

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 [^{68}Ga]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 [^{68}Ga]galij-edotreotida je treba tik pred injiciranjem izmeriti z merilnikom aktivnosti. Injekcijo [^{68}Ga]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 [⁶⁸Ga]galij-edotreotida

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

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

Povečan privzem [⁶⁸Ga]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 [⁶⁸Ga]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 [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom. Pri bolnikih z GEP NET in Cushingovim sindromom je treba torej pred izvedbo PET z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom predlagati normalizacijo hiperkortizolizma.

Omejitve uporabe slikanja z [⁶⁸Ga]galij-edotreotidom

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

Podatki učinkovitosti uporabe [⁶⁸Ga]galij-edotreotida za napoved in spremljanje terapijskega 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 [⁶⁸Ga]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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

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 SSSTR2, v manjšem obsegu pa tudi na SSSTR5.

In vivo semi-kvantitativna korelacija med privzemom [^{68}Ga]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* [^{68}Ga]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 ravnega 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 terapijskega 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 dvoekspontni 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 procesusu 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 pufra za reakcijo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna opozorila

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščen osebje 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 [^{68}Ga]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 [^{68}Ga]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.

Neuporabljeni zdravili 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

19. marec 2024

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 vzbujenosti.

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

Preglednica 1: Dozimetrija [⁶⁸Ga]galij-edotreotida

Absorbirani odmerek 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 odmerek 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 [^{68}Ga]galijevega klorida, skladno z monografijo Ph. Eur št. 2464 - raztopina [^{68}Ga]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 [^{68}Ga]galij-edotreotida za intravensko injiciranje je treba pripraviti skladno z aseptičnim postopkom, lokalnimi predpisi in naslednjimi navodili.

Rekonstitucija z generatorjem GalliaPharm:

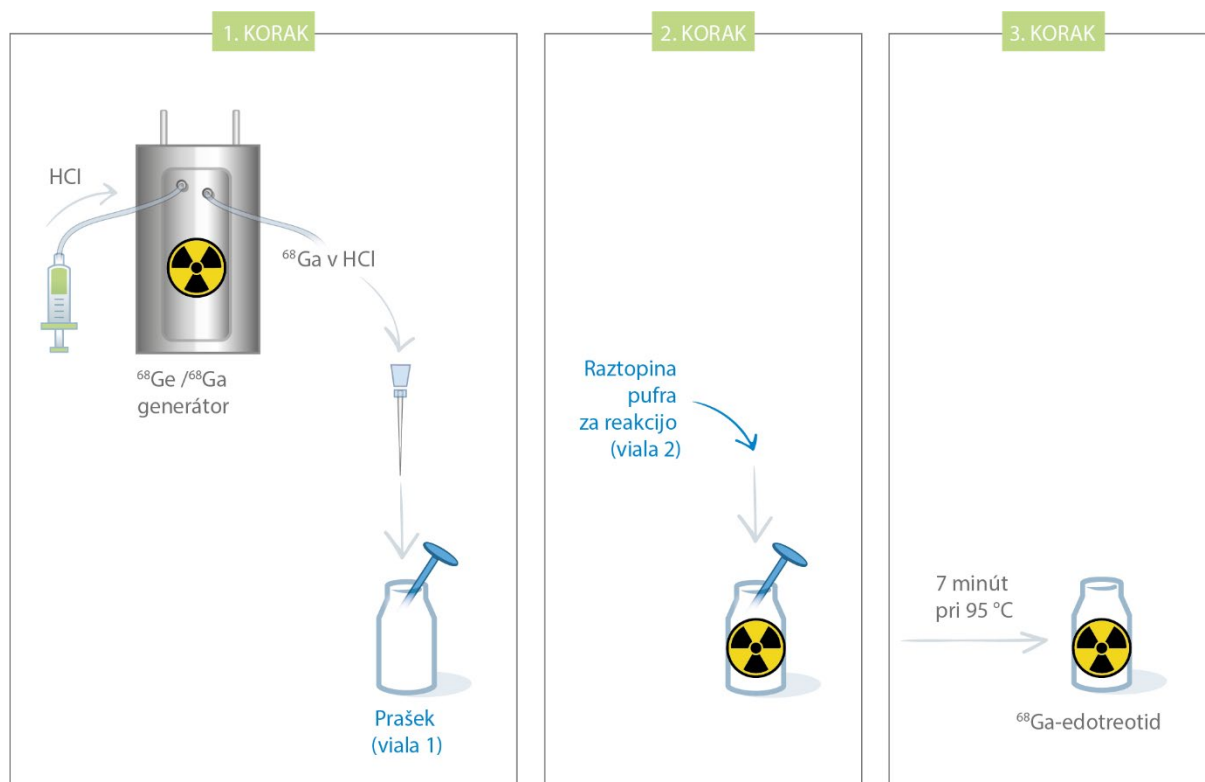
- a. Če je mogoče, zaradi priročnosti pri pripravi radioaktivno označenega zdravila SomaKit TOC, postavite grelno platformo neposredno ob generator.
- b. Temperaturo zaščitene suhe kopeli z odprtinami premera 25 mm nastavite na 95 °C. Preden začnete s postopkom rekonstitucije, se s pomočjo termometra 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 pufra 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



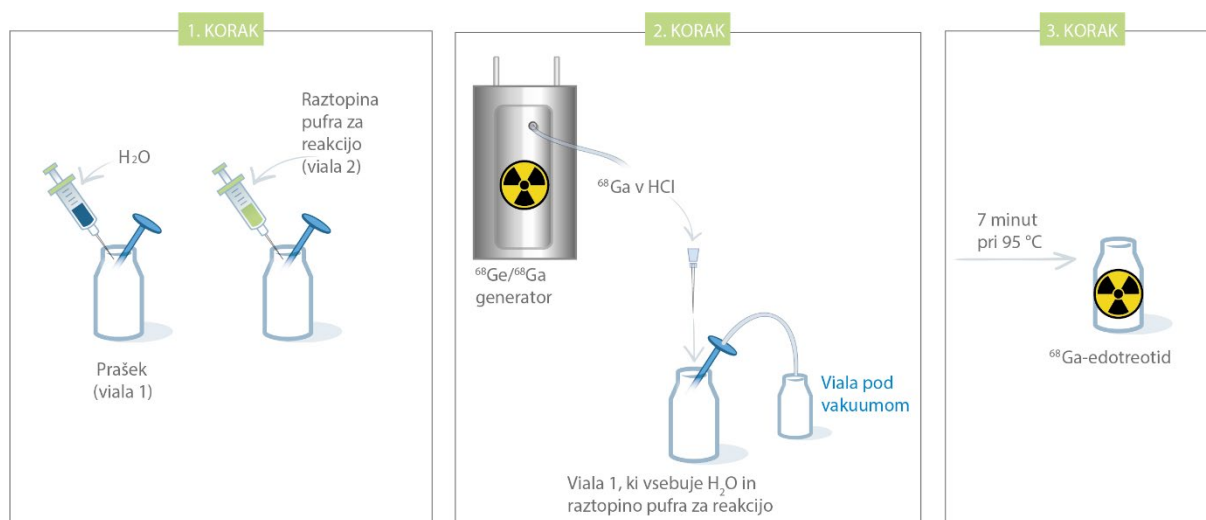
Rekonstitucija z generatorjem Galli Ad:

- 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 odprtiniami 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 100 μl in ohranite pufer za reakcijo v injekcijski brizgi za korak »g«.

- f. 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.
- g. Dodajte pufer za reakcijo, ki ste ga predhodno pripravili v 1-ml sterilno injekcijsko brizgo.
- h. 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).
- i. 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. 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.
- j. Vialo 1 preko 0,2- μm 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- 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.
- l. Po 7 minutah vialo vzemite iz suhe kopeli, postavite jo v svinčeni ščit z ustrežno 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 $[^{68}\text{Ga}]$ galij-edotreotidom do uporabe hranite pri temperaturi do 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 2.

Slika 2: Postopek radioaktivnega označevanja pri uporabi generatorja Galli Ad



Raztopina $[^{68}\text{Ga}]$ 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

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

Učinkovitost označevanja se izračuna z integracijo vrha z Rf = 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

- 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>.