului și artefacte imagistice.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 și 12.

Pentru pregătirea pacientului, vezi pct. 4.4.

Obținerea imaginilor

SomaKit TOC marcat radioactiv este adecvat utilizării în imagistica medicală PET. Imaginea captată trebuie să includă un cadru integral al corpului de la craniu până la jumătatea coapselor. Durata recomandată pentru obținerea imaginilor este între 40 și 90 de minute de la injectare. Momentul inițial și durata captării imaginilor trebuie adaptate în funcție de echipamentul folosit, pacient și caracteristicile tumorii, pentru a putea obține cea mai bună calitate posibilă a imaginii.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare dintre componentele medicamentului farmaceutic marcat radioactiv.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Riscul reacțiilor de hipersensibilitate sau anafilactice

În cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate sau anafilactice, administrarea medicamentului trebuie oprită imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratament intravenos. Pentru a permite acționarea imediată în caz de urgențe, medicamentele și echipamentele necesare, cum este sonda endotraheală, trebuie să fie disponibile imediat.

Justificarea raportului beneficiu-risc pentru fiecare caz în parte

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie justificată de beneficiul posibil. Doza administrată în fiecare caz în parte trebuie să fie cât mai mică posibil pentru a obține informațiile de diagnostic necesare.

Insuficiență renală/hepatică

Se va acorda o atenție specială raportului beneficiu-risc la acești pacienți, deoarece este posibilă o expunere crescută la radiații.

Copii și adolescenți

Pentru informații privind utilizarea la populația pediatrică, vezi pct. 4.2.

Pregătirea pacientului

Pacientul trebuie să se hidrateze bine înainte de începerea examinării și trebuie îndemnat să urineze cât mai des cu puțință în primele ore de după examinare pentru a reduce radiația.

Erori de interpretare a imaginilor cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga)

Imaginile PET cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga) reflectă prezența receptorilor pentru somatostatină din țesuturi.

Printre organele cu o asimilare fiziologică ridicată a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) se numără splina, rinichii, ficatul, glanda pituitară, glanda tiroidă și glandele suprarenale. De asemenea, se poate observa asimilarea ridicată a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) și prin procesul uncinat al pancreasului.

O asimilare crescută a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) nu este specifică leziunilor TNE-GEP. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să cunoască faptul că pot fi necesare alte imagini sau investigații histologice și/sau alte investigații relevante pentru determinarea diagnosticului.

Data fiind captarea fiziologică a galiului (^{68}Ga), splenoza și splina intrapancreatică accesorie pot fi identificate accidental cu metode de diagnostic vizat prin receptorii de somatostatină. Au fost raportate cazuri în care astfel de captare a fost diagnosticată greșit ca tumoră neuroendocrină, ducând la intervenție inutilă. Tulburări la nivelul splinei (de exemplu, splenectomie, splenoză și splină accesorie intrapancreatică) trebuie, de asemenea, să fie luate în calcul ca factor relevant atunci când se raportează rezultatul diagnosticului vizat privind receptorii de somatostatină.

Înregistrarea unor rezultate pozitive implică evaluarea unei posibile alte boli, caracterizate prin concentrații mari de receptori de somatostatină la nivel local. De exemplu, o creștere a densității receptorilor de somatostatină se poate înregistra în următoarele stări patologice: inflamații subacute (zone cu concentrat limfocitar, inclusiv ganglioni limfatici reactivi, de exemplu, după vaccinare), afecțiuni ale tiroidei (de exemplu autonomia funcțională a tiroidei și tiroidita Hashimoto), tumori ale glandei pituitare, neoplasme pulmonare (carcinomul cu celule mici), meningioame, carcinom mamar, boala limfoproliferativă (de exemplu boala Hodgkin și tipuri de limfoame non-Hodgkin) și tumori apărute din țesut derivat embrionar din creasta neurală (de exemplu, paragangliom, carcinom medular tiroidian, neuroblastom, feocromocitom).

În cazul sindromului Cushing, o expunere pe termen lung la cortizol endogen în exces poate diminua expresia receptorilor de somatostatină, influențând negativ imaginile rezultate prin asimilarea receptorilor de somatostatină cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga). Astfel, la pacienții cu leziuni TNE-GEP și sindrom Cushing, se recomandă normalizarea valorilor concentrațiilor plasmatice de cortizol, înainte de efectuarea imaginilor PET cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga).

Limitări ale investigațiilor de imagistică cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga)

În cazul leziunilor TNE-GEP, o asimilare mai intensă a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) față de normal este un indicator semnificativ. Cu toate acestea, leziunile TNE-GEP care nu exprimă o densitate suficientă a receptorilor de somatostatină nu pot fi vizualizate cu ajutorul edotreotidei de galiu (^{68}Ga). Imaginile PET cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga) trebuie interpretate vizual, iar măsurarea semicantitativă a asimilării edotreotidei de galiu (^{68}Ga) nu trebuie utilizată pentru interpretarea clinică a imaginilor.

Datele care susțin eficacitatea edotreotidei de galiu (^{68}Ga) în predicția și monitorizarea răspunsului terapeutic la terapia cu radionuclizi a receptorilor peptidici (TRRP) în TNE metastazate confirmate histologic sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Folosirea concomitentă a analogilor de somatostatină

Este de preferat efectuarea imagisticii cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga) în ziua (zilele) dinaintea următoarei administrări a unui analog de somatostatină. Vezi pct. 4.5.

După procedură

Contactul apropiat cu copiii și femeile gravide trebuie restricționat în primele 12 ore după administrare.

Atenționări speciale

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Din cauza pH-ului acid al soluției de edotreotidă de galiu (^{68}Ga), extravazarea accidentală poate cauza iritații locale. În cazul extravazării, trebuie oprită injectarea, trebuie schimbat locul de injectare iar zona afectată trebuie irigată cu soluție de clorură de sodiu.

Precauțiile cu privire la pericolele pentru mediul înconjurător sunt incluse în pct. 6.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Somatostatina și analogii acesteia sunt probabil într-o competiție pentru a se lega de aceeași receptori pentru somatostatină. Astfel, în cazul tratamentului pacienților cu analogi de somatostatină, este de preferat efectuarea imagisticii cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga) în ziua (zilele) dinaintea următoarei administrări a analogului de somatostatină.

O expunere pe termen lung la cortizol endogen în exces poate diminua imaginea expresarea receptorilor de somatostatină, influențând negativ imaginile rezultate prin asimilarea receptorilor de somatostatină cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga). La pacienții cu sindrom Cushing, trebuie luată în considerare normalizarea cortizolului endogen înainte de efectuarea imaginilor PET cu SomaKit TOC.

Există anumite dovezi potrivit cărora corticosteroizii pot induce diminuarea răspunsului receptorilor de subtip 2 pentru somatostatină (SSTR2). Administrarea repetată a unor doze mari de glucocorticosteroizi înainte de administrarea edotreotidei de galiu (^{68}Ga) poate cauza o expresie insuficientă a SSTR2 pentru o vizualizare adecvată a TNE pozitive pentru receptorii de somatostatină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Atunci când se intenționează administrarea de medicamente radiofarmaceutice unei femei aflate la vârsta fertilă, este important de stabilit dacă aceasta este gravidă sau nu. Până la proba contrarie, trebuie să se presupună că orice femeie căreia i-a întârziat menstruația este gravidă. Dacă există dubii cu privire la existența posibilă a unei sarcini (dacă femeii i-a întârziat menstruația, dacă menstruația este foarte neregulată etc.), pacientei trebuie să i se recomande tehnici alternative, care nu utilizează radiația ionizantă (dacă acestea există).

Sarcina

Nu există date disponibile în legătură cu utilizarea medicamentului în timpul sarcinii. Procedurile cu radionuclizi efectuate în cazul femeilor gravide implică și anumite doze de radiații asupra fătului. Prin urmare, în timpul sarcinii trebuie efectuate numai investigațiile esențiale, atunci când beneficiul potențial depășește cu mult riscul la care sunt supuși mama și fătul.

Alăptarea

Înainte de a administra medicamente radiofarmaceutice unei femei care alăptează, se va lua în considerare posibilitatea de a amâna administrarea radionuclidului până în momentul în care aceasta întrerupe alăptarea, precum și alegerea celor mai adecvate medicamente radiofarmaceutice, ținând cont de radioactivitatea excretată în laptele matern. Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea va fi întreruptă timp de 12 ore, iar laptele secretat în această perioadă va fi aruncat.

Contactul apropiat cu copiii trebuie restricționat în primele 12 ore de la injectare.

Fertilitatea

Nu au fost efectuat studii pentru evaluarea impactului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Edotreotida de galiu (^{68}Ga) nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Expunerea la radiația ionizantă este legată de inducerea cancerului și un potențial de dezvoltare a defectelor ereditare. Deoarece doza eficientă este de 4,5 mSv, când se administrează activitatea maximă recomandată de 200 MBq, este de așteptat ca aceste reacții adverse să apară cu o probabilitate redusă.

Reacțiile adverse sunt împărțite pe grupe, în conformitate cu convenția MedDRA privind frecvențele: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvență necunoscută: durere la locul de injectare

Descrierea anumitor reacții adverse

Au fost raportate cazuri în care captarea fiziologică a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) la nivelul țesutului splenic a fost diagnosticată greșit ca tumoră neuroendocrină, ducând la intervenție inutilă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul administrării unei supradoze de radiații, doza absorbită de pacient trebuie redusă, atunci când acest lucru este posibil, prin creșterea eliminării radionuclizilor din organism prin hidratare forțată și micțiune frecventă. Poate fi utilă estimarea dozei efective care a fost aplicată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Radiofarmaceutice pentru diagnostic, alte medicamente radiofarmaceutice utilizate în scop diagnostic pentru detecția tumorilor. Codul ATC: V09IX09.

Mecanism de acțiune

Edotreotida de galiu (^{68}Ga) se leagă de receptorii pentru somatostatina. *In vitro*, acest medicament radiofarmaceutic se leagă cu un nivel ridicat de afinitate în principal de SSTR2 dar, într-o mai mică măsură și de SSTR5.

In vivo, corelația semicantitativă nu a fost evaluată între asimilarea edotreotidei de galiu (^{68}Ga) în tumori și densitatea SSTR în probe histopatologice, nici la pacienții cu TNE-GEP și nici în organele normale. Mai mult decât atât, legarea *in vivo* a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) de structuri sau receptori altele decât SSTR rămâne necunoscută.

Efecte farmacodinamice

La concentrațiile chimice folosite pentru examinările de diagnosticare, edotreotida de galiu (^{68}Ga) nu pare să aibă un efect farmacodinamic relevant clinic.

Edotreotida este un analog de somatostatina. Somatostatina este un neurotransmițător din sistemul nervos central, dar este, de asemenea, un hormon care se leagă de celulele de origine neuroendocrină și inhibă eliberarea de hormon de creștere, insulină, glucagon și gastrină. Nu există date referitor la faptul dacă administrarea intravenoasă de edotreotidă produce variații ale nivelurilor serice de gastrină și glucagon.

Eficacitate și siguranță clinică

Pentru detectarea localizării primare a TNE-GEP în cazul unor niveluri în creștere ale unui marker tumoral biochimic relevant sau în cazul metastazelor dovedite ale TNE, sensibilitatea și respectiv specificitatea PET cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga) în funcție de pacient au fost de 100 % (4/4) și, respectiv, 89 % (8/9), în studiul prospectiv realizat de Gabriel și colab., 2007. Rata de detectare a leziunilor a fost de 75% (3/4) în subgrupul de pacienți cu localizare primară a tumorii necunoscută în studiul prospectiv realizat de Frilling și colab., 2010. În studiul retrospectiv realizat de Schreiter și colab. 2014, comparația intra-individuală într-un subgrup de 20 de pacienți a arătat că edotreotida de galiu (^{68}Ga) a permis localizarea tumorii primare la 9/20 (45 %) pacienți, în timp ce cu ajutorul pentetreotidei de indiu (^{111}In) acest lucru a fost realizat la 2/20 (10 %) pacienți.

O comparație prospectivă intra-individuală a arătat că edotreotida de galiu (^{68}Ga) detectează leziunile mai bine decât pentetreotida de indiu (^{111}In). A fost observată o rată de detectare a leziunilor de 100% (40/40) față de 85% (34/40) în studiul realizat de Hofmann și colab, 2001, în care au fost recrutați pacienți cu TNE dovedite histologic cu localizare bronșică (n=2) sau intestinală (n=6). În studiul realizat de Buchmann și colab., 2007, care a cuprins 27 de pacienți, majoritatea cu TNE-GEP (59%) sau TNE cu localizare primară necunoscută (30%), edotreotida de galiu (^{68}Ga) a identificat 279 leziuni față de 157 leziuni vizualizate cu ajutorul pentetreotidei de indiu (^{111}In). În studiul realizat de Van Binnebeek și colab., 2015, care a cuprins 53 pacienți cu TNE-GEP metastatice (majoritatea TNE-GEP (n=39) sau TNE cu origine necunoscută (n=6)), rata de detectare în funcție de leziune pentru edotreotida de galiu (^{68}Ga) a fost de 99,9 % (1098/1099) față de 60 % (660/1099) pentru pentetreotida de indiu (^{111}In), pe baza scanărilor efectuate la monitorizare. În studiul realizat de Lee și colab, 2015, care a cuprins 13 pacienți cu TNE-GEP, a fost detectat un număr total de 35 leziuni pozitive la 10 pacienți, fie prin PET/CT cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga), fie prin SPECT/CT cu pentetreotidă de indiu (^{111}In), în timp ce 3 pacienți nu au prezentat nicio leziune pozitivă prin niciuna din metodele imagistice. Edotreotida de galiu (^{68}Ga) a detectat 35/35 (100%) leziuni față de 19/35=54% pentru SPECT/CT cu pentetreotidă de indiu (^{111}In). În studiul realizat de Kowalski și colab., 2003, care a cuprins 4 pacienți cu TNE-GEP, edotreotida de galiu (^{68}Ga) a demonstrat o rată de detectare mai bună în funcție de pacient (100%) decât pentetreotida de indiu (^{111}In) (50%).

Datele disponibile privind eficacitatea clinică a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) pentru indicația de predicție și monitorizare a răspunsului terapeutic la terapia cu radionuclizi a receptorilor peptidici (TRRP) în TNE metastatice confirmate histologic sunt limitate. Au fost depuse cinci studii, unul dintre acestea fiind un studiu prospectiv (Gabriel și colab., 2009) și patru fiind retrospective (Kroiss și colab., 2013, Ezziddin și colab., 2012, Kratochwil și colab., 2015 și Luboldt și colab., 2010a). În studiul realizat de Gabriel și colab., 2009, edotreotida de galiu (^{68}Ga) pre-TRRP a fost comparat cu CT sau RMN, utilizând criteriile de evaluare a răspunsului în cazul tumorilor solide (RECIST). PET și CT cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga) au arătat un rezultat concordant la 32 pacienți (70%) și discrepanțe la 14 pacienți (30%), dintre care 9 au prezentat progresia bolii, iar 5 remisiune.

Studiul retrospectiv realizat de Kroiss și colab., 2013, care a cuprins 249 pacienți cu TNE a arătat că TRRP nu influențează semnificativ asimilarea semicantitativă a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) la PET, cu excepția metastazelor hepatice ale pacienților cu TNE, însă în studiu nu au existat confirmări histologice. Celelalte trei studii retrospective au recrutat eșantioane mici (cuprinse între 20 și 28 pacienți cu TNE-GEP sau cu cancer de origine necunoscută) și au constatat că asimilarea semicantitativă la scanările PET cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga) pre-TRRP a fost corelată cu dozele absorbite de tumoră per activitatea injectată a primului ciclu de tratament ulterior, au fost diferite în leziunile clasificate cu răspuns la tratament față de cele clasificate fără răspuns la tratament după trei cicluri de TRRP și au ajutat la separarea metastazelor hepatice de țesutul hepatic normal.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuire

După injectarea intravenoasă, edotreotida de galiu (^{68}Ga) este eliminată rapid din sânge după eliminarea bi-exponențială a dozei cu timp de înjumătățire de $2,0 \pm 0,3$ minute și, respectiv, 48 ± 7 minute.

Absorbție în organe

Organul cu cea mai mare absorbție fiziologică de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) este splina, urmată de rinichi. Absorbția în ficat și în glanda pituitară, tiroidă și glandele suprarenale este mai mică. De asemenea, poate fi observată o absorbție fiziologică mare a edotreotidei de galiu (^{68}Ga) de către procesul uncinat al pancreasului. După 50 de minute de la administrarea intravenoasă, acumularea de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) pare să se stabilizeze în toate organele.

S-a observat că absorbția în organe nu depinde de vârstă în țesuturile umane normale și, de asemenea, nu depinde nici de sex (cu excepția glandei tiroide și a capului pancreasului).

Eliminare

Nu au fost detectați metaboliți radioactivi în ser timp de 4 ore de la injectarea intravenoasă a edotreotidei de galiu (^{68}Ga).

Aproximativ 16% din doza de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) este eliminată din corp prin urină în 2 până la 4 ore. Peptida este eliminată prin rinichi ca un compus intact.

Timp de înjumătățire

Dat fiind faptul că rata de eliminare este substanțial mai mică față de timpul de înjumătățire al galiului (^{68}Ga) (68 min), timpul de înjumătățire biologic va avea un impact scăzut asupra timpului de înjumătățire efectiv al medicamentului, ceea ce ulterior ar fi de așteptat că va fi ceva mai puțin de 68 minute.

Insuficiență renală/hepatică

Nu au fost studiate proprietățile farmacocinetice la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au indicat riscuri speciale pentru edotreotida de galiu (^{68}Ga) la oameni.

Evaluarea toleranței la nivel local a indicat semne de inflamație ușoară spre moderată în regiunea perivasculară la anumite animale, care pot fi atribuite pH-ului acid al soluției.

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea, embriologia, mutagenicitatea sau carcinogenicitatea pe termen lung.

În ceea ce privește noul excipient (1,10-fenantrolina), în timpul studiului privind toxicitatea efectuat cu formula din SomaKit TOC inclusiv 1,10-fenantrolina într-o doză de 400 de ori mai mare decât doza pentru om, nu au fost remarcate semne de toxicitate.

Studiile privind genotoxicitatea pentru 1,10-fenantrolina disponibile în literatura de specialitate indică rezultate negative pentru testul privind mutațiile bacteriene (testul Ames), în timp ce într-un test al celulelor limfom la șoarece, s-a demonstrat o posibilă genotoxicitate la concentrații de 750 de ori mai mari decât concentrația maximă de 1,10-fenantrolină din sângele pacienților. Cu toate acestea, chiar presupunând cea mai nefavorabilă referință pentru limitele impurităților genotoxice și carcinogenice, riscul privind cantitatea urmelor lăsate de 1,10-fenantrolină în formula SomaKit TOC este considerat neglijabil la doza care va fi administrată pacienților: expunerea la 1,10-fenantrolina (5 μg /doză) este de 24 ori mai mare față de nivelul de asimilare zilnică acceptabil pentru impuritatea genotoxică (120 μg /zi pentru expuneri <1 lună).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pulbere

1,10-fenantrolina
Acid gentizic
Manitol (E421)

Soluție tampon

Acid formic
Hidroxid de sodiu (E524)
Apă pentru preparate injectabile

După marcarea radioactivă, soluția obținută conține de asemenea, ca excipient, acid hidroloric din eluatul din generator.

6.2 Incompatibilități

Marcarea radioactivă a moleculelor transportoare cu clorură de galiu (^{68}Ga) este foarte sensibilă la prezența impurităților din metal. Trebuie folosite numai seringi și ace de seringă care pot minimiza nivelul de impurități cu urme de metal (de exemplu, ace nemetalice sau învelite în silicon).

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 12.

6.3 Perioada de valabilitate

Kit ambalat pentru comercializare

2 ani.

După marcarea radioactivă

4 ore.

A se păstra la temperaturi mai mici de 25°C după marcarea radioactivă.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după marcarea radioactivă, vezi pct. 6.3.

Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale pentru materiale radioactive.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare

Fiecare cutie conține:

- Un flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă: Un flacon din sticlă de 10 ml tip I cu dop din cauciuc de brombutilic și sigilat cu un capac detașabil. Fiecare flacon conține 40 micrograme de edotreotidă.
- Un flacon cu soluție tampon de reacție: Un flacon din polimer olefin ciclic de 10 ml închis cu un dop de teflon și sigilat cu un capac detașabil. Fiecare flacon conține 1 ml de soluție tampon de reacție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Atenționare generală

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie recepționate, utilizate și administrate doar de către persoane autorizate, în structuri clinice specifice. Primirea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestora sunt supuse reglementărilor și/sau autorizărilor adecvate din partea organizațiilor oficiale competente.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie preparate astfel încât să respecte atât cerințele privind siguranța împotriva radiațiilor, cât și pe cele privind calitatea farmaceutică. Trebuie luate măsuri adecvate privind asepsia.

Conținutul flacoanelor este destinat numai pentru utilizarea la prepararea soluției injectabile de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) și nu trebuie administrat direct pacientului fără să treacă înainte prin procedura de preparare.

Fiecare flacon a 40 micrograme conține o cantitate mai mare de substanță activă. Totuși, se recomandă ca flaconul să fie pregătit conform instrucțiunilor și să fie utilizat pentru doza aferentă unui singur pacient; orice cantitate rămasă trebuie aruncată după marcarea radioactivă și utilizare.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind marcarea radioactivă a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Dacă, în orice moment pe parcursul preparării acestui medicament, integritatea flaconului este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

Procedurile de administrare trebuie efectuate astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare a medicamentului și iradierea persoanelor care efectuează administrarea. Ecranarea adecvată este obligatorie.

Conținutul kitului nu este radioactiv înainte de prepararea extemporanee. Cu toate acestea, după adăugarea soluției de galiu (^{68}Ga), trebuie menținut un nivel adecvat de ecranare a medicamentului final.

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice supune celelalte persoane la riscuri induse de radiațiile externe sau de contaminarea prin stropi de urină, vomă, sânge etc. Prin urmare, trebuie luate precauțiile de protecție împotriva radiațiilor, în conformitate cu reglementările naționale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1141/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 08/12/2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12/11/2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Galiu-68 se dezintegrează cu un timp de înjumătățire de 68 minute la zinc-68 stabil, 89% prin emisia de pozitroni cu o energie medie de 836 keV urmată de radiații de anihilare fonică de 511 keV (178%), 10% prin captură de electron orbital (raze X sau emisii Auger) și 3% prin 13 tranziții gamma din 5 nivele de excitare.

Dozimetria pentru edotreotida de galiu (^{68}Ga) a fost calculată de Sandstrom et al. (2013), folosind programul software OLINDA/EXM 1.1 (tabelul 1).

Tabelul 1: Dozimetria pentru edotreotida de galiu (^{68}Ga)

Doza absorbită în organele selectate	mGy/MBq
Organe	Media
Glandele suprarenale	0,077
Creier	0,010
Sâni	0,010
Peretele vezicii biliare	0,015
Peretele porțiunii inferioare a intestinului gros	0,015
Intestinul subțire	0,023
Peretele stomacal	0,013
Peretele porțiunii superioare a intestinului gros	0,020
Peretele inimii	0,020
Rinichi	0,082
Ficat	0,041
Plămâni	0,007
Mușchi	0,012
Ovare	0,015
Pancreas	0,015
Măduva roșie	0,016
Celule osteogenice	0,021
Piele	0,010
Splina	0,108
Testicule	0,011
Timus	0,011
Tiroida	0,011
Peretele vezicii urinare	0,119
Uter	0,015
Total corp	0,014
Doza efectivă mSv/MBq	0,021

Doza efectivă care rezultă din administrarea unei doze de 200 MBq la un adult cu o greutate de 70 kg este de aproximativ 4,2 mSv.

Pentru o doză administrată de 200 MBq, doza de radiație obișnuită pentru organele critice, care sunt peretele vezicii urinare, splina, rinichii și glandele suprarenale, este de aproximativ 24, 22, 16, respectiv, 15 mGy.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Siguranța radiologică – manipularea medicamentului

Când se manipulează SomaKit TOC marcat radioactiv, se utilizează mănuși impermeabile, ecrane de protecție eficace împotriva radiațiilor și se impun măsuri de siguranță adecvate pentru a preveni expunerea inutilă la radiații a pacientului, lucrătorilor, personalului clinic și a altor persoane.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie utilizate de profesioniștii din domeniul sănătății sau sub supravegherea acestora, personal care este calificat prin cursuri specifice și care are experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a radionuclizilor; experiența și instruirea trebuie să fie aprobate de agenția guvernamentală corespunzătoare, împuternicită să autorizeze utilizarea radionuclizilor.

Soluția de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) trebuie preparată în conformitate cu standardele de protecție împotriva radiațiilor și standardele de calitate farmaceutică, în special în ceea ce privește tehnica aseptică. Dacă, în orice moment pe parcursul preparării acestui medicament, integritatea flaconului este compromisă, medicamentul nu trebuie utilizat.

Trebuie folosită o seringă din plastic de 1 ml cu un spațiu mort redus pentru a măsura volumul adecvat de soluție tampon de reacție care trebuie adăugat în momentul preparării. Nu se va folosi o seringă din sticlă.

Pentru administrare, soluția trebuie scoasă prin dop folosind o seringă de unică folosință cu ecranare de protecție adecvată și un ac steril de unică folosință sau folosind un sistem de aplicare automată autorizat.

Metoda de preparare

SomaKit TOC este furnizat sub forma unui kit conținând două flacoane. Se utilizează pentru marcarea radioactivă cu o soluție de clorură de galiu (^{68}Ga) care respectă prevederile Farmacopeii Europene monografia 2464 *Soluția de galiu (^{68}Ga) pentru marcarea radioactivă* și care este și sterilă și a fost testată pentru compatibilitatea cu SomaKit TOC. Trebuie folosite numai generatoare care au fost autorizate ca medicamente în UE. Pentru mai multe informații, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru generatorul respectiv.

S-a demonstrat că următoarele generatoare autorizate sunt compatibile cu SomaKit TOC:

- Generatorul de radionuclizi GalliaPharm, 0,74 – 1,85 GBq, (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH);
- Generatorul de radionuclizi Galli Ad, 0,74 – 1,85 GBq, (IRE-Elit).

Soluția de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) pentru injectare intravenoasă trebuie preparată în conformitate cu procedura aseptică, regulamentele locale și următoarele instrucțiuni.

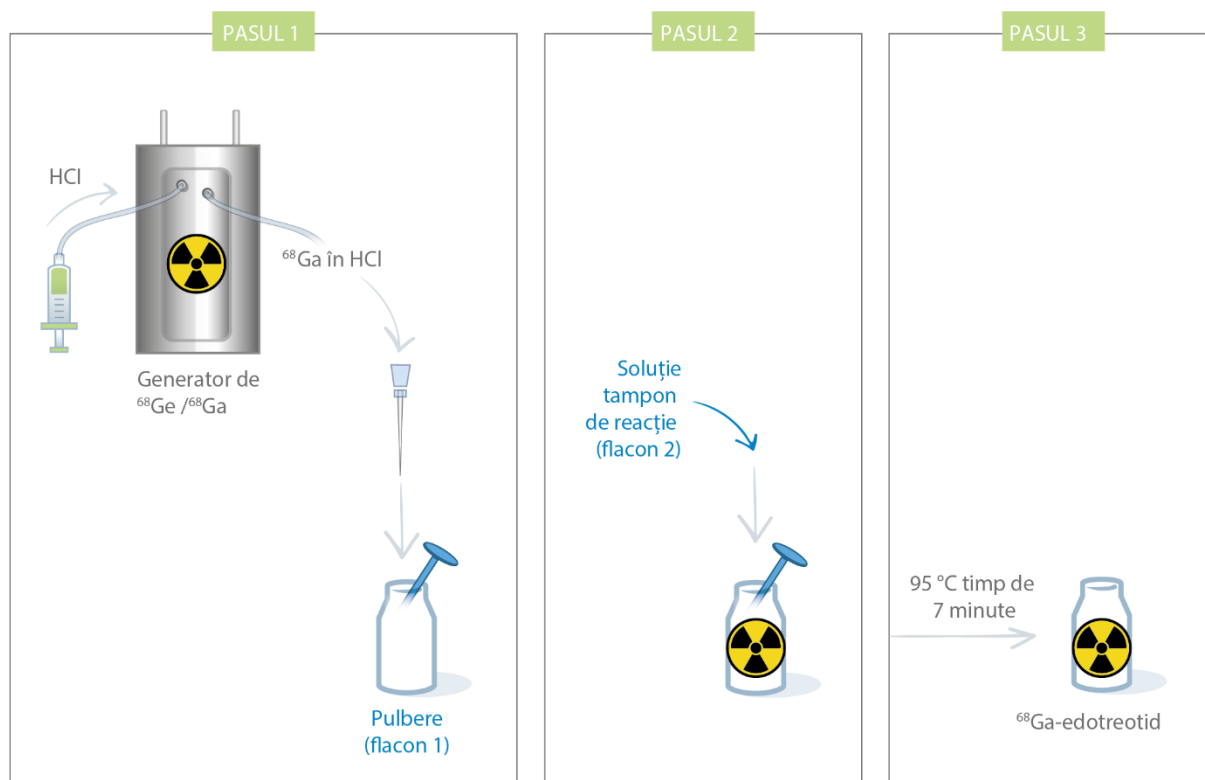
Reconstituirea cu generatorul GalliaPharm:

- a. Dacă este posibil, pentru mai multă ușurință în prepararea SomaKit TOC pentru marcarea radioactivă, platforma de încălzire trebuie amplasată în imediata apropiere a generatorului.
- b. Stabiliți temperatura băii uscate ecranate, prevăzută cu orificii de 25 mm diametru, la 95 °C. Înainte de a începe procedura de reconstituire, folosind un termometru asigurați-vă că temperatura atinge punctul setat și se stabilizează.
- c. Scoateți dopul flaconului cu pulbere (flacon 1) și curățați partea de deasupra a flaconului cu o substanță antiseptică adecvată pentru a dezinfecta suprafața, după care așteptați să se usuce.
- d. Perforați membrana flaconului 1 (pulbere pentru soluție injectabilă) cu ajutorul unui filtru de aerisire steril, de 0,2 μm pentru a păstra presiunea atmosferică în flacon în timpul procesului de marcarea radioactivă. Pentru a evita contaminarea metalică acul steril al filtrului de aerisire de 0,2 μm nu trebuie să intre în niciun moment în contact cu eluatul.
- e. Scoateți dopul flaconului 2 (soluție tampon de reacție) și curățați partea de deasupra a flaconului cu o substanță antiseptică adecvată pentru a dezinfecta suprafața, după care așteptați să se usuce. Cu ajutorul unei seringi sterile de 1 ml, extrageți 0,5 ml de soluție tampon de reacție, și mențineți soluția tampon de reacție în seringă pentru pasul „i”.
- f. Conectați racordul tată luer de pe linia de ieșire a generatorului $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ cu un ac steril (învelit în silicon sau alt material corespunzător ce poate reduce urmele impurităților metalice).
- g. Conectați flaconul 1 la linia de ieșire a generatorului apăsând acul de eluție prin septul de cauciuc. Păstrați acul de eluție sub acul de 0,2 μm al filtrului steril de aerisire. Asigurați-vă că acele nu intră în contact unul cu altul și nu se scufundă în eluat în niciun moment.
- h. Eluați generatorul direct în flaconul 1 (prin ac) respectând instrucțiunile de utilizare ale producătorului, pentru a reconstitui pulberea cu eluatul. Eluția poate fi realizată manual sau cu ajutorul unei pompe.

- i. La sfârșitul eluției, deconectați generatorul de la flaconul 1 retrăgând acul din membrana de cauciuc și adăugați imediat soluția tampon de reacție dozată anterior în seringă sterilă de 1 ml. Scoateți seringă și filtrul pentru aerisire de 0,2 μm și introduceți flaconul prin orificiul băii uscate la 95 °C, folosind un clește. Lăsați flaconul la 95 °C timp de cel puțin 7 minute (însă nu depășiți 10 minute de încălzire) fără să agitați sau să amestecați.
- j. După 7 minute, scoateți flaconul din baia uscată, așezați-l pe un suport din plumb ecranat etichetat corespunzător și lăsați-l să se răcească la temperatura camerei timp de aproximativ 10 minute.
- k. Măsurați radioactivitatea flaconului folosind un sistem adecvat de calibrare a radioactivității și înregistrați rezultatul. Înregistrați valoarea activității, timpul de calibrare, numărul lotului și timpul de expirare pe eticheta inclusă în pachet și care urmează să fie aplicată pe recipientul de protecție din plumb după marcarea radioactivă.
- l. Efectuați controlul calității conform metodelor recomandate pentru a verifica respectarea specificațiilor tehnice (vezi pct. „Controlul calității”).
- m. Înainte de utilizare, soluția trebuie verificată vizual. Vor fi folosite numai soluțiile limpezi, care nu prezintă particule vizibile. Verificarea vizuală trebuie efectuată sub un ecran de protecție radioactivă.
- n. Depozitați flaconul cu soluția de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) la temperaturi mai mici de 25 °C până la utilizare. În momentul administrării, medicamentul trebuie să fie extras aseptice, respectând standardele de protecție radioactivă. Doza administrată pacientului trebuie măsurată folosind un sistem adecvat de calibrare a radioactivității chiar înainte de administrare. De asemenea, trebuie înregistrate datele privind administrarea medicamentului.

O reprezentare schematică a procedurii de marcă radioactivă este inclusă în Figura 1.

Figura 1: Procedura de marcă radioactivă la utilizarea generatorului GalliaPharm

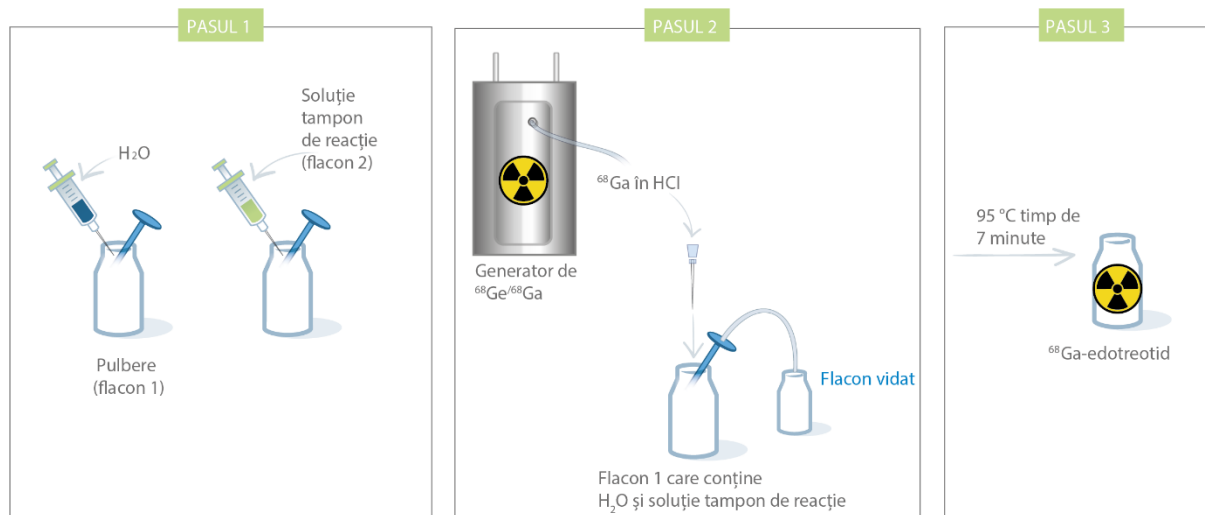


Reconstituirea cu generatorul Galli Ad:

- a. Dacă este posibil, pentru mai multă ușurință în prepararea SomaKit TOC cu marcarea radioactivă, platforma de încălzire trebuie amplasată în imediata apropiere a generatorului.
- b. Stabiliți temperatura băii uscate ecranate, prevăzută cu orificii a 25 mm diametru, la 95 °C folosind un termometru și așteptați ca temperatura să atingă punctul stabilit și să se stabilizeze înainte de a începe procedura de reconstituire.
- c. Scoateți dopul flaconului cu pulbere (flacon 1) și curățați partea de deasupra a flaconului cu o substanță antiseptică adecvată pentru a dezinfecta suprafața, după care așteptați să se usuce.
- d. Perforați membrana flaconului 1 (pulbere pentru soluție injectabilă) cu ajutorul unui filtru de aerisire steril de 0,2 μm pentru a păstra presiunea atmosferică în flacon în timpul procesului de marcarea radioactivă. Pentru a evita contaminarea metalică acul de 0,2 μm al filtrului de aerisire steril nu trebuie să intre în niciun moment în contact cu eluatul.
- e. Scoateți dopul flaconului 2 (soluție tampon de reacție) și curățați partea de deasupra a flaconului cu o substanță antiseptică adecvată pentru a dezinfecta suprafața, după care așteptați să se usuce. Cu ajutorul unei seringi sterile de 1 ml, extrageți 100 μl de soluție tampon de reacție și mențineți soluția tampon de reacție în seringă pentru pasul „g”.
- f. Cu o seringă sterilă de 5 ml și cu un ac steril (învelit în silicon sau alt material corespunzător ce poate reduce urmele impurităților de metal) extrageți cu grijă 4 ml de apă pentru preparate injectabile și reconstituiți pulberea în flaconul 1.
- g. Adăugați soluția tampon de reacție dozată anterior în seringă sterilă de 1 ml.
- h. Conectați conectorul tată luer de pe linia de ieșire a generatorului $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ cu un ac steril (învelit în silicon sau alt material corespunzător ce poate reduce urmele impurităților de metal).
- i. Conectați flaconul 1 la linia de ieșire a generatorului apăsând acul de eluție prin membrana de cauciuc. Păstrați acul de eluție sub acul de 0,2 μm al filtrului steril de aerisire. Asigurați-vă că acele nu intră în contact unele cu altele și nu se scufundă în eluat în niciun moment. Rotiți butonul cu 90° în poziția de încărcare și apoi așteptați 10 secunde înainte de a roti butonul înapoi pe poziția inițială, în conformitate cu instrucțiunile de utilizare a generatorului.
- j. Conectați flaconul 1 prin filtrul steril de aerisire de 0,2 μm la un flacon vidat sau la o pompă pentru a începe eluția. Eluați generatorul direct în flaconul 1 (prin ac).
- k. La sfârșitul eluției, extrageți mai întâi acul din flaconul vidat pentru a stabili presiunea atmosferică în flaconul 1, apoi deconectați generatorul de la flaconul 1 retrăgând acul din membrana de cauciuc. În final, scoateți filtrul pentru ventilație 0,2 μm și duceți flaconul pe orificiul băii uscate la 95 °C, folosind un clește. Lăsați flaconul la 95 °C timp de cel puțin 7 minute (însă nu depășiți 10 minute de încălzire) fără să agitați sau să amestecați.
- l. După 7 minute, scoateți flaconul din baia uscată, așezați-l pe un suport din plumb ecranat etichetat corespunzător și lăsați-l să se răcească la temperatura camerei timp de aproximativ 10 minute.
- m. Măsurați radioactivitatea flaconului folosind un sistem adecvat de calibrare a radioactivității și înregistrați rezultatul. Înregistrați valoarea activității, timpul de calibrare, numărul lotului și timpul de expirare pe eticheta de protecție inclusă în ambalaj și care urmează să fie aplicată pe recipientul de protecție din plumb după marcarea radioactivă.
- n. Efectuați controlul calității conform metodelor recomandate pentru a verifica respectarea specificațiilor tehnice (vezi pct. „Controlul calității”).
- o. Înainte de utilizare, soluția trebuie verificată vizual. Vor fi folosite numai soluțiile limpezi, care nu prezintă particule vizibile. Verificarea vizuală trebuie efectuată sub un ecran de protecție radioactivă.
- p. Depozitați flaconul cu soluția de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) la temperaturi mai mici de 25 °C până la utilizare. În momentul administrării, medicamentul trebuie să fie extras aseptice, respectând standardele de protecție radioactivă. Doza administrată pacientului trebuie măsurată folosind un sistem adecvat de calibrare a radioactivității chiar înainte de administrare. De asemenea, trebuie înregistrate datele privind administrarea medicamentului.

O reprezentare schematică a procedurii de marcarea radioactivă este inclusă în Figura 2.

Figura 2: Procedura de marcă radioactivă la utilizarea generatorului Galli Ad



Soluția de edotreotidă de galiu (⁶⁸Ga) este stabilă timp de până la 4 ore după preparare. Prin urmare, soluția marcată radioactiv poate fi folosită în termen de 4 ore de la preparare conform radioactivității necesare administrării.

Deșeurile radioactive trebuie eliminate în conformitate cu reglementările naționale relevante.

După marcarea radioactivă cu volumul corect de soluție tampon de reacție și eluatul din generator, este interzisă orice altă diluție cu orice diluant.

Controlul calității

Tabelul 2: Specificații privind edotreotida de galiu (⁶⁸Ga)

Test	Criterii de acceptanță	Metodă
Aspect	Soluții limpezi fără particule vizibile	Verificare vizuală
pH	3.2 – 3.8	benzi indicatoare pH
Eficiența marcării specii coloidale galiu-68	≤ 3%	Cromatografie în strat subțire (ITLC1, a se vedea detaliile de mai jos)
Eficiența marcării % galiu-68 liber	≤ 2%	Cromatografie în strat subțire (ITLC2, a se vedea detaliile de mai jos)

Controalele de calitate trebuie efectuate sub un ecran de protecție radioactivă.

Metoda recomandată pentru stabilirea eficienței de marcă a edotreotidei de galiu (⁶⁸Ga):

ITLC1:**Material**

- Hârtie cu fibră de sticlă ITLC (de exemplu Agilent ITLC SGI001) pre-tăiată în benzi de 1 cm x 12 cm
- Faza mobilă: Soluție 77 g/L de acetat de amoniu în apă /metanol 50:50 V/V
- Rezervor de dezvoltare
- Scanner ITLC radiometric

Analiza mostrei

- a. Rezervorul de dezvoltare TLC este pregătit turnând faza mobilă la o adâncime de 3-4 mm. Acoperiți rezervorul și lăsați să se echilibreze.
- b. Aplicați o picătură de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) pe o linie trasată cu creionul la 1 cm de partea inferioară a benzii ITLC.
- c. Așezați banda ITLC în rezervorul de dezvoltare și lăsați-o să se dezvolte pe o distanță de 9 cm de la punctul de aplicare.
- d. Scanați banda ITLC cu un scanner ITLC radiometric
- e. Specificațiile privind factorul de retenție (R_f) sunt următoarele:
Galiu (^{68}Ga) necomplexat = 0 - 0,1
Edotreotidă de galiu (^{68}Ga) = 0,8 - 1

Eficiența de marcare este calculată prin integrarea vârfului $R_f = 0 - 0,1$ care trebuie să fie $\leq 3\%$.

ITLC2:**Material**

- Hârtie cu fibră de sticlă ITLC (de exemplu Agilent ITLC SGI001) pre-tăiată în benzi de 1 cm x 12 cm Faza mobilă: citrat de sodiu 0,1 M (pH 5) în apă
- Rezervor de dezvoltare
- Scanner ITLC radiometric

Analiza mostrei

- a. Rezervorul de dezvoltare TLC este pregătit turnând faza mobilă la o adâncime de 3-4 mm. Acoperiți rezervorul și lăsați să se echilibreze.
- b. Aplicați o picătură de edotreotidă de galiu (^{68}Ga) pe o linie trasată cu creionul la 1 cm de la partea inferioară a benzii ITLC.
- c. Așezați banda ITLC în rezervorul de dezvoltare și lăsați-o să se dezvolte pe o distanță de 9 cm de la punctul de aplicare.
- d. Scanați banda ITLC cu un scanner ITLC radiometric
Specificațiile privind factorul de retenție (R_f) sunt următoarele:
Edotreotidă de galiu (^{68}Ga) = 0,1 - 0,2
Galiu-68 liber = 0,9 - 1

Eficiența de marcare este calculată prin integrarea vârfului cu $R_f = 0,9 - 1,0$ care trebuie să fie $\leq 2\%$.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l.
Via Crescentino snc,
13040 Saluggia (VC),
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SomaKit TOC 40 micrograme kit pentru medicamente radiofarmaceutice edotreotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu pulbere conține edotreotidă 40 micrograme

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

Pulbere: 1,10-fenantrolina, acid gentizic, manitol (E421)

Soluție tampon: acid formic, hidroxid de sodiu (E524), apă pentru preparate injectabile

Consultați prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Kit pentru medicamente radiofarmaceutice

Fiecare cutie conține:

- 1 flacon de pulbere pentru soluție injectabilă
- 1 flacon de soluție tampon de reacție

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Marcare radioactivă cu soluție tampon de reacție și o soluție de Galiu-68 (^{68}Ga) în HCl furnizată de un generator de germaniu (^{68}Ge)/galiu (^{68}Ga).

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Utilizare intravenoasă după marcarea radioactivă.

Numai pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament radioactiv după marcarea radioactivă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După marcarea radioactivă, medicamentul trebuie folosit în termen de 4 ore.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După marcarea radioactivă, păstrați medicamentul la temperaturi mai mici de 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Deșeurile radioactive trebuie eliminate în conformitate cu reglementările naționale în vigoare.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1141/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU PULBERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

SomaKit TOC 40 micrograme pulbere pentru soluție injectabilă
edotreotidă

Administrare IV după marcarea radioactivă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

40 micrograme

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON CU SOLUȚIE TAMPON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

SomaKit TOC
Soluție tampon de reacție

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PROTECȚIE CARE SE VA APLICA DUPĂ MARCAREA RADIOACTIVĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

SomaKit TOC 40 micrograme pentru soluție injectabilă
Edotreotidă de galiu (^{68}Ga)
Utilizare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

Folosiți în termen de 4 ore după marcarea radioactivă.

EXP: _____ Ora/Data

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Activitate totală: _____ MBq
Volum total: _____ ml
Ora calibrării: _____ Ora/Data

6. ALTE INFORMAȚII

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25°C.



B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

SomaKit TOC 40 micrograme kit pentru medicamente radiofarmaceutice edotreotidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului de medicină nucleară care va supraveghea procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului de medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este SomaKit TOC și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați SomaKit TOC
3. Cum să utilizați SomaKit TOC
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SomaKit TOC
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SomaKit TOC și pentru ce se utilizează

Acest medicament este un produs radiofarmaceutic care se utilizează numai în scop diagnostic. Substanța activă este edotreotidă. Înainte de utilizare, pulberea din flacon este amestecată cu o substanță radioactivă numită clorură de galiu (^{68}Ga) pentru realizarea edotreotidei de galiu (^{68}Ga) (această procedură poartă denumirea de marcarea radioactivă).

Edotreotida de galiu (^{68}Ga) conține o cantitate mică de radioactivitate. După injectarea într-o venă, poate face anumite zone ale corpului vizibile pentru medici în timpul unei proceduri de imagistică medicală denumită tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Această procedură medicală obține imagini ale organelor dumneavoastră pentru a ajuta la localizarea celulelor anormale sau a tumorilor furnizând informații valoroase despre afecțiunea dumneavoastră.

Folosirea SomaKit TOC implică o expunere la mici cantități de radioactivitate. Medicul dumneavoastră și medicul de medicină nucleară au considerat că beneficiul pe care îl veți obține ca urmare a acestei proceduri efectuate cu medicamentul radiofarmaceutic depășește riscul de expunere la radiații.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați SomaKit TOC

Nu utilizați SomaKit TOC

- dacă sunteți alergic la edotreotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră de medicină nucleară înainte de a vă fi administrat SomaKit TOC:

- dacă ați manifestat semne de reacție alergică (enumerate la pct. 4) după o administrare anterioară de SomaKit TOC;
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul (afecțiuni renale sau hepatice);
- dacă aveți mai puțin de 18 ani;
- dacă prezentați semne de deshidratare înainte și după examinare;
- dacă suferiți de alte afecțiuni medicale, cum ar fi un nivel ridicat de cortizol în organism (sindromul Cushing), inflamații, boală tiroidiană, alt tip de tumori (localizate la glanda pituitară, plămân, creier, sân, sistem imunitar, tiroidă, glanda renală sau alte organe) sau o afecțiune a splinei (inclusiv traumatism sau intervenție chirurgicală anterioară care au implicat splina). Astfel de afecțiuni pot fi vizibile și pot afecta interpretarea imaginilor. Prin urmare, medicul dumneavoastră poate efectua investigații suplimentare de scanare și teste pentru a confirma rezultatele investigației de imagistică cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga).
- dacă ați fost vaccinat recent. Ganglionii limfatici măriți din cauza vaccinării pot deveni vizibili în timpul investigației cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga);
- dacă ați luat recent alte medicamente, cum ar fi analogi de somatostatină și glucocorticoizi, care pot interacționa cu SomaKit TOC;
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă;
- dacă alăptați.

Medicul dumneavoastră de medicină nucleară vă va informa dacă va trebui să luați orice alte măsuri de precauție speciale înainte sau după folosirea SomaKit TOC.

Înainte de administrarea SomaKit TOC

Trebuie să beți multă apă înainte de începutul examinării pentru a urina cât mai des posibil în primele ore după procedură, asigurându-vă astfel că SomaKit TOC este eliminat cât mai repede cu putință din organismul dumneavoastră..

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat pacienților cu vârste sub 18 ani deoarece nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea sa pentru această populație de pacienți.

SomaKit TOC împreună cu alte medicamente

Informați-vă medicul de medicină nucleară dacă luați sau ați luat recent sau dacă este posibil să luați și alte medicamente, inclusiv analogi de somatostatină sau glucocorticoizi (denumiți și corticosteroizi), deoarece acestea pot influența interpretarea imaginilor. Dacă luați analogi de somatostatină, este posibil să vi se solicite întreruperea tratamentului pentru o scurtă perioadă de timp.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului de medicină nucleară pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Înainte de administrarea SomaKit TOC, trebuie să îl informați pe medicul de medicină nucleară dacă este posibil să fiți gravidă, dacă v-a întârziat menstruația sau dacă alăptați.

Dacă aveți dubii, este important să vă adresați medicului de medicină nucleară care va supraveghea procedura.

Nu există informații privind siguranța și eficiența utilizării acestui medicament în timpul sarcinii. În timpul sarcinii trebuie efectuate numai investigațiile esențiale, atunci când beneficiul potențial depășește cu mult riscul la care sunt supuși mama și fătul.

Dacă alăptați, medicul de medicină nucleară poate întârzia procedura medicală până când nu mai alăptați sau vă poate solicita să opriți alăptarea și să eliminați laptele până când nu mai există radioactivitate în organismul dumneavoastră (12 ore de la administrarea SomaKit TOC). Adresați-vă medicului de medicină nucleară pentru a afla când puteți relua alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se consideră că este puțin probabil ca SomaKit TOC să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

SomaKit TOC conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați SomaKit TOC

Există reglementări stricte privind administrarea, manipularea și eliminarea medicamentelor radiofarmaceutice. SomaKit TOC va fi utilizat numai în cadrul unor structuri controlate în mod special. Acest medicament va fi manipulat și vă va fi administrat de către persoane instruite pentru a-l utiliza în condiții de siguranță. Aceste persoane vor avea o grijă deosebită să utilizeze acest medicament în condiții de siguranță și vă vor informa cu privire la acțiunile lor.

Medicul de medicină nucleară care supraveghează procedura va decide cantitatea de SomaKit TOC care se va utiliza în cazul dumneavoastră. Aceasta va fi cantitatea minimă necesară pentru a obține informațiile dorite.

Cantitatea care trebuie administrată în mod obișnuit, recomandată la un adult, este cuprinsă între 100 și 200 MBq (megabecquerel, unitatea utilizată pentru exprimarea radioactivității).

Administrarea SomaKit TOC și efectuarea procedurii

După marcarea radioactivă, SomaKit TOC este administrat prin injectare intravenoasă.

O singură injecție este suficientă pentru efectuarea testului de care are nevoie medicul dumneavoastră. După injectare, vi se va oferi ceva de băut și vi se va cere să urinați chiar înainte de efectuarea testului.

Durata procedurii

Medicul de medicină nucleară vă va informa cu privire la durata obișnuită a procedurii.

Ce trebuie să faceți după utilizarea SomaKit TOC:

- evitați orice contact apropiat cu copiii mici și femeile gravide timp de 12 ore de la injectare
- urinați frecvent pentru a elimina medicamentul din organismul dumneavoastră

Medicul dumneavoastră de medicină nucleară vă va informa dacă va trebui să luați orice măsuri de precauție speciale după folosirea acestui medicament. Dacă aveți orice întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră de medicină nucleară.

Dacă utilizați mai mult SomaKit TOC decât trebuie

Supradozajul este puțin probabil, întrucât vi se va administra o singură doză în condiții controlate de către medicul care supraveghează procedura. Totuși, în caz de supradozaj, vi se va administra tratamentul corespunzător. Consumul de lichide și golirea frecventă a vezicii urinare vă va ajuta să eliminați mai rapid substanța radioactivă din corp.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la SomaKit TOC, adresați-vă medicului de medicină nucleară care supraveghează procedura.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cu toate că nu au fost raportate reacții adverse, un potențial risc de reacții alergice (hipersensibilitate) există atunci când se folosește SomaKit TOC. Printre simptome, se numără: bufeuri, înroșiri ale pielii, umflături, mâncărimi, stări de greață și dificultăți de respirație. În cazul unei reacții alergice, veți primi tratamentul adecvat din partea personalului medical.

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Usturime la nivelul locului de injectare

Splina este un organ situat în abdomen. Unele persoane se pot naște cu încă o splină (splină accesorie). Țesut splenic suplimentar poate fi regăsit în abdomen și în urma unei intervenții chirurgicale sau a unei traume la nivelul splinei (tulburare cunoscută sub denumirea de splenoză). Edotreotida de galiu (^{68}Ga) poate face splina accesorie sau splenoza vizibile în timpul investigațiilor medicale de imagistică. Au fost raportate cazuri în care aceasta a fost confundată cu o tumoră. Prin urmare, medicul dumneavoastră poate efectua investigații suplimentare de scanare și teste pentru a confirma rezultatele investigației de imagistică cu edotreotidă de galiu (^{68}Ga) (vezi pct. 2).

Acest medicament radiofarmaceutic va furniza cantități scăzute de radiații ionizante, asociate cu un risc minim de cancer și anomalii congenitale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului de medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SomaKit TOC

Nu vi se va cere să păstrați acest medicament. Păstrarea medicamentului este responsabilitatea medicului specialist și trebuie efectuată în condiții corespunzătoare. Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte normele naționale privind materialele radioactive.

Următoarele informații sunt destinate numai medicului specialist.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

SomaKit TOC nu trebuie utilizat după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După marcarea radioactivă, SomaKit TOC trebuie folosit în termen de 4 ore. A se păstra la temperaturi sub 25°C după marcarea radioactivă.

SomaKit TOC nu trebuie folosit dacă există semne vizibile de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a deșeurilor menajere. Așteptați ca nivelul de radioactivitate să scadă în mod corespunzător înainte de a arunca medicamentele radioactive. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SomaKit TOC

- Substanța activă este edotreotida. Fiecare flacon cu pulbere pentru soluție injectabilă conține edotreotidă 40 micrograme.
- Celelalte componente sunt: 1,10-fenantrolina, acid gentizic, manitol, acid formic, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile.

După marcarea radioactivă, soluția obținută conține și acid clorhidric.

Cum arată SomaKit TOC și conținutul ambalajului

SomaKit TOC este un kit pentru medicamente radiofarmaceutice care conține:

- Un flacon din sticlă cu dop detașabil negru, care conține o pulbere albă.
- Un flacon din polimer olefin ciclic cu dop flipp-off galben, care conține o soluție limpede și incoloră.

Substanța radioactivă nu face parte din kit și trebuie adăugată în timpul pașilor de pregătire înainte de injectare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Franța

Fabricantul

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l.
Via Crescentino snc,
13040 Saluggia (VC),
Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Rezumatul complet al caracteristicilor produsului SomaKit TOC este furnizat ca document separat în ambalajul medicamentului, în scopul de a oferi cadrelor medicale informații suplimentare de natură științifică și practică despre administrarea și folosirea acestui medicament radiofarmaceutic.

A se citi RCP-ul.