1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SomaKit TOC 40 mikrogramów, zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka proszku zawiera 40 mikrogramów edotreotydu.

Zestaw nie zawiera radionuklidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zestaw do sporządzania preparatu radiofarmaceutycznego zawiera:
- Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań: fiolka zawiera biały liofilizowany proszek.
- Bufor do przeprowadzania reakcji: fiolka zawiera klarowny, bezbarwny roztwór.

Do znakowania radionuklidem za pomocą roztworu chlorku galu (^{68}Ga).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Po znakowaniu radionuklidem za pomocą roztworu chlorku galu (^{68}Ga), uzyskany roztwór (^{68}Ga)-edotreotydu jest wskazany do obrazowania za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) nadekspresji receptorów somatostatyny u dorosłych pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzewanymi dobrze zróżnicowanymi guzami żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi (*ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NET) w celu lokalizacji guzów pierwotnych i ich przerzutów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy powinien być podawany wyłącznie przez przeszkolony personel opieki zdrowotnej posiadający wiedzę techniczną w zakresie stosowania i posługiwania się preparatami diagnostycznymi medycyny nuklearnej i wyłącznie w wyznaczonej placówce medycyny nuklearnej.

Dawkowanie

Zalecana dawka radioaktywności dla osoby dorosłej o masie ciała 70 kg wynosi od 100 do 200 MBq, podawana w bezpośrednim powolnym wstrzyknięciu dożylnym.
Dawka radioaktywności będzie dostosowana do charakterystyki pacjenta, typu użytej kamery PET i trybu akwizycji obrazu.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest wymagane specjalne dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby
Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (^{68}Ga)-edotreotydu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności (^{68}Ga)-edotreotydu u dzieci i młodzieży, u których dawka skuteczna może się różnić od dawki stosowanej u dorosłych. Nie ma wskazań do stosowania produktu SomaKit TOC u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt SomaKit TOC jest przeznaczony do podawania dożylnego i wyłącznie do jednorazowego użycia.
Ten produkt leczniczy powinien być wyznakowany radionuklidem przed podaniem go pacjentowi.

Radioaktywność (^{68}Ga)-edotreotydu musi zostać zmierzona przy użyciu kalibratora dawki tuż przed wstrzyknięciem.

Wstrzyknięcie (^{68}Ga)-edotreotydu musi zostać wykonane dożylnie, aby uniknąć miejscowego wynaczynienia, jak również nieumyślnej ekspozycji pacjenta na promieniowanie i obrazowania artefaktów.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 i 12.

Informacje dotyczące przygotowania pacjenta patrz punkt 4.4.

Akwizycja obrazu
Znakowany radionuklidem produkt SomaKit TOC jest odpowiedni do obrazowania medycznego za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Akwizycja musi obejmować akwizycję całego ciała od czaszki po połowę uda. Zalecany czas przeprowadzenia obrazowania to od 40 do 90 minut po wykonaniu wstrzyknięcia. Czas rozpoczęcia i czas trwania akwizycji należy dostosować do użytego urządzenia, pacjenta i charakterystyki guza w celu uzyskania najlepszej możliwej jakości obrazu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub którykolwiek ze składników znakowanego preparatu radiofarmaceutycznego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznych

Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości lub reakcja anafilaktyczna, należy niezwłocznie przerwać podawanie produktu i rozpocząć leczenie dożylne, jeśli konieczne. W celu umożliwienia natychmiastowej reakcji w nagłych przypadkach, należy zapewnić bezpośredni dostęp do niezbędnych produktów leczniczych i wyposażenia takiego jak rurka dotchawicza.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione prawdopodobną korzyścią. W każdym przypadku należy podać możliwie najmniejszą dawkę radioaktywności, która pozwoli uzyskać wymagane informacje diagnostyczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Konieczne jest dokładne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka u tych pacjentów, ponieważ może u nich wystąpić zwiększone narażenie na promieniowanie.

Dzieci i młodzież

Informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2.

Przygotowanie pacjenta

Przed rozpoczęciem badania pacjent powinien być dobrze nawodniony i zachęcany do jak najczęstszego opróżniania pęcherza moczowego podczas pierwszych godzin po przeprowadzeniu badania w celu zmniejszenia promieniowania.

Błędy w interpretacji obrazów uzyskanych z wykorzystaniem (^{68}Ga)-edotreotydu

Obrazy PET uzyskane za pomocą (^{68}Ga)-edotreotydu odzwierciedlają obecność receptorów somatostatyny w tkankach.

Do narządów o większym fizjologicznym wychwycie (^{68}Ga)-edotreotydu należą śledziona, nerki, wątroba, przysadka mózgowa, tarczyca i nadnercza. Można również zaobserwować duży fizjologiczny wychwyt (^{68}Ga)-edotreotydu przez wyrostek haczykowaty trzustki.

Zwiększony wychwyt (^{68}Ga)-edotreotydu nie jest specyficzny dla GEP-NET. Fachowy personel medyczny powinien być świadomy, że do ustalenia diagnozy mogą być wymagane dalsze badania obrazowe lub histologiczne i (lub) inne odpowiednie badania.

Ze względu na fizjologiczny wychwyt (^{68}Ga)-edotreotydu, przypadki splenozy i wewnątrztrzustkowej śledziony dodatkowej mogą zostać przypadkowo wykryte za pomocą diagnostyki ukierunkowanej na receptory somatostatyny. Zgłaszano przypadki, w których taki wychwyt został błędnie zdiagnozowany jako guzy neuroendokrynne, co prowadziło do niepotrzebnej interwencji. Zaburzenia śledziony (np. splenektomia, splenoza i wewnątrztrzustkowa śledziona dodatkowa) należy zatem uznać za istotny czynnik przy zgłaszaniu wyników diagnostyki ukierunkowanej na receptor somatostatynowy.

Pozytywne wyniki wymagają oceny prawdopodobieństwa występowania innej choroby, charakteryzującej się dużą miejscową gęstością receptorów somatostatyny. Przykładowo, zwiększona gęstość receptorów somatostatyny może występować również w następujących chorobach: podostre stany zapalne (obszary koncentracji limfocytów, w tym reaktywne węzły chłonne, np. po szczepieniu), choroby tarczycy (np. autonomia tarczycy i choroba Hashimoto), nowotwory przysadki, nowotwory płuc (drobnokomórkowy rak płuc), oponiaki; nowotwory gruczołów sutkowych, choroba limfatyczno-proliferacyjna (np. ziarnica złośliwa i chłoniaki nieziarnicze) i nowotwory powstałe z tkanki embriologicznie wywodzącej się z grzebienia nerwowego (np. nerwiak przyzwojowy, rak rdzeniasty tarczycy, nerwiak zarodkowy, guz chromochłonny).

W przypadku występowania zespołu Cushinga długoterminowe narażenie na endogenny hiperkortyzolizm może ograniczać ekspresję receptorów somatostatyny i negatywnie wpływać na wyniki obrazowania receptorów somatostatyny (^{68}Ga)-edotreotydem. Dlatego u pacjentów z GEP-NET i zespołem Cushinga należy sugerować uzyskanie normalizacji hiperkortyzolizmu przed przeprowadzeniem badania PET z użyciem (^{68}Ga)-edotreotydu.

Ograniczenia obrazowania przy użyciu (^{68}Ga)-edotreotydu

W przypadku guzów GEP-NET bardziej intensywny wychwyt (^{68}Ga)-edotreotydu obserwuje się stale w porównaniu do radioaktywności tła. Jednak zmiany GEP-NET bez ekspresji wystarczającej gęstości receptorów somatostatyny nie mogą zostać zobrazowane za pomocą (^{68}Ga)-edotreotydu. Obrazy PET uzyskane za pomocą (^{68}Ga)-edotreotydu należy interpretować wizualnie, a półilościowy pomiar (^{68}Ga)-edotreotydu nie powinien być wykorzystywany do klinicznej interpretacji obrazów.

Dane potwierdzające skuteczność (^{68}Ga)-edotreotydu w prognozowaniu i monitorowaniu odpowiedzi terapeutycznych w leczeniu z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe (PRRT) u pacjentów z histologicznie potwierdzonymi guzami (NET) z przerzutami są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowania analogów somatostatyny

Zaleca się przeprowadzenie obrazowania z użyciem (^{68}Ga)-edotreotydu w dniu(-ach) przed kolejnym podaniem analogu somatostatyny. Patrz punkt 4.5.

Po procedurze

Należy ograniczyć bliski kontakt z niemowlętami i kobietami w ciąży w ciągu pierwszych 12 godzin po podaniu.

Szczególne ostrzeżenia

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

W związku z kwaśnym odczynem pH znakowanego radionuklidem roztworu (^{68}Ga)-edotreotydu przypadkowe wynaczynienie może spowodować miejscowe podrażnienie. W przypadku wynaczynienia konieczne jest wstrzymanie podawania i zmiana miejsca wkłucia, a miejsce podania należy przepłukać roztworem chlorku sodu.

Środki ostrożności dotyczące narażenia środowiska podano w punkcie 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Somatostatyna i jej analogi prawdopodobnie konkurują o wiązania z tymi samymi receptorami somatostatyny. Dlatego w trakcie leczenia pacjentów analogami somatostatyny zaleca się przeprowadzenie obrazowania z użyciem (^{68}Ga)-edotreotydu w dniu(-ach) poprzedzających kolejne podanie analogu somatostatyny.
Długoterminowe narażenie na endogenny hiperkortyzolizm może ograniczyć ekspresję receptorów somatostatyny i negatywnie wpłynąć na wyniki obrazowania receptorów somatostatyny (^{68}Ga)-edotreotydem. U pacjentów z zespołem Cushinga należy rozważyć uzyskanie normalizacji hiperkortyzolizmu przed przeprowadzeniem badania PET z użyciem zestawu SomaKit TOC.

Istnieją dowody wskazujące, że kortykosteroidy mogą hamować aktywność receptorów somatostatyny typu 2 (SSTR2). Wielokrotne podanie dużych dawek glikokortykoidów przed podaniem edotreotydu galu (68Ga) może spowodować niewystarczającą ekspresję SSTR2 dla odpowiedniej wizualizacji NET dodatnich pod względem receptora somatostatyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Jeśli planowane jest zastosowanie preparatów radiofarmaceutycznych u pacjentki w wieku rozrodczym, ważne jest ustalenie, czy kobieta nie jest w ciąży. O ile nie dowiedziono, że jest inaczej, trzeba założyć, że każda kobieta, u której nie wystąpiła w terminie miesiączka, jest w ciąży.
W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących potencjalnej ciąży (jeśli nie wystąpiła miesiączka, jeśli miesiączki są bardzo nieregularne, itp.), należy zaproponować pacjentce zastosowanie alternatywnych technik, które nie wymagają użycia promieniowania jonizującego (o ile jest to możliwe).

Ciąża

Brak danych o stosowaniu tego produktu leczniczego w okresie ciąży. Procedury wykonywane z wykorzystaniem radionuklidów u kobiet w ciąży powodują jednoczesne narażenie płodu na dawkę promieniowania. Dlatego w czasie ciąży należy wykonywać jedynie niezbędne badania, kiedy przypuszczalne korzyści znacznie przekraczają ryzyko dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Przed podaniem preparatów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć ewentualne opóźnienie podania radionuklidu do chwili zakończenia karmienia piersią oraz wybór najkorzystniejszego preparatu radiofarmaceutycznego pod względem przenikania związków aktywnych promieniotwórczo do mleka. W razie konieczności należy na 12 godzin przerwać karmienie piersią i nie podawać dziecku pokarmu odciąganego z piersi.
Należy ograniczyć bliski kontakt z niemowlęciem w ciągu pierwszych 12 godzin po wstrzyknięciu.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań płodności w celu oceny wpływu produktu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

(^{68}Ga)-edotreotyd nie ma wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Narażenie na promieniowanie jonizujące wiąże się z możliwością wywołania rozwoju nowotworu, a także wad wrodzonych. Ponieważ dawka skuteczna wynikająca z podania maksymalnej zalecanej aktywności 200 MBq wynosi 4,5 mSv, prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych jest niewielkie.

Działania niepożądane są podzielone na grupy według konwencji MedDRA dotyczącej częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (<1/10 000 do ≥1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Nieznana: ból w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki, w których fizjologiczny wychwyt edotreotydu galu (^{68}Ga) przez tkankę śledziony został błędnie zdiagnozowany jako guz neuroendokrynny, co prowadziło do niepotrzebnej interwencji (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W przypadku podania nadmiernej dawki radioaktywności pacjentowi, zawsze jeśli możliwe, konieczne jest zmniejszenie dawki promieniowania przyjętej przez pacjenta poprzez zwiększenie

eliminacji radionuklidu z organizmu w wyniku wymuszonego nawadniania i częstego opróżniania pęcherza moczowego. Określenie dawki skutecznej podanej pacjentowi może być przydatne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: radiofarmaceutyki diagnostyczne; inne radiofarmaceutyki stosowane w diagnostyce nowotworowej. Kod ATC: V09IX09.

Mechanizm działania

(^{68}Ga)-edotreotyd wiąże się z receptorami somatostatyny. W badaniach *in vitro* ten radiofarmaceutyk wiąże się z dużym powinowactwem głównie z SSTR2 lecz również w mniejszym zakresie z SSTR5. Nie badano *in vivo* półilościowej korelacji pomiędzy wychwytem (^{68}Ga)-edotreotydu w guzach, a gęstością SSTR w próbkach histopatologicznych ani u pacjentów z GEP-NET, ani w zdrowych narządach. Ponadto w badaniach *in vivo* wiązanie (^{68}Ga)-edotreotydu ze strukturami lub cząsteczkami innymi niż SSTR pozostaje nieznane.

Działanie farmakodynamiczne

W stężeniach stosowanych w badaniach diagnostycznych, (^{68}Ga)-edotreotyd nie wydaje się wywierać żadnego klinicznie istotnego działania farmakodynamicznego. (^{68}Ga)-edotreotyd jest analogiem somatostatyny. Somatostatyna jest neuroprzekaźnikiem w ośrodkowym układzie nerwowym, jednak pełni również rolę hormonu, który wiąże się z komórkami pochodzenia neuroendokrynnego i hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, insuliny, glukagonu i gastryny. Brak danych wskazujących, czy podanie dożylne produktu zawierającego (^{68}Ga)-edotreotyd powoduje zmiany stężeń gastryny i glukagonu w surowicy.

Skuteczności kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym w 2007 r. przez Gabriela i wsp. w przypadku wykrycia miejsc występowania guzów pierwotnych (GEP-NET) i w przypadku podwyższonych stężeń odpowiednich markerów biochemicznych guza lub w przypadku potwierdzonych przerzutów guzów endokrynnych, wrażliwość i swoistość badania PET po podaniu (^{68}Ga)-edotreotydu na podstawie pomiarów u poszczególnych pacjentów wynosiła odpowiednio 100% (4/4) i 89% (8/9). W badaniu prospektywnym przeprowadzonym przez Frillinga i wsp. w 2010 odsetek wykrywania zmian chorobowych wynosił 75% (3/4) w podgrupie pacjentów z nieznanym miejscem guza pierwotnego. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Schreitera i wsp. w 2014 r. porównanie wewnątrzosobnicze w podgrupie 20 pacjentów wykazało, że (^{68}Ga)-edotreotyd umożliwił zlokalizowanie pierwotnego guza u 9/20 (45%) pacjentów, natomiast (^{111}In)-pentetreotyd u 2/20 (10%) pacjentów.

Prospektywne porównanie wewnątrzosobnicze wykazało, że (^{68}Ga)-edotreotyd jest w stanie wykrywać zmiany chorobowe lepiej niż (^{111}In)-pentetreotyd. W badaniu przeprowadzonym przez Hofmanna i wsp. w 2001 r. z rekrutacją pacjentów z histologicznie potwierdzonymi guzami endokrynnymi oskrzeli (n=2) lub jelita środkowego (n=6) obserwowano odsetek wykrywania zmian chorobowych wynoszący 100% (40/40) w porównaniu do 85% (34/40). W badaniu przeprowadzonym przez Buchmanna i wsp. w 2007 r. u 27 pacjentów głównie z guzami GEP-NET (59%) lub NET z nieznanym guzem pierwotnym (30%), (^{68}Ga)-edotreotyd umożliwił wykrycie 279 zmian chorobowych w porównaniu do 157 zmian chorobowych obserwowanych u pacjentów po podaniu (^{111}In)-pentetreotydu. W badaniu przeprowadzonym przez Van Binnebeek i wsp. w 2015 r. u 53 pacjentów z guzami GEP-NET z przerzutami [głównie GEP-NET (n=39) lub NET nieznanego pochodzenia (n=6)], na podstawie skanów kontrolnych stwierdzono, że odsetek wykrywania zmian po podaniu (^{68}Ga)-edotreotydu wynosił 99,9% (1098/1099) w porównaniu do 60% (660/1099) po podaniu (^{111}In)-pentetreotydu. W badaniu przeprowadzonym przez Lee'a i wsp. w 2015 r. u

13 pacjentów z GEP-NET, łącznie wykryto 35 dodatnich zmian chorobowych u 10 pacjentów w badaniu PET/TK po podaniu (^{68}Ga)-edotreotydu lub SPECT/TK po podaniu (^{111}In)-pentetreotydu, natomiast u 3 pacjentów nie wykazano żadnych dodatnich zmian podczas stosowania którejkolwiek z metod obrazowania. Podanie (^{68}Ga)-edotreotydu pozwoliło na wykrycie 35/35 (100%) zmian w porównaniu do 19/35=54% w przypadku podania (^{111}In)-pentetreotydu w badaniu SPECT/TK. W badaniu przeprowadzonym przez Kowalskiego i wsp. w 2003 r. u 4 pacjentów z GEP-NET, (^{68}Ga)-edotreotydu wykazywał lepszy odsetek wykrywania na podstawie pomiarów u pacjentów (100%) niż (^{111}In)-pentetreotyd (50%).

Dostępne dane dotyczące skuteczność (^{68}Ga)-edotreotydu w wykrywaniu dla potrzeb prognozowania i monitorowania odpowiedzi terapeutycznych w leczeniu z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe (PRRT) u pacjentów z histologicznie potwierdzonymi guzami (NET) z przerzutami są ograniczone. Przekazano dane dotyczące pięciu badań, z których jedno było badaniem prospektywnym (Gabriel i wsp., 2009 r.), a cztery były badaniami retrospektywnymi (Kroiss i wsp., 2013 r., Ezziddin i wsp., 2012 r., Kratochwil i wsp., 2015 r. i Luboldt i wsp., 2010 r. a). W badaniu przeprowadzonym przez Gabriela i wsp. w 2009 r. podanie (^{68}Ga)-edotreotydu przed zastosowaniem PRRT porównywano z TK lub NMR przy użyciu kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie litych guzów nowotworowych (RECIST). Badania PET i TK po podaniu (^{68}Ga)-edotreotydu wykazały zgodny wynik u 32 pacjentów (70%) i rozbieżności u 14 pacjentów (30%), w tym 9 z progresją choroby i 5 z remisją.

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Kroissa i wsp. w 2013 r. u 249 pacjentów z guzami endokrynnymi wykazano, że PRRT nie wpływa znacząco na półilościowy wychwyt (^{68}Ga)-edotreotydu w badaniu PET, z wyjątkiem przerzutów do wątroby u pacjentów z guzami endokrynnymi, jednak w badaniu brakowało histologicznego potwierdzenia. Trzy pozostałe badania retrospektywne z rekrutacją małych prób badania (wynoszących od 20 do 28 pacjentów z GEP-NET lub z rakiem nieznanego pochodzenia) wykazały, że półilościowy wychwyt (^{68}Ga)-edotreotydu w badaniu PET przed podaniem PRRT korelował z dawkami pochłoniętymi przez guza zgodnie z wstrzykniętą radioaktywnością w ramach podanego następnie pierwszego cyklu leczenia, różnił się między zmianami określonymi jako odpowiedź i brak odpowiedzi po podaniu trzech cykli PRRT, oraz ułatwiał odróżnienie przerzutów do wątroby od zdrowej tkanki wątroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po wstrzyknięciu dożylnym, (^{68}Ga)-edotreotyd jest szybko usuwany z krwi zgodnie z dwuwykładniczym modelem zmniejszania aktywności z okresami półtrwania wynoszącymi odpowiednio 2,0 ± 0,3 min i 48 ± 7 minut.

Wychwyt przez narządy

Największy fizjologiczny wychwyt (^{68}Ga)-edotreotydu następuje w śledzionie i kolejno w nerkach. Wychwyt w wątrobie oraz w przysadce, tarczycy i nadnerczach jest mniejszy. Można również zaobserwować duży fizjologiczny wychwyt (^{68}Ga)-edotreotydu przez wyrostek haczykowaty trzustki. Po około 50 minutach po podaniu dożylnym, gromadzenie (^{68}Ga)-edotreotydu osiąga stabilny poziom we wszystkich organach. Wykazano, że wychwyt przez narządy jest niezależny od wieku w zdrowych tkankach osób dorosłych, a ponadto zasadniczo nie różni się pomiędzy płciami (z wyjątkiem tarczycy i głowy trzustki).

Eliminacja

Nie wykryto żadnych radioaktywnych metabolitów w surowicy w ciągu 4 godzin po wstrzyknięciu dożylnym (^{68}Ga)-edotreotydu.
Około 16% aktywności (^{68}Ga)-edotreotydu jest usuwane z organizmu w ciągu od 2 do 4 godzin. Peptyd jest wydalany przez nerki w postaci niezmienionej.

Okres półtrwania

Biorąc pod uwagę, że szybkość wydalania przebiega znacznie wolniej niż fizyczny okres półtrwania ^{68}Ga (68 minuty), biologiczny okres półtrwania wywiera niewielki wpływ na rzeczywisty okres półtrwania produktu leczniczego, który zgodnie z przewidywaniami trwa nieznacznie poniżej 68 minut.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Nie opisano farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka powodowanego przez (^{68}Ga)-edotreotyd.

Oceny miejscowej tolerancji wykazały łagodne lub umiarkowane objawy stanu zapalnego w obszarze okołonaczyniowym u niektórych zwierząt, co może wynikać z kwaśnego odczynu pH roztworu.

Nie przeprowadzono badań płodności, wpływu na zarodki, mutagenności ani długoterminowych badań rakotwórczości.

W odniesieniu do nowej substancji pomocniczej (1,10-fenantroliny), podczas badania toksyczności prowadzonego z zestawem SomaKit TOC zawierającym 1,10-fenantroliny w dawce 400-krotnie większej niż dawka stosowana u ludzi, nie obserwowano żadnych objawów toksyczności.

Badania genotoksyczności 1,10-fenantroliny dostępne w piśmiennictwie wykazują ujemny wynik w zakresie działania mutagennego u bakterii w teście Amesa, natomiast badanie chłoniaków na myszach wskazało prawdopodobieństwo genotoksyczności w przypadku stężeń 750-krotnie większych niż maksymalne stężenie 1,10-fenantroliny we krwi możliwe do uzyskania u pacjentów. Jednak nawet przyjmując jako najgorszy przypadek limity genotoksycznych i rakotwórczych zanieczyszczeń, ryzyko związane ze śladowymi ilościami 1,10-fenantroliny w produkcie SomaKit TOC jest uważane za nieistotne w dawce przeznaczonej do podawania u pacjentów: ekspozycja na 1,10-fenantrolinę (5 µg/dawkę) jest 24-krotnie niższa od dopuszczalnego dziennego wychwytu dla genotoksycznego zanieczyszczenia (120 µg/dobę w przypadku ekspozycji <1 miesiąc).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

1,10-fenantrolina
Kwas gentyzynowy
Mannitol (E421)

Bufor

Kwas mrówkowy
Sodu wodorotlenek (E524)
Woda do wstrzykiwań

Po wyznakowaniu radionuklidem uzyskany roztwór zawiera również, jako substancję pomocniczą, kwas chlorowodorowy, który jest eluatem z generatora.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Znakowanie radionuklidem (chlorkiem galu (^{68}Ga)) cząsteczek nośnika jest bardzo czułe na obecność śladowych zanieczyszczeń metalami. Należy używać wyłącznie strzykawki i igieł z możliwością ograniczenia poziomu śladowych zanieczyszczeń metalami (np. igły niemetalowe lub z powłoką silikonową).

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 12.

6.3 Okres ważności

Zestaw zapakowany do sprzedaży

2 lata.

Po wyznakowaniu radionuklidem

4 godziny.
Po wyznakowaniu radionuklidem nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie jest zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po znakowaniu radionuklidem, patrz punkt 6.3.

Preparaty radiofarmaceutyczne należy przechowywać w sposób zgodny z krajowymi przepisami dotyczącymi postępowania z produktami radioaktywnymi.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania

Każde opakowanie zawiera:
- Jedną fiolkę proszku do przygotowania roztworu do wstrzykiwań: fiolka szklana (szkło typu I) o pojemności 10 ml z korkiem z gumy brombutylowej, zamknięta kapslem z uszczelnieniem typu flip off. Każda fiolka zawiera 40 mikrogramów edotreotydu.
- Jedna fiolka buforu reakcji: fiolka z polimeru zawierającego cykliczne olefiny o pojemności 10 ml z korkiem teflonowym, zamknięta kapslem z uszczelnieniem typu flip off. Jedna fiolka zawiera 1 ml buforu reakcji.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalecenia ogólne

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być odbierane, stosowane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby, w wyznaczonych placówkach klinicznych. Ich odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i utylizacja regulowane są przepisami i (lub) wymagają stosownych pozwoleń wydawanych przez właściwy urząd.

Preparaty radiofarmaceutyczne należy przygotowywać w taki sposób, aby zapewnić bezpieczeństwo przed promieniowaniem jonizującym i spełnić wymagania odnośnie jakości produktów farmaceutycznych. Należy zachować środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu w jałowych warunkach.

Zawartość fiolek jest przeznaczona wyłącznie do przygotowania roztworu (^{68}Ga)-edotreotydu do wstrzyknięcia i nie należy ich wstrzykiwać bezpośrednio pacjentowi bez wcześniejszego przygotowania.

Każda fiolka o zawartości 40 mikrogramów zawiera nadmiar produktu leczniczego. Niemniej zaleca się przygotowanie fiolki zgodnie z instrukcją i wykorzystanie do przygotowania dawki dla jednego pacjenta, na podstawie aktywności, która ma być wstrzyknięta. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego po znakowaniu radionuklidem i wykorzystaniu należy usunąć.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca znakowania radionuklidem produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeśli w jakimkolwiek momencie podczas przygotowania niniejszego produktu leczniczego, nastąpi uszkodzenie fiolek, nie należy ich używać.

Procedury podawania należy prowadzić w taki sposób, aby minimalizować ryzyko skażenia produktu leczniczego i napromieniania operatorów. Używanie odpowiednich osłon jest obowiązkowe.

Zawartość zestawu przed jego znakowaniem radionuklidem nie jest radioaktywna. Jednak po dodaniu roztworu chlorku galu (^{68}Ga) konieczne jest stosowanie odpowiednich osłon gotowego preparatu radiofarmaceutycznego.

Stosowanie preparatów radiofarmaceutycznych stanowi zagrożenie dla innych osób w wyniku emisji promieniowania na zewnątrz lub skażenia poprzez kontakt z rozlanym moczem, wymiocinami, krwią itp. Dlatego konieczne jest stosowanie środków ochrony przed promieniowaniem zgodnie z przepisami obowiązującymi w danym kraju.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1141/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 grudnia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2025

11. DOZYMETRIA

^{68}Ga rozpada się z okresem półtrwania wynoszącym 68 minut do stabilnego cynku-68, 89% za pośrednictwem emisji pozytonowej o średniej energii 836 keV następnie za pośrednictwem fotonowego promieniowania anihilacji 511 keV (178%), 10% poprzez orbitalny wychwyt elektronów (emisja promieniowania X lub Auger), a 3% przez 13 przejść gamma z 5 poziomów wzbudzonych.

Dozymetria (^{68}Ga)-edotreotydu została obliczona przez Sandstroma i wsp. (2013), przy użyciu oprogramowania OLINDA/EXM 1.1 (tabela 1).

Tabela 1: Dozymetria (^{68}Ga)-edotreotydu

Dawka pochłonięta przez poszczególne narządy	**mGy/MBq**
Narząd	**Średnia**
Nadnercza	0,077
Mózg	0,010
Piersi	0,010
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,015
Dolna część jelita grubego	0,015
Jelito cienkie	0,023
Ściana żołądka	0,013
Górna część jelita grubego	0,020
Ściana serca	0,020
Nerki	0,082
Wątroba	0,041
Płuca	0,007
Mięśnie	0,012
Jajniki	0,015
Trzustka	0,015
Czerwony szpik kostny	0,016
Komórki osteogenne	0,021
Skóra	0,010
Śledziona	0,108
Jądra	0,011
Grasica	0,011
Tarczyca	0,011
Ściana pęcherza moczowego	0,119
Macica	0,015
Całe ciało	0,014
Dawka skuteczna mSv/MBq	0,021

Dawka skuteczna po podaniu osobie dorosłej o masie ciała 70 kg dawki radioaktywności 200 MBq wynosi około 4,2 mSv.
W przypadku podania dawki 200 MBq typowe dawki radioaktywności dostarczone do najważniejszych narządów – ściany pęcherza moczowego, śledziony, nerek i nadnerczy – wynoszą odpowiednio 24, 22, 16 i 15 mGy.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Zasady ochrony radiologicznej - postępowanie z produktem leczniczym

Podczas postępowania z wyznakowanym radionuklidem zestawem SomaKit TOC w celu uniknięcia niepotrzebnego narażenia na promieniowanie pacjenta, pracowników, personelu klinicznego oraz innych osób należy stosować wodoodporne rękawice, skuteczne osłony przed promieniowaniem oraz odpowiednie środki bezpieczeństwa.

Preparaty radiofarmaceutyczne powinny być stosowane przez lub pod kontrolą pracowników opieki zdrowotnej posiadających specjalistyczne przygotowanie i doświadczenie w bezpiecznym używaniu i posługiwaniu się radionuklidami, których doświadczenie i szkolenie zostało zatwierdzone przez odpowiednie władze państwowe upoważnione do wydawania zezwoleń na stosowanie radionuklidów.

Roztwór (^{68}Ga)-edotreotydu należy przygotować zgodnie z normami dotyczącymi ochrony radiologicznej oraz jakości farmaceutycznej, zwłaszcza w odniesieniu do zasad aseptyki. Jeśli w jakimkolwiek momencie podczas przygotowania niniejszego produktu leczniczego, nastąpi uszkodzenie fiolek, nie należy używać produktu leczniczego.

Należy użyć strzykawki z tworzywa sztucznego o pojemności 1 ml i małej martwej przestrzeni w celu dokładnego odmierzenia odpowiedniej ilość buforu reakcyjnego do dodania podczas przygotowania. Nie używać szklanych strzykawek.

W celu podania roztwór należy pobierać przez korek za pomocą strzykawki, zawierającej pojedynczą dawkę, wyposażonej w odpowiednie osłony ochronne i jednorazową sterylną igłę lub za pomocą zatwierdzonego zautomatyzowanego systemu do podawania.

Metoda przygotowania

Produkt SomaKit TOC jest dostarczany jako zestaw zawierający dwie fiolki. Jest przeznaczony do radioznakowania roztworem chlorku galu (^{68}Ga) spełniającym wymagania monografii Ph.Eur. 2464 *Roztwór chlorku galu (^{68}Ga) do znakowania radionuklidem*, który ponadto jest sterylny i był zbadany pod kątem zgodności z produktem SomaKit TOC. Należy używać wyłącznie generatorów, które zostały dopuszczone do stosowania jako produkty lecznicze w UE. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego danego generatora.

Wykazano zgodność z SomaKit TOC poniższych generatorów dopuszczonych do obrotu:
- Generator radionuklidu GalliaPharm, 0,74 – 1,85 GBq, (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH),
- Generator radionuklidu Galli Ad, 0,74 – 1,85 GBq, (IRE-Elit).

Roztwór (^{68}Ga)-edotreotydu do wstrzyknięć dożylnych musi być przygotowany zgodnie z procedurą aseptyczną, lokalnymi zarządzeniami i poniższymi instrukcjami.

Rekonstytucja za pomocą generatora GalliaPharm:

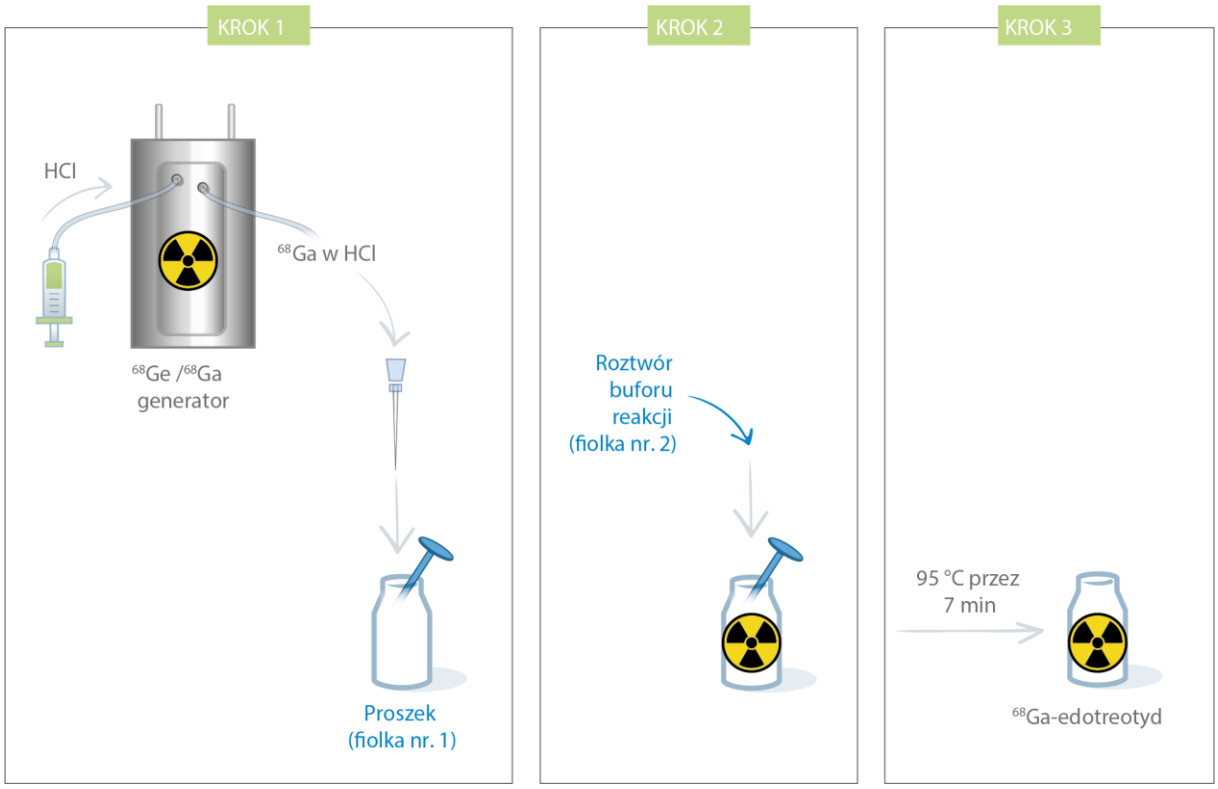
a. Jeśli jest to możliwe, dla ułatwienia podczas przygotowania znakowanego radionuklidem SomaKit TOC, płytę grzewczą należy umieścić tuż obok generatora.
b. Ustawić temperaturę osłoniętej suchej łaźni z otworami o średnicy 25 mm na 95°C. Korzystając z termometru upewnić się, że nastąpiło osiągnięcie i ustabilizowanie zadanej temperatury przed rozpoczęciem procedury rekonstytucji.
c. Zdjąć kapsel z fiolki z proszkiem (Fiolka nr 1) i przetrzeć wierzch korka wacikiem nasączonym odpowiednim środkiem antyseptycznym w celu zdezynfekowania jego powierzchni, a następnie pozostawić korek do wyschnięcia.
d. Przekłuć korek fiolki nr 1 (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) sterylnym filtrem odpowietrzającym 0,2 µm w celu utrzymania ciśnienia atmosferycznego we fiolce podczas procesu znakowania radionuklidem. Igła sterylnego filtra odpowietrzającego 0,2 µm

nie powinna w żadnym momencie zetknąć się z eluatem, aby uniknąć zanieczyszczenia metalem.

e. Zdjąć kapsel z fiolki nr 2 (z buforem reakcyjnym) i przetrzeć wierzch korka wacikiem nasączonym odpowiednim środkiem antyseptycznym w celu zdezynfekowania jego powierzchni, a następnie pozostawić korek do wyschnięcia. Za pomocą strzykawki z tworzywa sztucznego o poj. 1 ml i małej martwej przestrzeni ostrożnie pobrać 0,5 ml bufora reakcyjnego i pozostawić bufor reakcyjny w strzykawce dla kroku „i".
f. Połączyć męski łącznik typu luer linii wyjściowej generatora $^{68}Ge/^{68}Ga$ ze sterylną igłą (z powłoką silikonową lub z innego odpowiedniego materiału mogącego ograniczyć śladowe zanieczyszczenia metalami).
g. Podłączyć fiolkę nr 1 do linii wyjścia generatora poprzez wepchnięcie igły elucyjnej przez gumowy korek. Utrzymywać igłę elucyjną poniżej igły sterylnego filtra odpowietrzającego 0,2 µm. Należy upewnić się, że igły nie stykają się ze sobą i że w żadnym momencie nie są zanurzone w eluacie.
h. Przeprowadzić wymywanie generatora bezpośrednio do fiolki nr 1 (przez igłę) zgodnie z instrukcjami użycia wytwórcy generatora, w celu rekonstytucji proszku eluatem. Wymywanie można przeprowadzić ręcznie lub za pomocą pompy.
i. Po zakończeniu wymywania odłączyć generator od fiolki nr 1 poprzez wyjęcie igły z gumowego korka i niezwłocznie dodać bufor reakcyjny wcześniej odmierzony w sterylnej strzykawce o pojemności 1 ml. Wyjąć strzykawkę i sterylny filtr odpowietrzający 0,2 µm i przenieść fiolkę za pomocą szczypiec do otworu w suchej łaźni o temperaturze 95°C. Pozostawić fiolkę w temperaturze 95°C przez co najmniej 7 minut (nie przekraczać 10 minut podgrzewania) bez mieszania.
j. Po 7 minutach usunąć fiolkę z suchej łaźni, umieścić w odpowiednio oznakowanej osłonie ołowianej i pozostawić do ostygnięcia w temperaturze pokojowej przez około 10 minut.
k. Ocenić radioaktywność fiolki używając odpowiedniego systemu kalibracji radioaktywności i zapisać wynik. Zapisać na etykiecie osłony dostarczonej w opakowaniu i przeznaczonej do przyklejenia na ochronnym pojemniku z ołowiu po przeprowadzeniu znakowania radionuklidem: wartość radioaktywności, godzinę kalibracji, numer serii i godzinę ważności.
l. Przeprowadzić kontrolę jakości zgodnie z zalecanymi metodami w celu sprawdzenia zgodności ze specyfikacjami (patrz punkt „Kontrola jakości").
m. Przed użyciem roztwór należy skontrolować wzrokowo. Stosować wyłącznie klarowny roztwór, nie zawierający widocznych cząstek. Inspekcję wzrokową należy przeprowadzić pod ekranem z osłoną w celu ochrony przed promieniowaniem.
n. Do czasu użycia przechowywać fiolkę zawierającą roztwór (^{68}Ga)-edotreotydu w temperaturze poniżej 25°C. W czasie podawania produkt leczniczy należy pobierać aseptycznie i przestrzegać norm ochrony przed promieniowaniem. Dawkę dla pacjenta należy zmierzyć za pomocą odpowiedniego systemu kalibracji radioaktywności bezpośrednio przed podaniem pacjentowi. Należy zapisać dane podania produktu leczniczego.

Schemat procedury znakowania radionuklidem przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1: Procedura znakowania radionuklidem w przypadku stosowania generatora GalliaPharm



Rekonstytucja za pomocą generatora Galli Ad:

a. Jeśli jest to możliwe, dla ułatwienia podczas przygotowania znakowanego radionuklidem SomaKit TOC, płytę grzewczą należy umieścić tuż obok generatora.
b. Ustawić temperaturę osłoniętej suchej łaźni z otworami o średnicy 25 mm na 95°C. Korzystając z termometru upewnić się, że nastąpiło osiągnięcie i ustabilizowanie zadanej temperatury przed rozpoczęciem procedury rekonstytucji.
c. Zdjąć kapsel z fiolki z proszkiem (Fiolka nr 1) i przetrzeć wierzch korka wacikiem nasączonym odpowiednim środkiem antyseptycznym w celu zdezynfekowania jego powierzchni, a następnie pozostawić korek do wyschnięcia.
d. Przekłuć korek fiolki nr 1 (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) sterylnym filtrem odpowietrzającym 0,2 µm w celu utrzymania ciśnienia atmosferycznego we fiolce podczas procesu znakowania radionuklidem. Igła sterylnego filtra odpowietrzającego 0,2 µm nie powinna w żadnym momencie zetknąć się z eluatem, aby uniknąć zanieczyszczenia metalem.
e. Zdjąć kapsel z fiolki nr 2 (z buforem reakcyjnym) i przetrzeć wierzch korka wacikiem nasączonym odpowiednim środkiem antyseptycznym w celu zdezynfekowania jego powierzchni, a następnie pozostawić korek do wyschnięcia. Za pomocą strzykawki z tworzywa sztucznego o poj. 1 ml i małej martwej przestrzeni ostrożnie pobrać 100 µl bufora reakcyjnego i pozostawić bufor reakcyjny w strzykawce dla kroku „g".
f. Za pomocą sterylnej strzykawki o pojemności 5 ml oraz sterylnej igły (z powłoką silikonową lub z innego odpowiedniego materiału mogącego ograniczyć śladowe zanieczyszczenia metalami) ostrożnie pobrać 4 ml wody do wstrzykiwań i zrekonstytuować proszek w fiolce nr 1.
g. Dodać bufor reakcyjny wcześniej odmierzony w sterylnej strzykawce o pojemności 1 ml.
h. Połączyć męski łącznik typu luer linii wyjściowej generatora ^{68}Ge/^{68}Ga ze sterylną igłą (z powłoką silikonową lub z innego odpowiedniego materiału mogącego ograniczyć śladowe zanieczyszczenia metalami).
i. Podłączyć fiolkę nr 1 do linii wyjściowej generatora poprzez wepchnięcie igły elucyjnej przez gumowy korek. Utrzymywać igłę elucyjną poniżej igły sterylnego filtra odpowietrzającego 0,2 µm. Upewnić się, że igły nie stykają się ze sobą i że w żadnym momencie nie są zanurzone w eluacie. Przekręcić przełącznik o 90° do pozycji ładowania, następnie odczekać 10 sekund

przed przekręceniem przełącznika z powrotem do pozycji wyjściowej, zgodnie z instrukcją użycia generatora.

j. Połączyć fiolkę nr 1 za pomocą sterylnego filtra odpowietrzającego 0,2 µm do fiolki próżniowej lub do pompy w celu rozpoczęcia wymywania. Przeprowadzić wymywanie generatora bezpośrednio do fiolki nr 1 (przez igłę).

k. Po zakończeniu wymywania najpierw wyjąć igłę z fiolki próżniowej, aby osiągnąć ciśnienie atmosferyczne w fiolce nr 1, następnie odłączyć fiolkę nr 1 od generatora poprzez wyjęcie igły z gumowego korka. Na koniec usunąć sterylny filtr odpowietrzający 0,2 µm i przenieść fiolkę za pomocą szczypiec do otworu w suchej łaźni o temperaturze 95°C. Pozostawić fiolkę w temperaturze 95°C przez co najmniej 7 minut (nie przekraczać 10 minut podgrzewania) bez mieszania.

l. Po 7 minutach usunąć fiolkę z suchej łaźni, umieścić w odpowiednio oznakowanej osłonie ołowianej i pozostawić do ostygnięcia w temperaturze pokojowej przez około 10 minut.

m. Ocenić radioaktywność fiolki używając odpowiedniego systemu kalibracji radioaktywności i zapisać wynik. Zapisać na etykiecie osłony dostarczonej w opakowaniu i przeznaczonej do przyklejenia na ochronnym pojemniku z ołowiu po przeprowadzeniu znakowania radionuklidem: wartość radioaktywności, godzinę kalibracji, numer serii i godzinę ważności.

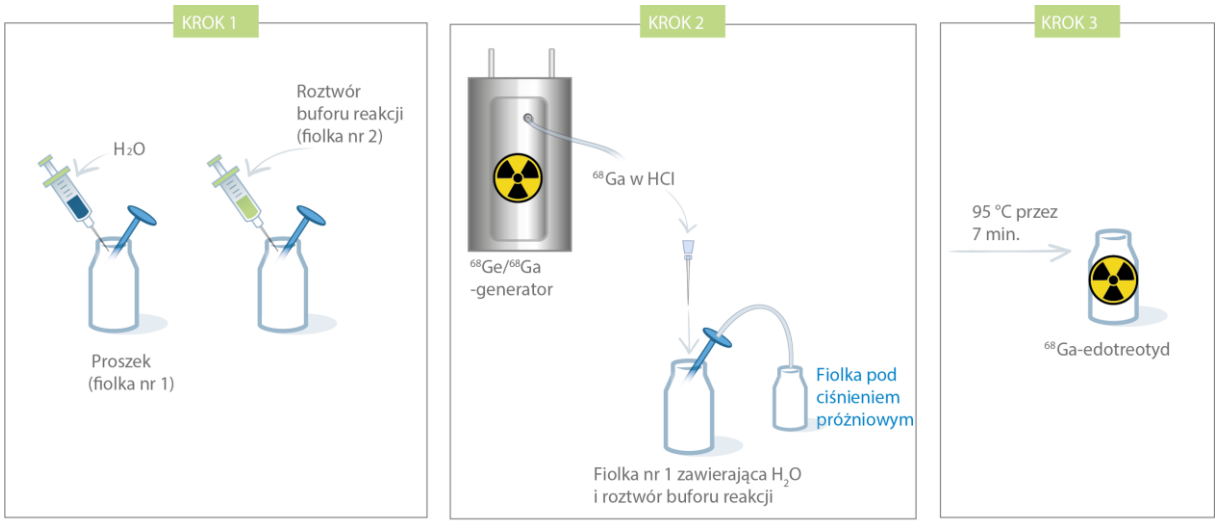
n. Przeprowadzić kontrolę jakości zgodnie z zalecanymi metodami w celu sprawdzenia zgodności ze specyfikacjami (patrz punkt „Kontrola jakości").

o. Przed użyciem roztwór należy skontrolować wzrokowo. Stosować wyłącznie klarowny roztwór, nie zawierający widocznych cząstek. Inspekcję wzrokową należy przeprowadzić pod ekranem z osłoną w celu ochrony przed promieniowaniem.

p. Do czasu użycia przechowywać fiolkę zawierającą roztwór (^{68}Ga)-edotreotydu w temperaturze poniżej 25°C. W czasie podawania produkt leczniczy należy pobierać aseptycznie i przestrzegać norm ochrony przed promieniowaniem. Dawkę dla pacjenta należy zmierzyć za pomocą odpowiedniego systemu kalibracji radioaktywności bezpośrednio przed podaniem pacjentowi. Należy zapisać dane podania produktu leczniczego.

Schemat procedury znakowania radionuklidem przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2: Procedura znakowania radionuklidem w przypadku stosowania generatora Galli Ad



Roztwór (^{68}Ga)-edotreotydu zachowuje stabilność maksymalnie przez 4 godziny po przygotowaniu. Dlatego zgodnie z ilością radioaktywności wymaganą do podania pacjentowi roztwór znakowany radionuklidem można używać w ciągu 4 godzin.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu radioaktywnego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Po przeprowadzeniu znakowania radionuklidem za pomocą odpowiedniej objętości buforu reakcji i eluatu z generatora zabronione jest jakiekolwiek dalsze rozcieńczanie jakimkolwiek rozcieńczalnikiem.

Kontrola jakości

Tabela 2: Specyfikacje (^{68}Ga)-edotreotydu

Test	**Kryteria akceptacji**	**Przygotowanie**
Wygląd	Przejrzysty roztwór bez widocznych cząstek	Kontrola wzrokowa
Odczyn pH	3,2 - 3,8	Paski wskaźnikowe pH
Skuteczność znakowania postaci koloidalnych galu-68	≤ 3 %	Chromatografia cienkowarstwowa (ITLC1, patrz szczegóły poniżej)
Skuteczność znakowania % wolnego galu-68	⩽ 2 %	Chromatografia cienkowarstwowa (ITLC2, patrz szczegóły poniżej)

Kontrole jakości należy przeprowadzać pod ekranem z osłoną w celu ochrony przed promieniowaniem.

Zalecana metoda określenia skuteczności znakowania (^{68}Ga)-edotreotydu:

ITLC1:
Materiał
- Papier ITLC z włókna szklanego (np. Agilent ITLC SGI001) pocięty na paski 1 cm x 12 cm
- Faza rozwijająca: roztwór wodny octanu amonowego 77 g/l /metanol 50:50 objętościowo (v/v)
- Pojemnik reakcyjny
- Radiometryczny skaner ITLC

Analiza próbki
a. Pojemnik reakcyjny TLC należy przygotować poprzez wlanie fazy rozwijającej na głębokość od 3 do 4 mm. Przykryć pojemnik i pozostawić do wyrównania.
b. Dodać kroplę (^{68}Ga)-Edotreotydu na linii zaznaczonej ołówkiem 1 cm od dołu paska ITLC.
c. Umieścić pasek ITLC w pojemniku reakcyjnym i umożliwić reakcję na odcinku 9 cm od punktu podania.
d. Skanować ITLC przy użyciu skanera radiometrycznego ITLC
e. Specyfikacje współczynnika retencji (Rf) są następujące:
   Gal (^{68}Ga) nie związany w kompleksach = od 0 do 0,1
   Gal (^{68}Ga)-edotreotyd = od 0,8 do 1

Skuteczność znakowania jest obliczona przy użyciu integracji piku z Rf = od 0 do 0,1, który musi być ≤ 3%.

ITLC2:
Materiał
- Papier ITLC z włókna szklanego (np. Agilent ITLC SGI001) pocięty na paski 1 cm x 12 cm
- Faza rozwijająca: cytrynian sodu 0,1 M (pH 5) w wodzie
- Pojemnik reakcyjny
- Radiometryczny skaner ITLC

Analiza próbki

a. Pojemnik reakcyjny TLC należy przygotować poprzez wlanie fazy rozwijającej na głębokość od 3 do 4 mm. Przykryć pojemnik i pozostawić do wyrównania.
b. Dodać kroplę roztworu (^{68}Ga)-edotreotydu na linii zaznaczonej ołówkiem 1 cm od dołu paska ITLC.
c. Umieścić pasek ITLC w pojemniku reakcyjnym i umożliwić reakcję na odcinku 9 cm od punktu podania.
d. Skanować ITLC przy użyciu skanera radiometrycznego ITLC
Specyfikacje współczynnika retencji (Rf) są następujące: gal (^{68}Ga)-edotreotyd = od 0,1 do 0,2
Wolny gal-68 = od 0,9 do 1

Skuteczność znakowania jest obliczona przy użyciu integracji piku z Rf = od 0,9 do 1,0, który musi być ≤ 2 %.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.