

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SomaKit TOC 40 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mikrogramov edotreotida.

Radionuklid ni del kompleta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Komplet za pripravo radiofarmaka, ki vsebuje:

- Prašek za raztopino za injiciranje: viala vsebuje bel liofilizirani prašek.
- Pufer za reakcijo: viala vsebuje bistro, brezbarvno raztopino.

Za radioaktivno označevanje z raztopino [^{68}Ga]galijevega klorida.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Po radioaktivnem označevanju z raztopino [^{68}Ga]galijevega klorida je dobljena raztopina [^{68}Ga]galij-edotreotida indicirana za slikanje čezmerne ekspresije somatostatinskih receptorjev s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) pri odraslih bolnikih s potrjenimi ali domnevnimi dobro diferenciranimi gastroenteropankreatičnimi nevroendokrinimi tumorji (GEP-NET) za lokalizacijo primarnih tumorjev in njihovih metastaz.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo smejo uporabljati samo usposobljeni zdravstveni delavci s tehničnim znanjem o uporabi in ravnanju z diagnostičnimi sredstvi za nuklearno medicino in to le v objektu, namenjenem nuklearni medicini.

Odmerjanje

Priporočeni razpon aktivnosti pri odraslih, ki tehtajo 70 kg, je od 100 do 200 MBq z neposredno počasno intravensko injekcijo.

Aktivnost je treba prilagoditi lastnostim bolnika, vrsti uporabljene kamere PET in načinu zajemanja slike.

Starejši

Pri starejših bolnikih poseben režim odmerjanja ni potreben.

Okvara ledvic/jeter

Varnosti in učinkovitosti [^{68}Ga]galij-edotreotida niso preučevali pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost [⁶⁸Ga]galij-edotreotida pri pediatrični populaciji nista bili dokazani, učinkoviti odmerki pa je lahko drugačen, kot pri odraslih. Ni priporočil za uporabo zdravila SomaKit TOC pri pediatričnih bolnikih.

Način uporabe

Zdravilo SomaKit TOC je samo za intravensko in enkratno uporabo.

Preden se zdravilo da bolniku, ga je treba radioaktivno označiti.

Aktivnost [⁶⁸Ga]galij-edotreotida je treba tik pred injiciranjem izmeriti z merilnikom aktivnosti. Injekcijo [⁶⁸Ga]galij-edotreotida je treba dajati intravensko, da se izognemo lokalni ekstravazaciji, ki bi povzročila nehoteno obsevanje bolnika in artefakte pri slikanju.

Za navodila glede sprotne priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavji 6.6 in 12.

Za navodila glede priprave bolnika glejte poglavje 4.4.

Zajem slik

Radioaktivno označeno zdravilo SomaKit TOC je primerno za medicinsko slikanje s PET. Zajemanje mora vključevati celo telo od lobanje do sredine stegen. Priporočeni čas za slikanje je od 40 do 90 minut po injiciranju. Čas začetka zajemanja slik in trajanje je treba prilagoditi glede na uporabljeno opremo, lastnosti bolnika in tumorja, da pridobimo najboljšo mogočo kakovost slike.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na katero koli sestavino označenega radiofarmaka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možnost preobčutljivostnih ali anafilaktičnih reakcij

Če se pojavijo preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije je treba dajanje zdravila takoj prekiniti in po potrebi takoj uvesti intravensko zdravljenje. Za takojšnje ukrepanje v nujnih primerih morajo biti na takojšnjem dosegu zdravila in oprema, kot je endotrahealna cev.

Presoja razmerja med tveganji in koristmi pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo aktivnost, ki še omogoča pridobivanje potrebnih diagnostičnih podatkov.

Okvara ledvic/jeter

Pri teh bolnikih obstaja možnost povečane izpostavljenosti sevanju, zato je treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi/tveganji.

Pediatrična populacija

Za informacijo o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Priprava bolnika

Bolnik mora biti pred začetkom preiskave dobro hidriran in naročiti mu je treba, da v prvih urah po preiskavi čim pogosteje urinira, saj bo to zmanjšalo njegovo izpostavljenost sevanju.

Napake pri interpretaciji slik [^{68}Ga]galij-edotreotida

Slike PET [^{68}Ga]galij-edotreotida odražajo prisotnost somatostatinskih receptorjev v tkivih.

Organi z visokim fiziološkim privzemom [^{68}Ga]galij-edotreotida vključujejo vranico, ledvice, jetra, hipofizo, ščitnico in nadledvične žleze. Visok fiziološki privzem [^{68}Ga]galij-edotreotida je opazen tudi v uncinatnem procesu trebušne slinavke.

Povečan privzem [^{68}Ga]galij-edotreotida ni specifičen za GEP NET. Zdravstveni delavci se morajo zavedati, da so za postavljanje diagnoze lahko potrebne dodatne slikovne ali histološke in/ali druge ustrezne preiskave.

Zaradi fiziološkega privzema [^{68}Ga]galij-edotreotida je z diagnostičnimi metodami, ki prikazujejo somatostatinske receptorje, mogoče naključno odkriti ektopično tkivo vranice ali dodatno intrapankreatično vranico. Poročali so o primerih, pri katerih so tak privzem pomotoma opredelili kot nevroendokrini tumor in izvajali nepotrebno zdravljenje. Pri interpretaciji izvidov diagnostičnih metod, ki prikazuje somatostatinske receptorje, je treba kot pomemben dejavnik upoštevati tudi bolezni in nepravilnosti vranice (npr. splenektomijo, ektopično tkivo vranice in dodatno intrapankreatično vranico).

Pozitivni rezultati zahtevajo tudi ovrednotenje možnosti, da je lahko prisotna druga bolezen z visokimi koncentracijami lokalnih somatostatinskih receptorjev. Povečanje gostote somatostatinskih receptorjev se lahko na primer pojavi tudi pri naslednjih patoloških stanjih: subakutna vnetja (območja večjih koncentracij limfocitov, vključno z reaktivnimi bezgavkami na primer po cepljenju), bolezni ščitnice (npr. avtonomija ščitnice in Hashimotova bolezen), tumorji hipofize, neoplazije pljuč (drobnocelični karcinom), meningiomi, karcinomi dojke, limfoproliferativna bolezen (npr. Hodgkinova bolezen in ne-Hodgkinovi limfomi) in tumorji, ki izhajajo iz tkiva, ki embriološko izhaja iz nevralnega grebena (npr. paragangliomi, medularni karcinomi ščitnice, nevroblastomi, feokromocitomi).

V primeru Cushingovega sindroma lahko dolgoročna izpostavljenost endogenemu hiperkortizolizmu zmanjša izražanje somatostatinskih receptorjev in negativno vpliva na rezultate slikanja somatostatinskih receptorjev z [^{68}Ga]galij-edotreotidom. Pri bolnikih z GEP NET in Cushingovim sindromom je treba torej pred izvedbo PET z [^{68}Ga]galij-edotreotidom predlagati normalizacijo hiperkortizolizma.

Omejitve uporabe slikanja z [^{68}Ga]galij-edotreotidom

Pri GEP-NET je običajno ugotovljen intenzivnejši privzem [^{68}Ga]galij-edotreotida kot pri normalnem ozadju, vendar lezij GEP NET, ki ne izražajo zadostne gostote somatostatinskih receptorjev, ni mogoče vizualizirati z [^{68}Ga]galij-edotreotidom. Posnetke PET z [^{68}Ga]galij-edotreotidom je treba interpretirati vizualno, semikvantitativnega merjenja privzema [^{68}Ga]galij-edotreotida pa ne smemo uporabljati za klinično interpretacijo slik.

Podatki učinkovitosti uporabe [^{68}Ga]galij-edotreotida za napoved in spremljanje terapevtskega odziva na radionuklidno terapijo s peptidnimi receptorji (PRRT - peptide receptor radionuclide therapy) v histološko potrjenem metastatskem NET, so omejeni (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba analogov somatostatina

Slikanje z [^{68}Ga]galij-edotreotidom je treba po možnosti opraviti dan (nekaj dni) pred naslednjim dajanjem analoga somatostatina. Glejte poglavje 4.5.

Po postopku

V 12 urah po dajanju je treba omejiti tesne stike z dojenčki in nosečnicami.

Posebna opozorila

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zaradi kislega pH radioaktivno označene raztopine z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom lahko nenamerna ekstravazacija povzroči lokalno draženje. V primeru ekstravazacije je treba injiciranje ustaviti, mesto injiciranja je treba zamenjati, prizadeta območja pa sprati z raztopino natrijevega klorida.

Previdnostni ukrepi glede nevarnosti za okolje so navedeni v poglavju 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Somatostatin in njegovi analogi verjetno tekmujejo za vezavo na iste somatostatinske receptorje. Zato je treba pri zdravljenju bolnikov s somatostatinskimi analogi slikanje z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom po možnosti opraviti dan (nekaj dni) pred naslednjim dajanjem analoga somatostatina.

Dolgoročna izpostavljenost endogenemu hiperkortizolizmu lahko negativno regulira izražanje somatostatinskih receptorjev in negativno vpliva na rezultate slikanja somatostatinskih receptorjev z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom. Pri bolnikih s Cushingovim sindromom je treba pred izvedbo PET z zdravilom SomaKit TOC razmisliti o normalizaciji hiperkortizolizma.

Obstajajo dokazi, da kortikosteroidi lahko sprožijo negativno regulacijo somatostatinskih receptorjev podvrste 2 (SSTR2 – somatostatin subtype 2 receptors). Ponavljajoča se uporaba velikih odmerkov glukokortikosteroidov pred uporabo [⁶⁸Ga]galij-edotreotida lahko povzroči nezadostno ekspresijo receptorjev SSTR2 za ustrezno vizualizacijo tumorjev NET, pozitivnih na somatostatinske receptorje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje dajanje radiofarmakov ženski v rodni dobi, je pomembno ugotoviti, ali je ženska morda noseča. Pri vsaki ženski, ki ni dobila menstruacije, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja dvom glede nosečnosti (če je ženska izostala menstruacija, če so njene menstruacije zelo neredne ipd.), je treba bolnici ponuditi druge tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo).

Nosečnost

Podatki o uporabi tega zdravila med nosečnostjo ni. Radionuklidni postopki, opravljeni na nosečnicah, vključujejo tudi odmerke sevanja na plod. Med nosečnostjo je zato treba izvajati samo nujne preiskave, pri katerih je verjetna korist precej večja od tveganja za mater in plod.

Dojenje

Pred uporabo radiofarmakov pri doječi materi je treba razmisliti o preložitvi uporabe radionuklida, dokler mati ne neha dojiti, in o najustreznejši izbiri radiofarmakov, pri čemer je treba upoštevati izločanje aktivnosti sevanja v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje po injiciranju prekiniti za 12 ur, izločeno mleko pa zavreči.

V prvih 12 urah po dajanju tega zdravila je treba omejiti tesne stike z dojenčkom.

Plodnost

Študij za oceno vpliva na plodnost niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

[⁶⁸Ga]galij-edotreotid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Ker je učinkovit odmerek približno 4,5 mSv, kadar je največja priporočena aktivnost 200 MBq, je verjetnost pojava teh neželenih dogodkov majhna.

Neželeni učinki so razdeljeni v skupine glede na pogostnost v skladu z dogovorom po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana: bolečina na mestu injiciranja

Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o primerih, pri katerih so fiziološki privzem [⁶⁸Ga]galij-edotreotida v tkivu vranice pomotoma opredelili kot nevroendokrini tumor in izvajali nepotrebno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru uporabe prevelikega odmerka sevanja je treba absorbirani odmerek zmanjšati, kadar je to mogoče, tako da povečate izločanje radionuklida iz telesa s povečano hidracijo bolnika in pogostim uriniranjem. Morda bi bilo koristno oceniti učinkoviti uporabljeni odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Radiodiagnostiki, drugi radiodiagnostiki za tumorje, oznaka ATC: V09IX09.

Mehanizem delovanja

[⁶⁸Ga]galij-edotreotid se veže na somatostatinske receptorje. Ta radiofarmak se *in vitro* z veliko afiniteto veže predvsem na SSTR2, v manjšem obsegu pa tudi na SSTR5.

In vivo semi-kvantitativna korelacija med privzemom [⁶⁸Ga]galij-edotreotida v tumorjih in gostoto SSTR v histopatoloških vzorcih ni bila ocenjena pri bolnikih z GEP-NET ali pri normalnih organih. Poleg tega vezava *in vivo* [⁶⁸Ga]galij-edotreotida na strukture ali receptorje, razen na SSTR, ostaja neznana.

Farmakodinamični učinki

Pri kemičnih koncentracijah, ki se uporabljajo za diagnostične preiskave, se zdi, da [^{68}Ga]galij-edotreotid nima nobenih klinično pomembnih farmakodinamičnih učinkov.

Edotreotid je analog somatostatina. Somatostatin je nevrottransmitor v osrednjem živčevju in hormon, ki se veže na celice nevroendokrinega izvora in zavira sproščanje rastnega hormona, inzulina, glukagona in gastrina. Ni podatkov o tem, ali intravensko dajanje edotreotida povzroči spremembo ravni gastrina in glukagona v serumu.

Klinična učinkovitost in varnost

V prospektivni študiji Gabriel et al. 2007 sta bili pri odkrivanju primarnega mesta GEP NET v primeru naraščajočih ravni ustreznega biokemičnega tumorskega markerja ali v primeru dokazanih metastaz NET, od bolnika odvisni občutljivost in specifičnost PET z [^{68}Ga]galij-edotreotidom 100 % (4/4) oziroma 89 % (9/8). V prospektivni študiji Frilling et al. 2010 je bila stopnja odkrivanja lezij 75 % (3/4) za podskupino bolnikov z neznanim mestom primarnega tumorja. V retrospektivnem članku Schreiter et al. 2014 je primerjava posameznikov v podskupini 20 bolnikov pokazala, da je [^{68}Ga]galij-edotreotid omogočil lokalizacijo primarnega tumorja pri 9/20 (45 %) bolnikov, medtem ko je [^{111}In]indij-pentetreotid to omogočil pri 2/20 bolnikih (10 %).

Prospektivna primerjava posameznikov je pokazala, da [^{68}Ga]galij-edotreotid omogoča odkrivanje lezij bolje kot [^{111}In]indij-pentetreotid. V študiji Hofmann et al. 2001, ki je obravnavala bolnike s histološko dokazanimi NET bronhijev (n=2) in srednjega črevesa (n=6), so zaznali stopnjo odkrivanja lezij 100 % (40/40) v primerjavi s 85 % (34/40). V študiji Buchmann et al. 2007, ki je bila izvedena s 27 bolniki, večinoma z GEP-NET (59 %) ali z NET neznanega izvora (30 %), so z [^{68}Ga]galij-edotreotidom odkrili 279 lezij v primerjavi s 157 lezijami, odkritimi z [^{111}In]indij-pentetreotidom. V študiji Van Binnebeek et al. 2015 je bila stopnja odkrivanja lezij pri 53 bolnikih z metastatskim GEP-NET (večinoma GEP-NET (n=39) ali NET neznanega izvora (n=6)) z [^{68}Ga]galij-edotreotidom 99,9 % (1098/1099) v primerjavi z 60-% (660/1099) stopnjo odkrivanja z [^{111}In]indij-pentetreotidom na podlagi nadaljnjih slikanj. V študiji Lee et al. 2015 je bilo pri 13 bolnikih z GEP NET odkritih skupno 35 pozitivnih lezij pri 10 bolnikih, tako s PET/CT z [^{68}Ga]galij-edotreotidom kot tudi s SPECT/CT z [^{111}In]indij-pentetreotidom, medtem ko pri 3 bolnikih niso odkrili nobene pozitivne lezije z nobeno od metod slikanja. Z [^{68}Ga]galij-edotreotidom so odkrili 35/35 (100 %) lezij v primerjavi z 19/35 = 54 % pri SPECT/CT z [^{111}In]indij-pentetreotidom. V študiji Kowalski et al. 2003 s 4 bolniki z GEP NET je bila stopnja odkrivanja pri posameznem bolniku pri [^{68}Ga]galij-edotreotidu boljša (100 %) kot pri [^{111}In]indij-pentetreotidu (50 %).

Razpoložljivi podatki glede klinične učinkovitosti [^{68}Ga]galij-edotreotida za indikacijo predvidevanja in spremljanja terapevtskega odziva na radionuklidno terapijo s peptidnimi receptorji (PRRT) v histološko potrjenem metastatskem NET, so omejeni (glejte poglavje 5.1). Predloženih je bilo pet študij, od katerih je ena prospektivna (Gabriel et al. 2009), štiri pa so retrospektivne (Kroiss et al. 2013, Ezziddin et al. 2012, Kratochwil et al. 2015 in Luboldt et al. 2010a). V študiji Gabriel et al. 2009 so primerjali uporabo [^{68}Ga]galij-edotreotida pred PRRT s CT ali MRI po merilih za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (merila RECIST). PET in CT z [^{68}Ga]galij-edotreotidom sta dala skladne rezultate pri 32 bolnikih (70 %) in neskladnosti pri 14 bolnikih (30 %), pri čemer jih je 9 bilo s progresivno boleznijo in 5 z remisijo.

V retrospektivni študiji Kroiss et al. 2013 so pri 249 bolnikih z NET ugotovili, da PRRT ne vpliva bistveno na semikvantitativni privzem pri PET z [^{68}Ga]galij-edotreotidom, razen pri metastazah v jetrih pri bolnikih z NET, vendar študija nima histološke potrditve. Preostale tri retrospektivne študije so uporabljale majhne vzorce (v razponu od 20 do 28 bolnikov z GEP NET ali bolnikov z rakom neznanega izvora) in so ugotovile, da je bil semikvantitativni privzem pri slikanju PET z [^{68}Ga]galij-edotreotidom pred PRRT povezan z odmerki, ki jih tumor absorbira ob vbrizganju v naslednjem prvem ciklu zdravljenja, da je pomagal pri razlikovanju med lezijami, opredeljenimi kot odzivnimi in neodzivnimi po treh ciklih PRRT, ter da je pomagal razlikovati metastaze v jetrih od normalnega jetrnega tkiva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po intravenskem injiciranju se je [^{68}Ga]galij-edotreotid hitro izločil iz krvi po dvoeksponentni odstranitvi aktivnosti z razpolovnima časoma $2,0 \pm 0,3$ min oziroma 48 ± 7 min.

Privzem v organih

Organ z najvišjim fiziološkim privzemom [^{68}Ga]galij-edotreotida je vranica, sledijo pa ledvice. Privzem v jetrih in v hipofizi, ščitnici in nadledvičnih žlezah je nižji. Visok fiziološki privzem [^{68}Ga]galij-edotreotida je opazen tudi v uncinatnem procesu trebušne slinavke. Približno 50 minut po intravenskem dajanju akumulacija [^{68}Ga]galij-edotreotida v vseh organih doseže plato. Izkazalo se je, da je privzem v organih neodvisen od starosti in tudi pretežno neodvisen od spola (razen pri ščitnici in glavi trebušne slinavke).

Izločanje

V 4 urah po intravenskem injiciranju [^{68}Ga]galij-edotreotida niso odkrili radioaktivnih presnovkov v serumu.

Približno 16 % aktivnosti [^{68}Ga]galij-edotreotida se iz telesa odstrani s sečem v 2 do 4 urah. Peptid se izloča preko ledvic kot nespremenjena spojina.

Razpolovni čas

Glede na to, da je hitrost izločanja bistveno počasnejša kot fizikalni razpolovni čas ^{68}Ga galija (68 min), bo biološki razpolovni čas le malo vplival na efektivni razpolovni čas zdravila, za katerega se pričakuje, da bo nekoliko krajši od 68 minut.

Okvara ledvic/jeter

Farmakokinetičnih značilnosti pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki ne kažejo nobenega posebnega tveganja za uporabo [^{68}Ga]galij-edotreotida pri ljudeh.

Ocena lokalne tolerance je pokazala blage do zmerne znake vnetja v perivaskularnem območju nekaterih živali, kar je mogoče pripisati kislemu pH raztopine.

Študije o plodnosti, embriologiji, mutagenosti ali dolgoročni kancerogenosti niso bile izvedene.

Kar zadeva novo pomožno snov (1,10-fenantrolin) v študiji toksičnosti, ki so jo izvedli s formulacijo kompleta zdravila SomaKit TOC, ki je vsebovala 1,10-fenantrolin v 400-krat večjem odmerku od človeškega, niso opazili nobenih znakov toksičnosti.

Študije genotoksičnosti za 1,10-fenantrolin, ki so na voljo v literaturi, kažejo negativne rezultate pri testu mutacij pri bakterijah (Amesov test), medtem ko so se v testu mišjega limfoma znaki morebitne genotoksičnosti pojavili pri koncentracijah, 750-krat višjih od najvišje koncentracije 1,10-fenantrolina v krvi, ki jo je mogoče doseči pri bolnikih. Vendar pa je tudi v najslabšem referenčnem primeru mejnih vrednosti za genotoksične in rakotvorne nečistoče tveganje, povezano z sledovi 1,10-fenantrolina v formulaciji SomaKit TOC pri odmerku za bolnike zanemarljivo: izpostavljenost 1,10-fenantrolinu (5 μg /odmerek) je 24-krat nižja od sprejemljivega dnevnega vnosa za genotoksično nečistočo (120 μg /dan za izpostavljenost <1 meseca).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

1,10-fenantrolin
gentizinska kislina
manitol (E421)

Pufer

mravljinčna kislina
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

Po radioaktivnem označevanju dobljena raztopina kot pomožno snov vsebuje tudi klorovodikovo kislino iz eluata iz generatorja.

6.2 Inkompatibilnosti

Radioaktivno označevanje nosilnih molekul z [⁶⁸Ga]galijevim kloridom je zelo občutljivo na prisotnost sledov kovinskih nečistoč. Uporabljati je treba samo injekcijske brizge in igle, ki lahko zmanjšajo raven sledi kovinskih nečistoč, na primer, nekovinske ali s silikonom prevlečene igle.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 12.

6.3 Rok uporabnosti

Komplet v embalaži za prodajo

2 leti

Po radioaktivnem označevanju

4 ure

Po radioaktivnem označevanju shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po radioaktivnem označevanju zdravila glejte poglavje 6.3.

Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo

Vsako pakiranje vsebuje:

- Ena viala s praškom za raztopino za injiciranje: 10-mililitrska steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume, zatesnjenim z zaporko (tipa »flip-off«). Ena viala vsebuje 40 mikrogramov edotreotida.
- Ena viala s pufrom za reakcijo: 10-mililitrska steklena viala iz cikličnega olefin polimera s teflonskim zamaškom, zatesnjenim z zaporko (tipa »flip-off«). Ena viala vsebuje 1 ml pufrja za reakcijo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščenim osebam v pooblaščenih zdravstvenih ustanovah. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezne licence pristojne uradne organizacije.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Vsebina vial je namenjena samo za uporabo pri pripravi raztopine [⁶⁸Ga]galij-edotreotida za injiciranje in se ne sme dajati neposredno bolniku, preden se opravi postopek priprave.

Ena viala s 40 mikrogrami vsebuje čezmerno količino zdravila. Vendar je priporočljivo, da se viala pripravi skladno z navodili in da se uporabi za enkratni odmerek pri bolniku glede na injicirano aktivnost; ves preostali material je treba po radioaktivnem označevanju in uporabi zavreči.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila glede radioaktivnega označevanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Če je kadar koli med pripravo ogrožena integriteta vial, zdravila ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje osebja. Ustrezna zaščitna oprema je obvezna.

Vsebina kompleta pred radioaktivnim označevanjem ni radioaktivna. Ko se doda raztopino [⁶⁸Ga]galijevega klorida, pa je treba ves čas uporabljati ustrezno zaščito pred sevanjem končnega pripravka.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja, krvi itd. Zato je treba sprejeti varnostne ukrepe za zaščito pred sevanjem v skladu z nacionalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1141/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08/12/2016

Datum zadnjega podaljšanja: 12/11/2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Galij-68 razpada z razpolovnim časom 68 min na stabilni cink-68, 89 % z emisijo pozitronov s povprečno energijo 836 keV, čemur sledi fotonsko anihilacijsko sevanje s 511 keV (178 %), 10 % z orbitalnim zajemanjem elektronov (rentgenske emisije ali emisije Auger) in 3 % prek 13 gama prehodov s 5 ravni vznudenosti.

Dozimetrijo [⁶⁸Ga]galij-edotreotida so izračunali Sandstrom et al. (2013) s programsko opremo OLINDA/EXM 1.1 (preglednica 1).

Preglednica 1: Dozimetrija [⁶⁸Ga]galij-edotreotida

Absorbirani odmerki v posameznih organih	mGy/MBq
Organi	Povprečje
Nadledvične žleze	0,077
Možgani	0,010
Dojke	0,010
Stena žolčnika	0,015
Stena spodnjega debelega črevesa	0,015
Tanko črevo	0,023
Stena želodca	0,013
Stena zgornjega debelega črevesa	0,020
Stena srca	0,020
Ledvice	0,082
Jetra	0,041
Pljuča	0,007
Mišice	0,012
Jajčniki	0,015
Trebušna slinavka	0,015
Rdeči kostni mozeg	0,016
Osteogenetske celice	0,021
Koža	0,010
Vranica	0,108
Testisi	0,011
Timus	0,011
Ščitnica	0,011
Stena sečnega mehurja	0,119
Maternica	0,015
Celotno telo	0,014
Efektivni odmerki mSv/MBq	0,021

Efektivni odmerek pri obsevanju z 200 MBq aktivnosti za odraslo osebo, ki tehta 70 kg, je približno 4,2 mSv.

Pri obsevanju z 200 MBq je tipična doza obsevanja kritičnih organov, torej stene sečnega mehurja, vranice, ledvic in nadledvične žleze, 24, 22, 16 oziroma 15 mGy.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Varnost pri sevanju – ravnanje z zdravilom

Pri ravnanju z radioaktivno označenim zdravilom SomaKit TOC uporabljajte vodotesne rokavice, učinkovito zaščito pred sevanjem in ustrezne varnostne ukrepe, da preprečite nepotrebno izpostavljenost bolnika, delavcev, kliničnega osebja in drugih oseb sevanju.

Radiofarmake smejo uporabljati zdravstveni delavci, ki so bili posebej usposobljeni in imajo izkušnje na področju varne uporabe radionuklidov ter ravnanja z njimi, katerih usposabljanje in izkušnje je odobrila ustrezna vladna agencija, pooblaščen za izdajanje licenc za uporabo radionuklidov.

Raztopino [⁶⁸Ga]galij-edotreotida je treba pripraviti skladno s standardi za radioaktivno zaščito in farmacevtsko kakovost, zlasti glede aseptične tehnike. Če je kadar koli med pripravo tega zdravila ogrožena integriteta vial, zdravila ne smete uporabiti.

Za natančno merjenje zadostne količine pufra za reakcijo, ki ga je treba dodati med pripravo, je treba uporabiti 1-ml plastično injekcijsko brizgo z majhnim volumnom mrtvega prostora. Ne uporabljajte steklenih injekcijskih brizg.

Za dajanje je treba raztopino povleči skozi zamašek z uporabo injekcijske brizge za enkratni odmerek, ki je opremljena z zaščitnim ščitom, in sterilno iglo za enkratno uporabo ali odobren avtomatizirani sistem za apliciranje.

Način priprave

Zdravilo SomaKit TOC je dobavljeno v kompletu, ki vsebuje dve viali. Namenjen je radioaktivnemu označevanju z raztopino [⁶⁸Ga]galijevega klorida, skladno z monografijo Ph. Eur št. 2464 - raztopina [⁶⁸Ga]galijevega klorida za radioaktivno označevanje, poleg tega mora biti sterilna ter preskušeno združljiva z zdravilom SomaKit TOC. Uporabiti se sme le generatorje, ki so bili odobreni kot zdravila v EU. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila posameznega generatorja.

Z zdravilom SomaKit TOC so dokazano združljivi naslednji odobreni generatorji:

- GalliaPharm, 0,74–1,85 GBq, radionuklidni generator (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH),
- Galli Ad, 0,74–1,85 GBq, radionuklidni generator (IRE-Elit).

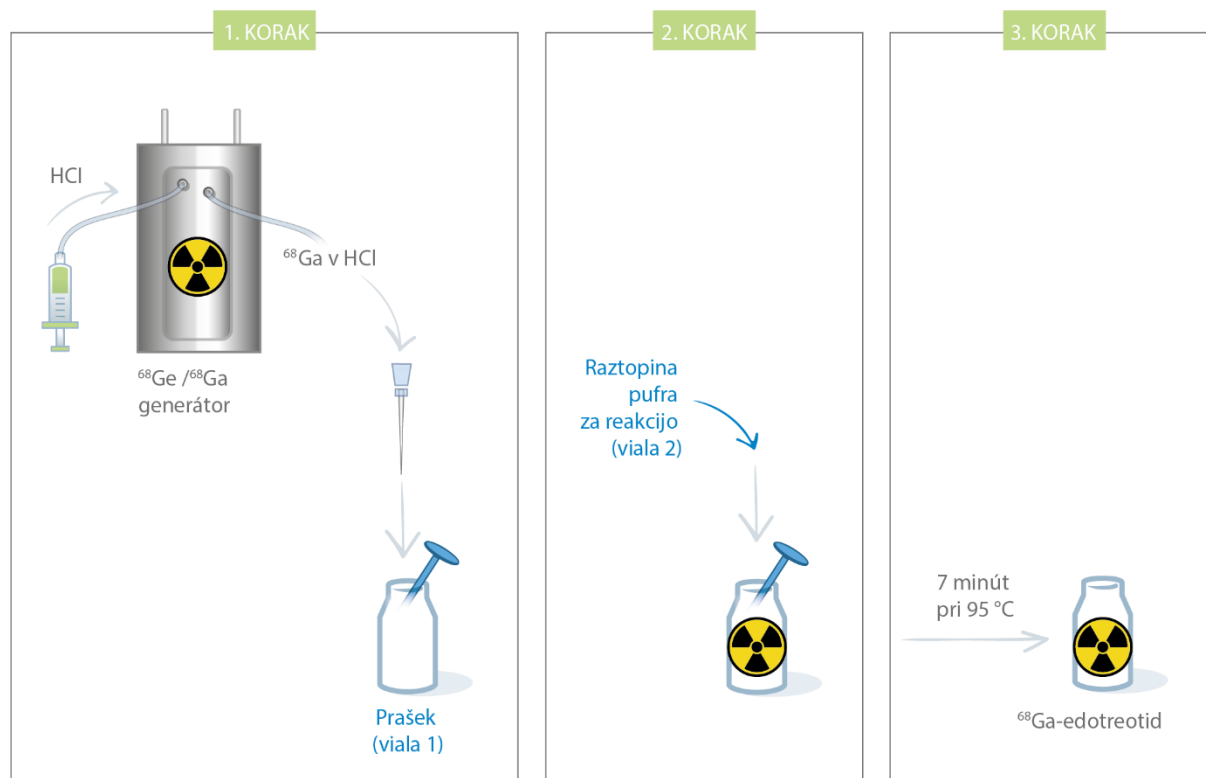
Raztopino [⁶⁸Ga]galij-edotreotida za intravensko injiciranje je treba pripraviti skladno z aseptičnim postopkom, lokalnimi predpisi in naslednjimi navodili.

Rekonstitucija z generatorjem GalliaPharm:

- a. Če je mogoče, zaradi priročnosti pri pripravi radioaktivno označenega zdravila SomaKit TOC, postavite grelno platformo neposredno ob generator.
- b. Temperaturo zaščitene suhe kopeli z odprtinami premera 25 mm nastavite na 95 °C. Preden začnete s postopkom rekonstitucije, se s pomočjo termometra prepričajte, da je temperatura dosegla nastavljeno vrednost in se stabilizirala.
- c. Odprite pokrovček (tipa »flip-off«) viala s praškom (viala 1) in obrišite vrh viala z ustreznim antiseptičnim sredstvom za razkuževanje površine, nato pa pustite, da se zamašek posuši.
- d. Prebodite tesnilo viala 1 (prašek za raztopino za injiciranje) s sterilnim odzračevalnim filtrom 0,2 µm, da se med postopkom radioaktivnega označevanja v viali ohrani atmosferski tlak. Da ne bi prišlo do kontaminacije s kovinami, je treba paziti, da igla 0,2-µm sterilnega odzračevalnega filtra nikoli ne pride v stik z eluatom.
- e. Odprite pokrovček (tipa »flip-off«) viala 2 (pufer za reakcijo) in obrišite vrh viala z ustreznim antiseptičnim sredstvom za razkuževanje površine, nato pa pustite, da se zamašek posuši. S sterilno 1-ml injekcijsko brizgo z majhnim volumnom mrtvega prostora previdno povlecite 0,5 ml pufera za reakcijo in ohranite pufer za reakcijo v injekcijski brizgi za korak »i«.
- f. Moški del konice Luer odvoda generatorja $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ povežite s sterilno iglo (prevlečeno s silikonom ali drugega ustreznim materialom za zmanjšanje sledov kovinskih nečistoč).
- g. Povežite vialo 1 z odvodom generatorja, tako da elucijsko iglo potisnete skozi gumijasto tesnilo. Elucijska igla naj bo nameščena niže od igle 0,2-µm sterilnega odzračevalnega filtra. Pazite, da se igli med seboj nikoli ne dotakneta in nikoli nista pod gladino eluata.
- h. Generator eluirajte neposredno v vialo 1 (skozi iglo) skladno z navodili za uporabo proizvajalca generatorja, da prašek rekonstituirate z eluatom. Elucijo je mogoče izvesti ročno ali s črpalko.
- i. Po eluciji odklopite generator z viala 1, tako da iglo povlečete iz gumijastega tesnila, in takoj dodajte pufer za reakcijo, ki ste ga predhodno pripravili v 1-ml sterilno injekcijsko brizgo. Izvlecite injekcijsko brizgo in 0,2-µm sterilni odzračevalni filter ter vialo s kleščami prestavite na odprtino suhe kopeli pri 95 °C. Vialo pustite pri temperaturi 95 °C vsaj 7 minut (vendar je ne segrevajte več kot 10 minut) brez agitacije ali mešanja.
- j. Po 7 minutah vialo vzemite iz suhe kopeli, postavite jo v svinčeni ščit z ustrezno oznako in jo pustite, da se približno 10 minut ohlaja pri sobni temperaturi.
- k. Izmerite radioaktivnost viala z ustreznim sistemom za umerjanje radioaktivnosti in rezultat zabeležite. Vrednost aktivnosti, čas umerjanja, številko serije in rok uporabe zabeležite na nalepko za ščit, ki je priložena kompletu in ki jo je treba namestiti na posodo svinčenega ščita po radioaktivnem označevanju.
- l. Opravite postopek nadzora kakovosti po priporočenih metodah, da preverite skladnost s tehničnimi zahtevami (glejte poglavje »Nadzor kakovosti«).
- m. Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabiti smete le bistro raztopino brez vidnih delcev. Pregled je treba, zaradi zaščite pred sevanjem, opraviti pod zaščitnim zaslonom.
- n. Vialo z [^{68}Ga]galij-edotreotidom do uporabe hranite pri temperaturi 25 °C. V času dajanja je treba zdravilo izvleči na aseptičen način in pri tem upoštevati standarde za zaščito pred sevanjem. Odmerek za bolnika je treba tik pred dajanjem izmeriti z uporabo ustreznega sistema za umerjanje radioaktivnosti. Podatke glede dajanja zdravila je treba tudi zabeležiti.

Shematski prikaz postopka radioaktivnega označevanja je prikazan na sliki 1.

Slika 1: Postopek radioaktivnega označevanja pri uporabi generatorja GalliaPharm



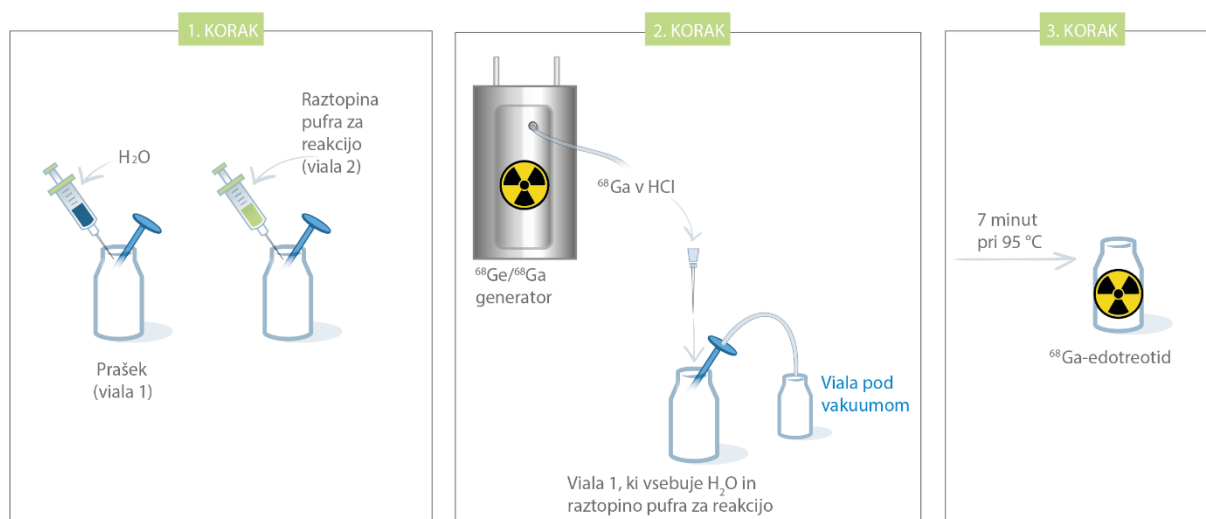
Rekonstitucija z generatorjem Galli Ad:

- Če je mogoče, zaradi priročnosti pri pripravi radioaktivno označenega zdravila SomaKit TOC, postavite grelno platformo neposredno ob generator.
- Temperaturo zaščitene suhe kopeli z odprtini premera 25 mm nastavite na $95\text{ }^{\circ}\text{C}$. Preden začnete s postopkom rekonstitucije, se s pomočjo termometra prepričajte, da je temperatura dosegla nastavljeno vrednost in se stabilizirala.
- Odprite pokrovček (tipa »flip-off«) viala s praškom (viala 1) in obrišite vrh viala z ustreznim antiseptičnim sredstvom za razkuževanje površine, nato pa pustite, da se zamašek posuši.
- Prebodite tesnilo viala 1 (prašek za raztopino za injiciranje) s sterilnim odzračevalnim filtrom $0,2\text{ }\mu\text{m}$, da se med postopkom radioaktivnega označevanja v viali ohrani atmosferski tlak. Da ne bi prišlo do kontaminacije s kovinami, je treba paziti, da igla $0,2\text{-}\mu\text{m}$ sterilnega odzračevalnega filtra nikoli ne pride v stik z eluatom.
- Odprite pokrovček (tipa »flip-off«) viala 2 (pufer za reakcijo) in obrišite vrh viala z ustreznim antiseptičnim sredstvom za razkuževanje površine, nato pa pustite, da se zamašek posuši. S sterilno 1-ml injekcijsko brizgo z majhnim volumnom mrtvega prostora previdno povlecite $100\text{ }\mu\text{l}$ in ohranite pufer za reakcijo v injekcijski brizgi za korak »g«.
- S sterilno 5-ml injekcijsko brizgo in sterilno iglo (prevlečeno s silikonom ali drugim ustreznim materialom za zmanjšanje sledov kovinskih nečistoč) previdno povlecite 4 ml vode za injekcije in rekonstituirajte prašek v viali 1.
- Dodajte pufer za reakcijo, ki ste ga predhodno pripravili v 1-ml sterilno injekcijsko brizgo.
- Moški del konice Luer odvoda generatorja $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ povežite s sterilno iglo (prevlečeno s silikonom ali drugim ustreznim materialom za zmanjšanje sledov kovinskih nečistoč).
- Povežite vialo 1 z odvodom generatorja, tako da elucijsko iglo potisnete skozi gumijasto tesnilo. Elucijska igla naj bo nameščena nižje od igle $0,2\text{-}\mu\text{m}$ sterilnega odzračevalnega filtra. Pazite, da se igli med seboj nikoli ne dotakneta in nikoli nista pod gladino eluata. Obrnite gumb za 90° v položaj za polnjenje, počakajte 10 sekund in nato gumb obrnite nazaj v prvotni položaj skladno z navodili za uporabo proizvajalca generatorja.
- Vialo 1 preko $0,2\text{-}\mu\text{m}$ sterilnega odzračevalnega filtra povežite z vakuumsko vialo ali črpalko, da začnete z elucijo. Generator eluirajte neposredno v vialo 1 (skozi iglo).

- k. Po eluciji najprej povlecite iglo iz vakuumske viala, da v viali 1 vzpostavite atmosferski tlak, in nato vialo 1 odklopite z generatorja, tako da iglo povlečete iz gumijastega tesnila. Na koncu odstranite 0,2- μ m sterilni odzračevalni filter ter vialo s kleščami prestavite na odprtino suhe kopeli pri 95 °C. Vialo pustite pri temperaturi 95 °C vsaj 7 minut (vendar je ne segrevajte več kot 10 minut) brez agitacije ali mešanja.
- l. Po 7 minutah vialo vzemite iz suhe kopeli, postavite jo v svinčeni ščit z ustrezno oznako in jo pustite, da se približno 10 minut ohlaja pri sobni temperaturi.
- m. Izmerite radioaktivnost viala z ustreznim sistemom za umerjanje radioaktivnosti in rezultat zabeležite. Vrednost aktivnosti, čas umerjanja, številko serije in rok uporabe zabeležite na nalepko za ščit, ki je priložena kompletu in ki jo je treba namestiti na posodo svinčenega ščita po radioaktivnem označevanju.
- n. Opravite postopek nadzora kakovosti po priporočenih metodah, da preverite skladnost s tehničnimi zahtevami (glejte poglavje »Nadzor kakovosti«).
- o. Raztopino je treba pred uporabo pregledati. Uporabiti smete le bistro raztopino brez vidnih delcev. Pregled je treba, zaradi zaščite pred sevanjem, opraviti pod zaščitnim zaslonom.
- p. Vialo z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom do uporabe hranite pri temperaturi do 25 °C. V času dajanja je treba zdravilo izveči na aseptičen način in pri tem upoštevati standarde za zaščito pred sevanjem. Odmerek za bolnika je treba tik pred dajanjem izmeriti z uporabo ustreznega sistema za umerjanje radioaktivnosti. Podatke glede dajanja zdravila je treba tudi zabeležiti.

Shematski prikaz postopka radioaktivnega označevanja je prikazan na sliki 2.

Slika 2: Postopek radioaktivnega označevanja pri uporabi generatorja Galli Ad



Raztopina [⁶⁸Ga]galij-edotreotida je stabilna 4 ure po pripravi. Zato je treba radioaktivno označeno raztopino uporabiti v 4 urah po pripravi, glede na radioaktivnost potrebno pri dajanju.

Radioaktivne odpadke je treba zavreči skladno z nacionalnimi predpisi.

Po radioaktivnem označevanju z ustrezno količino pufra za reakcijo in eluata iz generatorja je prepovedano nadaljnje redčenje s kakršnim koli redčilom.

Nadzor kakovosti

Preglednica 2: Specifikacije [⁶⁸Ga]galij-edotreotida

Preizkus	Merila sprejemljivosti	Metoda
Videz	Bistra raztopina brez vidnih delcev	Vizualni pregled
pH	3,2–3,8	Indikatorski trakovi za pH
Učinkovitost označevanja vzorec koloidnega galija-68	≤ 3 %	Tankoplastna kromatografija (ITLC1, glejte podrobnosti spodaj)
Učinkovitost označevanja % prostega galija-68	≤ 2 %	Tankoplastna kromatografija (ITLC2, glejte podrobnosti spodaj)

Nadzor kakovosti je treba, zaradi zaščite pred sevanjem, opraviti pod zaščitnim zaslonom.

Priporočena metoda za ugotavljanje učinkovitosti označevanja [⁶⁸Ga]galij-edotreotida:

ITLC1:

Material

- Papir iz steklenih vlaken ITLC (na primer Agilent ITLC SGI001), predhodno razrezan na trakove velikosti 1 x 12 cm
- Mobilna faza: 77 g/l raztopina amonijevega acetata v vodi/metanolu 50:50 V/V
- Razvijalna posoda
- Radiometrični bralnik ITLC

Analiza vzorca

- a. Razvijalno posodo TLC pripravimo z vlivanjem mobilne faze do globine 3 do 4 mm. Posodo pokrijemo in pustimo, da se uravnovesi.
- b. Kapljo [⁶⁸Ga]galij-edotreotida nanesite na črto svinčnika 1 cm od spodnjega roba traka ITLC.
- c. Trak ITLC položite v razvijalno posodo in pustite, da se razvije do razdalje 9 cm od točke nanosa.
- d. Odčitajte ITLC z radiometričnim bralnikom ITLC
- e. Lastnosti retencijskega faktorja (R_f) so naslednje:
Nekompleksiran galij (⁶⁸Ga) = 0–0,1
[⁶⁸Ga]galij-edotreotid = 0,8–1

Učinkovitost označevanja se izračuna z integracijo vrha z R_f = 0–0,1, ki mora biti ≤ 3 %.

ITLC2:

Material

- Papir iz steklenih vlaken ITLC (na primer Agilent ITLC SGI001), predhodno razrezan na trakove velikosti 1 x 12 cm
- Mobilna faza: natrijev citrat 0,1 M (pH 5) v vodi
- Razvijalna posoda
- Radiometrični bralnik ITLC

Analiza vzorca

- a. Razvijalno posodo TLC pripravimo z vlivanjem mobilne faze do globine 3–4 mm. Posodo pokrijemo in pustimo, da se uravnovesi.
- b. Kapljo raztopine [^{68}Ga]galij-edotreotida nanesite na črto svinčnika 1 cm od spodnjega roba traka ITLC.
- c. Trak ITLC položite v razvijalno posodo in pustite, da se razvije do razdalje 9 cm od točke nanosa.
- d. Odčitajte ITLC z radiometričnim bralnikom ITLC
Lastnosti retencijskega faktorja (R_f) so naslednje:
[^{68}Ga]galij-edotreotid = 0,1–0,2
Prosti galij-68 = 0,9–1

Učinkovitost označevanja se izračuna z integracijo vrha z $R_f = 0,9–1,0$, ki mora biti $\leq 2\%$.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

SomaKit TOC 40 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka edotreotid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 40 mikrogramov edotreotida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

Prašek: 1,10-fenantrolin, gentizinska kislina, manitol (E421)

Pufer: mravljinčna kislina, natrijev hidroksid (E524), voda za injekcije

Dodatne informacije so v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Komplet za pripravo radiofarmaka

Eno pakiranje vsebuje:

- 1 vialo praška za raztopino za injiciranje
- 1 vialo pufra za reakcijo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za radioaktivno označevanje s pufrom za reakcijo in raztopino galija-68 (^{68}Ga) v HCl iz generatorja germanija (^{68}Ge)/galija (^{68}Ga).

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba po radioaktivnem označevanju.

Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Zdravilo je po radioaktivnem označevanju radioaktivno.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po radioaktivnem označevanju porabiti v 4 urah.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po radioaktivnem označevanju shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Radioaktivne odpadke je treba zavreči skladno z državnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1141/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA S PRAŠKOM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SomaKit TOC 40 mikrogramov prašek za raztopino za injiciranje
edotreotid
i.v. uporaba po radioaktivnem označevanju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mikrogramov

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA S PUFROM

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SomaKit TOC
Pufer za reakcijo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA ŠČIT, KI JO JE TREBA NALEPITI PO RADIOAKTIVNEM OZNAČEVANJU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SomaKit TOC 40 mikrogramov raztopina za injiciranje
[⁶⁸Ga]galij-edotreotid
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Po radioaktivnem označevanju porabit v 4 urah.

EXP: _____ ura/datum

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Skupna aktivnost: _____ MBq
Skupna prostornina: _____ ml
Čas umerjanja: _____ ura/datum

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.



B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

SomaKit TOC 40 mikrogramov komplet za pripravo radiofarmaka edotreotid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo SomaKit TOC in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo SomaKit TOC
3. Kako uporabljati zdravilo SomaKit TOC
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SomaKit TOC
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SomaKit TOC in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo je radiofarmak, ki je namenjen le diagnostični uporabi. Vsebuje učinkovino edotreotid. Pred uporabo se prašek v viali zmeša z radioaktivno snovjo, imenovano [⁶⁸Ga]galijev klorid, s čimer se pridobi snov, imenovana [⁶⁸Ga]galij-edotreotid (ta postopek se imenuje radioaktivno označevanje).

[⁶⁸Ga]galij-edotreotid vsebuje majhno količino radioaktivnosti. Po injiciranju v veno, med postopkom medicinskega slikanja imenovanim pozitronska emisijska tomografija (PET), lahko naredi dele telesa vidne zdravnikom. Ta medicinski postopek pridobi slike vaših organov in tako pomaga najti nenormalne celice ali tumorje ter s tem zagotavlja dragocene informacije o vaši bolezni.

Uporaba zdravila SomaKit TOC vključuje izpostavljenost majhnim količinam radioaktivnosti. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine sta presodila, da klinične koristi tega postopka z radiofarmakom pri vas odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo SomaKit TOC

Zdravila SomaKit TOC se ne sme uporabljati:

- če ste alergični na edotreotid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo SomaKit TOC, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine:

- če ste po tem, ko ste zadnjič prejeli zdravilo SomaKit TOC, opazili kakršne koli znake alergijske reakcije (navedene v poglavju 4);
- če imate težave z ledvicami ali jetri (ledvično ali jetrno bolezen);
- če ste mlajši od 18 let;
- če imate znake dehidracije pred in po pregledu;
- če imate kakršna koli druga zdravstvena stanja, kot so visoka raven kortizola v telesu (Cushingov sindrom), vnetje, bolezen ščitnice, druge vrste tumorja (hipofize, pljuč, možganov, dojk, imunskega sistema, ščitnice, nadledvične žleze ali drugega) ali bolezen vranice (kar vključuje predhodno poškodbo ali operacijo na področju vranice). Taka stanja so vidna pri slikanju in lahko vplivajo na interpretacijo slik. Zdravnik bo zato morda izvedel dodatna slikanja in preiskave za potrditev izvidov slikanja z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom.
- če ste bili pred kratkim cepljeni: bezgavke, ki so po cepljenju povečane, so lahko vidne pri slikanju z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom;
- če se jemali druga zdravila, kot so analogi somatostatina in glukokortikoidi, ki bi lahko vplivali na delovanje zdravila SomaKit TOC;
- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči;
- če dojite.

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil, če boste pred ali po uporabi zdravila SomaKit TOC morali upoštevati kakršne koli druge posebne previdnostne ukrepe.

Pred uporabo zdravila SomaKit TOC

Pred začetkom preiskave pijte veliko vode, da boste v prvih urah po postopku čim več urinirali in tako zagotovili, da bo zdravilo SomaKit TOC čim prej izločeno iz vašega telesa.

Otroci in mladostniki

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri bolnikih, mlajših od 18 let, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji bolnikov nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo SomaKit TOC

Obvestite zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z analogi somatostatina ali glukokortikoidi (imenovanimi tudi kortikosteroidi), ki bi lahko vplivali na interpretacijo slik. Če jemljete analoge somatostatina, vam bodo morda naročili, da zdravljenje z njimi za kratek čas prekinete.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, preden prejmete to zdravilo.

Če obstaja možnost, da ste noseči, vam je izostala menstruacija ali dojite, o tem pred uporabo zdravila SomaKit TOC obvestite zdravnika nuklearne medicine.

Če niste gotovi, je pomembno, da se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

O varnosti in učinkovitosti uporabe tega zdravila med nosečnostjo ni razpoložljivih informacij. Med nosečnostjo je treba izvajati samo nujne preiskave, pri katerih je verjetna korist precej večja od tveganja za mater in plod.

Če dojite, bo zdravnik nuklearne medicine postopek prestavil, dokler ne boste več dojili, ali pa vam naročil, da prenehate dojit in da zavržete svoje mleko, dokler v vašem telesu ne bo več radioaktivnosti (12 ur po uporabi zdravila SomaKit TOC).

O tem, kdaj lahko ponovno začnete dojit, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bo imelo zdravilo SomaKit TOC vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo SomaKit TOC vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo SomaKit TOC

Obstajajo strogi zakoni o uporabi in odstranjevanju radiofarmakov ter ravnanju z njimi. Zdravilo SomaKit TOC se bo uporabljalo samo v posebno nadzorovanih prostorih. Z zdravilom bodo ravnale in vam ga dale samo osebe, usposobljene za njegovo varno uporabo. Te bodo posebej pozorne na varno uporabo zdravila in vas bodo sproti obveščale o svojem ravnanju.

Zdravnik nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek, bo določil količino zdravila SomaKit TOC, ki bo uporabljena pri vas. To bo najmanjša količina, ki bo potrebna za pridobitev želenih podatkov. Uporabljena količina, navadno priporočena za odrasle, je od 100 do 200 MBq (megabekerel, enota, ki se uporablja za izražanje radioaktivnosti).

Injiciranje zdravila SomaKit TOC in izvajanje postopka

Zdravilo SomaKit TOC se po radioaktivnem označevanju daje z intravensko injekcijo.

Za izvedbo preiskave, ki jo potrebuje vaš zdravnik, zadostuje eno samo injiciranje.

Po injiciranju vam bodo ponudili pijačo in naročili, da urinirate tik pred preiskavo.

Trajanje postopka

Zdravnik nuklearne medicine vas bo seznanil z običajnim časom za izvedbo postopka.

Po uporabi zdravila SomaKit TOC:

- se izogibajte tesnemu stiku z majhnimi otroki in nosečnicami še 12 ur po injiciranju;
- pogosto urinirajte, da izločite zdravilo iz telesa.

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil, če boste po uporabi tega zdravila morali upoštevati kakršne koli posebne previdnostne ukrepe. Če imate kakršna koli vprašanja, se obrnite na zdravnika nuklearne medicine.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila SomaKit TOC, kot bi smeli

Preveliko odmerjanje ni verjetno, saj boste prejeli le en odmerek zdravila pod nadzorovanimi pogoji s strani zdravnika nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek. Če kljub temu pride do prevelikega odmerjanja, boste prejeli ustrezno zdravljenje. Pitje in pogosto praznjenje mehurja vam bo pomagalo hitreje izločiti radioaktivno snov iz telesa.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi zdravila SomaKit TOC, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzoruje postopek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Čeprav o stranskih učinkih niso poročali, pri zdravilu SomaKit TOC obstaja potencialno tveganje za alergijske reakcije (preobčutljivost). Simptomi lahko vključujejo: vročinske oblive, pordelost kože, oteklino, srbenje, slabost in težave z dihanjem. V primeru alergijske reakcije boste od zdravstvenega osebja prejeli ustrezno zdravljenje.

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- zbadanje v bližini mesta injiciranja

Vranica je organ, ki leži v trebuhu. Nekateri ljudje se že rodijo z dodatno vranico. Dodatno tkivo vranice lahko odkrijejo v trebuhu tudi po kirurškem posegu ali po poškodbi vranice (pojav imenujemo ektopično tkivo vranice, to je tkivo vranice na nepravem mestu, ali splenoza). Taka dodatna vranica ali ektopično tkivo vranice sta lahko vidna pri slikanju z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom. Poročali so o primerih, pri katerih so to pomotoma opredelili kot tumor. Vaš zdravnik bo zato morda izvedel dodatna slikanja in preiskave za potrditev izvidov slikanja z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom (glejte poglavje 2).

Ta radiofarmak dovede majhne količine ionizirajočega sevanja, povezanega z zelo majhnim tveganjem za raka in prirojene nepravilnosti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SomaKit TOC

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih bo poskrbel specialist. Radiofarmake bodo shranjevali v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistom.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila SomaKit TOC ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po radioaktivnem označevanju je treba zdravilo SomaKit TOC uporabiti v 4 urah. Po radioaktivnem označevanju shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Zdravila SomaKit TOC ne uporabljajte, če opazite vidne znake kvarjenja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Pred odstranjevanjem radioaktivnih izdelkov počakajte, da se stopnja radioaktivnosti ustrezno zniža. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SomaKit TOC

- Učinkovina je edotreotid. Ena viala praška za raztopino za injiciranje vsebuje 40 µg edotreotida.
- Druge sestavine so: 1,10-fenantrolin, gentizinska kislina, manitol, mravljinčna kislina, natrijev hidroksid, voda za injekcije.

Po radioaktivnem označevanju dobljena raztopina vsebuje tudi klorovodikovo kislino.

Izgled zdravila SomaKit TOC in vsebina pakiranja

SomaKit TOC je komplet za pripravo radiofarmaka, ki vsebuje:

- Stekleno vialo s črnim pokrovčkom (tipa »flip-off«), ki vsebuje bel prašek.
- Vialo iz cikličnega olefinskega polimera z rumenim pokrovčkom (tipa »flip-off«), ki vsebuje bistro in brezbarvno raztopino.

Radioaktivna snov ni del kompleta in jo je treba dodati v korakih priprave pred injiciranjem.

Imetnik dovoljenja za promet
Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Francija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila SomaKit TOC je na voljo kot ločen dokument v pakiranju zdravila, katerega cilj je zagotoviti zdravstvenim delavcem druge dodatne znanstvene in praktične informacije o dajanju in uporabi tega radiofarmaka.

Prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.