

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

SomaKit TOC 40 mikrogram, preparasjonssett til radioaktive legemidler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver inneholder 40 mikrogram av edotreotid

Radionukliden er ikke med i settet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Preparasjonssett til radioaktive legemidler som inneholder:

- Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: Glasset inneholder et hvitt frysetørket pulver.
- Reaksjonsbuffer: Hetteglasset inneholder en klar, fargeløs oppløsning.

For radioaktiv merking med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-klorid-oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Etter radioaktiv merking med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-klorid-oppløsning, vil den fremstilte oppløsningen av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid være indisert for billeddiagnostikk av overekspresjon av somatostatinreseptorer ved bruk av positronemisjonstomografi (PET). Den er indisert til voksne pasienter med bekreftede eller mistenkte høyt differensierte gastroenteropankreatiske neuroendokrine svulster (GEP-NET) for å lokalisere primærsvulster og deres metastaser.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Legemidlet skal kun administreres av kvalifisert helsepersonell med teknisk kompetanse i bruk og håndtering av nukleærmedisinske diagnostiske midler, og kun i dedikerte klinisk omgivelser.

#### Dosering

Anbefalt aktivitet for en voksen person som veier 70 kg, er 100 til 200 MBq, administrert som langsom intravenøs injeksjon.

Aktiviteten vil tilpasses pasientens karakteristikk, typen av PET-kamera som brukes og avbildningsmodus.

#### *Eldre*

Det kreves ikke spesiell dosering til eldre pasienter.

#### *Nedsatt nyre-/leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

### *Pediatriisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid har ikke blitt fastslått i pediatriisk populasjon, hvor effektiv dose kan være en annen enn for voksne. Det foreligger ingen anbefaling for bruk av SomaKit TOC i pediatriiske pasienter.

### Administrasjonsmåte

SomaKit TOC er til intravenøs bruk og er kun til engangsbruk. Dette legemidlet må merkes radioaktivt før det gis til pasienten.

Aktiviteten gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid må måles med et aktivimeter umiddelbart før injeksjon. Injeksjonen av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid skal gis intravenøst for å unngå lokal ekstravasasjon som resulterer i utilsiktet stråling av pasienten og bildeartefakter.

For instruksjoner vedrørende klargjøring av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6 og 12.

For pasientforberedelser, se pkt. 4.4.

### *Avbildning*

Radioaktivt merket SomaKit TOC er egnet til PET-bildedagnostikk. Avbildningen må omfatte helkroppsbildning fra isse til midt på låret. Anbefalt start av avbildning er 40 til 90 minutter etter injeksjon. Starttidspunkt og varighet av avbildningen bør tilpasses i henhold til utstyret, pasienten og tumorkarakteristikkene for å oppnå best mulig bildekvalitet.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller noen av innholdsstoffene i det radioaktivt merkede legemidlet.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Mulighet for overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner

Hvis overfølsomhet eller anafylaktiske reaksjoner utvikles, må administreringen av legemidlet umiddelbart stoppes og intravenøs behandling startes hvis nødvendig. Nødvendige legemidler og utstyr som for eksempel endotrakealrør og pustemaske må alltid være i umiddelbar nærhet for å kunne gripe inn øyeblikkelig ved nødstilfeller.

### Individuell begrunnelse av nytte/risiko

For hver pasient må eksponeringen for stråling rettferdiggjøres med den sannsynlige nytten. Aktiviteten som gis må i alle tilfeller være så lav som det er mulig å oppnå uten å miste den nødvendige diagnostiske informasjonen.

### Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Nytte/risiko-forholdet må vurderes nøye for disse pasientene, siden økt eksponering for stråling er mulig.

### Pediatriisk populasjon

For informasjon om bruk i pediatriisk populasjon, se pkt. 4.2.

### Pasientforberedelser

Pasienten må drikke rikelig før undersøkelsen starter og hyppig vannlating de første timene etter undersøkelsen vil redusere strålingsdosen for pasienten.

### Feil i tolkning av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-bilder

PET-bilder med gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid gjenspeiler tilstedeværelse av somatostatinreseptorer i vevet.

Organene med høyt fysiologisk opptak av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid inkluderer milt, nyrer, lever, hypofysen, skjoldbruskkjertel og binyrer. Høyt fysiologisk opptak av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid av bukspyttkjertelens uncinat prosess kan også observeres.

Økt opptak av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid er ikke spesifikt kun ved GEP-NET. Helsepersonell bør være klar over at videre avbildning eller histologiske og/eller andre relevante undersøkelser kan være nødvendig for å fastslå diagnosen.

På grunn av fysiologisk opptak av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid kan splenose og intrapancreatisk ektopisk miltvev tilfeldigvis detekteres ved diagnostikk rettet mot somatostatinreseptorer. Tilfeller der et slikt opptak har vært feildiagnostisert som neuroendokrine tumorer, noe som har ført til unødvendig intervensjon, har blitt rapportert. Miltforstyrrelser (f.eks. splenektomi, splenose og intrapancreatisk ektopisk miltvev) bør derfor vurderes som en relevant faktor ved rapportering av utfallet av diagnostikk rettet mot somatostatinreseptorer.

Positive resultater krever også evaluering av muligheten for at en annen sykdom, karakterisert ved høye lokale konsentrasjoner av somatostatinreseptorer kan være til stede. Som et eksempel, kan en økning i somatostatinreseptortetthet også forekomme i følgende patologiske tilstander: Subakutte inflammasjoner (områder med lymfocytikkonsentrasjoner, inkludert reaktive lymfeknuter, for eksempel etter vaksinerings), sykdommer i skjoldbruskkjertel (f.eks. autonome adenomer og Hashimotos sykdom), svulster i hypofysen; neoplasmer i lungene (småcellet karsinom), meningeomer, brystkarsinomer, lymfoproliferative sykdommer (f.eks. Hodgkins sykdom og non-Hodgkin lymfom), svulster som oppstår fra vev som er embryologisk avledet fra nevrallisten (f.eks. paragangliomer, medullær skjoldbruskkjertelkreft, neuroblastomer, feokromocytomer).

Ved Cushings syndrom, kan en langvarig eksponering overfor endogen hyperkortisolisme nedregulere somatostatinreseptorekspressjon og negativt påvirke resultatet av somatostatinreseptoravbildning med gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid. I pasienter med GEP-NET og Cushings syndrom, bør det foreslås en normalisering av hyperkortisolisme før man utfører PET med gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid.

### Begrensninger av bruk av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-avbildning

I GEP-NET er et mer intenst opptak av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid enn normalt bakgrunnsopptak et gjennomgående funn. Imidlertid kan lesjoner ved GEP-NET som ikke har tilstrekkelig tetthet av somatostatinreseptorer, ikke visualiseres med gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid. PET-bilder med gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-opptak skal tolkes visuelt. Semikvantitative målinger av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-opptak skal ikke benyttes til klinisk tolkning av bilder.

Det er begrenset med data som underbygger effekten av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid for å predikere og overvåke den terapeutiske responsen på peptidreseptor-radionuklid-terapi (PRRT) i histologisk bekreftet metastatisk NET (se pkt. 5.1).

### Samtidig bruk av somatostatinanaloger

Det er å foretrekke å utføre bildebehandling med gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid i dagen(e) før neste administrering av en somatostatinanalog. Se pkt. 4.5.

### Etter prosedyren

Nærkontakt med spedbarn og gravide kvinner bør begrenses i løpet av de første 12 timene etter administrering.

## Spesifikke advarsler

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

På grunn av den lave pH-verdien på radioaktivt merket gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-oppløsning, kan utilsiktet ekstravasasjon forårsake lokal irritasjon. Ved ekstravasasjon, må injeksjonen stoppes, injeksjonsstedet må byttes og det berørte området bør skylles med natriumkloridoppløsning.

Forholdsregler mot miljøfare finnes i pkt. 6.6.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Somatostatin og dets analoger vil sannsynligvis konkurrere om å binde seg til de samme somatostatinreseptorene. Ved behandling av pasienter med somatostatinanaloger, er det derfor å foretrekke at man utfører avbildning med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid på dagen(e) før neste administrering av en somatostatinanalog.

En langvarig eksponering overfor endogen hyperkortisolisme kan nedregulere somatostatinreseptorekspressjon og negativt påvirke resultatet av somatostatinreseptoravbildning med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid. Hos pasienter med Cushings syndrom, bør normalisering av hyperkortisolisme vurderes før det utføres PET-avbildning med SomaKit TOC.

Det finnes noe bevis på at kortikosteroider kan indusere nedregulering av somatostatinreseptorer undertype 2 (SSTR2). Gjentatt administrering av høye doser med glukokortikosteroider før administrering av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid kan forårsake utilstrekkelig SSTR2-ekspressjon for tilstrekkelig visualisering av somatostatinreseptor-positive NET-er.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner som kan bli gravide

Før det gis et radioaktivt legemiddel til en fertil kvinne, er det viktig å fastslå om hun er gravid eller ikke. Alle kvinner med en uteblitt menstruasjon må antas å være gravide inntil det motsatte er bevist. Hvis det er tvil om hun er gravid (hvis menstruasjonen er uteblitt én gang, hvis den er svært uregelmessig, osv.), må pasienten tilbys alternative metoder uten ioniserende stråling (hvis mulig).

#### Graviditet

Det finnes ingen tilgjengelige data fra bruk av dette legemidlet hos gravide kvinner. Radionuklidundersøkelser som utføres på gravide kvinner innebærer også strålingsdoser til fosteret. Under graviditet skal det derfor utføres bare helt nødvendige undersøkelser, når den forventede nytten oppveier risikoen for mor og barn.

#### Amming

Før det gis radiofarmaka til ammende mødre, bør man vurdere muligheten for å utsette prosedyren til moren har sluttet å amme, og man bør vurdere hva slags radiofarmaka som egner seg best med hensyn til utskilling av radioaktivitet i morsmelk. Hvis det anses nødvendig å gi legemidlet, må ammingen avbrytes i 12 timer etter injeksjonen og den produserte melken kastes.

Nærkontakt med spedbarn bør begrenses i løpet av de første 12 timene etter injeksjonen.

#### Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Eksposering for ioniserende stråling er forbundet med kreftinduksjon og potensial for utvikling av arvelige defekter. Da den effektive dosen er 4,5 mSv når den maksimalt anbefalte radioaktiviteten på 200 MBq administreres, er det liten sannsynlighet at disse bivirkningene forekommer.

Bivirkninger er delt inn i grupper i henhold til MedDRA-konvensjonen for frekvenser: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

*Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Ikke kjent: smerter på injeksjonsstedet

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tilfeller der fysiologisk opptak av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid av miltvev har vært feildiagnostisert som neuroendokrine tumorer, som har ført til unødvendig intervensjon, er rapportert (se pkt 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

Hvis det skulle bli gitt en overdose av stråling, bør pasientens absorberte dose reduseres hvis mulig, ved å øke utskillingen av radionukliden fra kroppen ved hyppig vannlating eller ved forsert diurese og hyppig blæretømming. Det kan være nyttig å estimere den effektive dosen som ble brukt.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Radiofarmaka til diagnostisk bruk; andre diagnostiske radiofarmaka for tumordeteksjon, ATC-kode: V09I X09.

### Virkningsmekanisme

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid binder seg til somatostatinreseptorer. *In vitro* binder dette radiofarmaka seg med høy affinitet hovedsakelig til SSTR2, men også, i mindre grad, til SSTR5.

*In vivo*, semikvantitativ korrelasjon ble ikke evaluert mellom gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid-opptak i svulster og tettheten av SSTR i histopatologiske prøver verken i GEP-NET-pasienter eller i normale organer. Videre er bindingen *in vivo*, av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid til andre strukturer eller reseptorer enn SSTR, ukjent.

## Farmakodynamiske effekter

Ved de kjemiske konsentrasjoner som brukes for diagnostiske undersøkelser, synes gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid ikke å ha noen klinisk relevant farmakodynamisk effekt. Edotreotid er en somatostatinanalog. Somatostatin er en neurotransmitter i det sentrale nervesystemet, men også et hormon som binder til celler av neuroendokrint opphav og hemmer frigivelsen av veksthormon, insulin, glukagon og gastrin. Det finnes ingen tilgjengelige data om intravenøs administrering av edotreotid fører til variasjon i nivåene av gastrin og glukagon i serum.

## Klinisk effekt og sikkerhet

For deteksjonen av det primære GEP-NET-stedet ved stigende nivåer av en relevant biokjemisk svulstmarkør eller ved påvist NET-metastase, var pasient-basert sensitivitet og spesifisitet for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid PET henholdsvis 100 % (4/4) og 89 % (8/9), i den prospektive studien til Gabriel et al. 2007. Lesjonsdeteksjonsraten var 75 % (3/4) i undergruppen av pasienter med ukjent, primært svulststed i den prospektive studien til Frilling et al. 2010. I den retrospektive artikkelen til Schreiter et al. 2014, viste den intra-individuelle sammenligningen i en undergruppe av 20 pasienter at ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid kunne lokalisere den primære svulsten i 9/20 (45 %) pasienter mens indium ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotid gjorde det i 2/20 (10 %).

En prospektiv, intra-individuell sammenligning viste at gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid kan påvise lesjoner bedre enn indium ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotid. En lesjonsdeteksjonsrate på 100 % (40/40) kontra 85 % (34/40) ble observert i studien til Hofmann et al. 2001 der det ble rekruttert pasienter med histologisk påvist NET bronkialt (n=2) eller i buk (n=6). I studien til Buchmann et al. 2007, gjennomført i 27 pasienter for det meste med GEP-NET (59 %) eller NET med ukjent primært svulststed (30 %), påviste gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid 279 lesjoner kontra 157 lesjoner sett med indium ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotid. I studien til Van Binnebeek et al. 2015 i 53 pasienter med metastatisk GEP-NET [for det meste GEP-NET (n=39) eller NET av ukjent opphav (n=6)], var den lesjonsbaserte deteksjonsraten for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid 99,9 % (1098/1099) kontra 60 % (660/1099) for indium ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotid basert på oppfølgings-skanninger. I studien til Lee et al. 2015 i 13 GEP-NET-pasienter, ble totalt 35 positive lesjoner detektert i 10 pasienter på enten gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid PET/CT eller indium ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotid SPECT/CT mens 3 pasienter ikke viste noen positive lesjoner med noen av avbildingsmetodene. Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid detekterte 35/35 (100 %) lesjoner kontra 19/35 (54 %) for indium ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotid SPECT/CT. I studien til Kowalski et al. 2003 i 4 pasienter med GEP-NET, viste gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid en bedre pasient-basert deteksjonsrate (100 %) enn indium ( $^{111}\text{In}$ ) pentetreotid (50 %).

Det er begrenset med tilgjengelige data som underbygger klinisk effekt av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid på indikasjonen for å predikere og overvåke terapeutisk respons på peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) i histologisk bekreftet metastatisk NET. Fem studier foreligger, en prospektivt (Gabriel et al. 2009) og fire retrospektive (Kroiss et al. 2013, Ezziddin et al. 2012, Kratochwil et al. 2015 og Luboldt et al. 2010a). I studien til Gabriel et al. 2009 ble pre-PRRT gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid sammenlignet med CT eller MRI ved bruk av "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST, respons evalueringskriterier i solide svulster). Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid PET og CT viste et samsvarende resultat i 32 pasienter (70 %) og avvik i 14 pasienter (30 %) der 9 hadde progressiv sykdom og 5 var i remisjon.

Den retrospektive studien til Kroiss et al. 2013 i 249 NET-pasienter viste at PRRT ikke signifikant påvirker semikvantitativt opptak av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid PET, med unntak av i levermetastaser hos pasienter med NET. Studien manglet histologisk bekreftelse. De tre gjenværende, retrospektive studiene rekrutterte små utvalg (fra 20 til 28 GEP-NET-pasienter eller pasienter med kreft av ukjent opphav). Studiene fant at semikvantitativt opptak i pre-PRRT gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid PET-skann korrelerte med svulst-absorberte doser per injisert aktivitet i påfølgende første behandlingssyklus, differensierte mellom lesjonene klassifisert som responderende og ikke-responderende etter tre PRRT-sykluser, og bidro til å skille lever-metastaser fra normalt levervev.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Distribusjon

Etter intravenøs injeksjon, fjernes gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid raskt fra blodet ved biekspenssiell eliminering av aktivitet med halveringstider på henholdsvis  $2,0 \pm 0,3$  minutter og  $48 \pm 7$  min.

### Organopptak

Organet med høyest fysiologisk opptak av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid er milten, etterfulgt av nyrene. Opptak i lever og hypofyse, skjoldbruskkjertel og binyrer er lavere. Høyt fysiologisk opptak av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) edotreotid via bukspyttkjertelens uncinat prosess kan også observeres. Ca. 50 minutter etter intravenøs administrasjon, flater akkumuleringen av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid ut for alle organer.

Organopptaket har vist seg å være aldersavhengig i normalt, voksent, humant vev og er også predominant kjønnuavhengig (bortsett fra skjoldbruskkjertelen og hodet av bukspyttkjertelen).

### Eliminasjon

Ingen radioaktive metabolitter ble påvist i serum innen 4 timer etter intravenøs injeksjon av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid.

Omtrent 16 % av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-aktivitet elimineres fra kroppen i urin i løpet av 2 til 4 timer. Peptidet utskilles via nyrene som intakt forbindelse.

### Halveringstid

Gitt at eliminasjonshastigheten er vesentlig lavere enn den fysiske halveringstiden for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) (68 min), vil den biologiske halveringstiden ha liten effekt på legemidlets effektive halveringstid, som vil forventes å være noe mindre enn 68 minutter.

### Nedsatt nyre-/leverfunksjon

Farmakokinetikken hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har ikke blitt fastslått.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid hos mennesker.

Studie av lokal toleranse hos noen dyr resulterte i milde til moderate symptomer på inflammasjon i den perivaskulære regionen, hvilket kan tilskrives oppløsningens lave pH-verdi.

Ingen studier på fertilitet, embryologi, mutagenisitet eller langsiktig karsinogenitet er gjennomført.

Når det gjelder det nye hjelpestoffet (1,10-fenantrolin), ble det under toksisitetsstudien utført med preparasjonssettet av SomaKit TOC, inkludert 1,10-fenantrolin i en dose 400 ganger høyere enn den humane dosen, ikke observert tegn på toksisitet.

Genotoksitetsstudier på 1,10-fenantrolin som er tilgjengelige i litteraturen, viser negative resultater i bakteriemutasjonsanalyse (Ames-test), mens en muselymfomtest ved konsentrasjoner som var 750 ganger høyere enn den maksimale blodkonsentrasjonen av 1,10-fenantrolin som kan oppnås i pasienter, indikerte mulig genotoksitet. Selv ved å ta hensyn til "worst-case" verdier for genotoksiske og karsinogene urenheter, er risikoen knyttet til spormengden av 1,10-fenantrolin i SomaKit TOC-formuleringen ansett som ubetydelig ved den dosen som skal administreres i pasienter. Eksponering for 1,10-fenantrolin (5 mikrog/dose) er 24 ganger lavere enn det akseptable daglig inntak for en genotoksisk urenheter (120 mikrog/dag for eksponeringer < 1 måned).



## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Pulver

1,10-fenantrolin  
Gentisinsyre  
Mannitol (E421)

#### Buffer

Metansyre  
Natriumhydroksid (E524)  
Vann til injeksjonsvæsker

Etter radioaktiv merking inneholder den fremstilte oppløsningen også, som hjelpetoff, saltsyre fra generatoreluat.

### 6.2 Uforlikeligheter

Prosessen der bæreremolekyler merkes radioaktivt med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-klorid er meget følsom for tilstedeværelsen av spormetallurenheter. Kun sprøyter og sprøytespisser som minimaliserer nivåene av spormetallurenheter (for eksempel ikke-metalliske eller silikonbelagte kanyler) bør brukes.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 12.

### 6.3 Holdbarhet

#### Sett som pakket for salg

2 år.

#### Etter radioaktiv merking

4 timer.

Oppbevares ved høyst 25 °C etter radioaktiv merking.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsbetingelser før bruk brukerens ansvar.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar glasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsforhold etter radioaktiv merking av legemidlet er angitt i pkt. 6.3.

Radioaktive legemidler må oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver eske inneholder:

- Ett hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning: 10 ml type I-hetteglass lukket med en gummiprop og forseglet med avrivbar hette. Hvert hetteglass inneholder 40 mikrogram edotreotid.
- Ett hetteglass med reaksjonsbuffer: 10 ml hetteglass av sykklisk olefinpolymer lukket med en teflonprop og forseglet med avrivbar hette. Hvert hetteglass inneholder 1 ml av reaksjonsbuffer.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

### Generelle advarsler

Radiofarmaka skal bare mottas, brukes og gis av autorisert personell i egnede kliniske omgivelser. Mottak, oppbevaring, bruk, transport og avfallsbehandling må skje i henhold til gjeldende forskrifter og/eller aktuelle lisenser fra kompetente offentlige organer.

Radiofarmaka må tilberedes slik at både kravene til strålingssikkerhet og farmasøytisk kvalitet ivaretas. Egnede forholdsregler med hensyn til aseptiske forhold må tas.

Innholdet av glassene er ment kun for tilbereding av gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid oppløsning til injeksjon, og skal ikke gis direkte til pasienten uten at det først har gjennomgått tilberedingsprosedyren.

Hvert 40 mikrogram glass inneholder et overskudd av legemidlet. Likevel anbefales det at glasset tilberedes etter instruksjonene og brukes til én enkelt pasientdose, basert på aktiviteten som skal injiseres. Eventuelle rester må destrueres etter radioaktiv merking og bruk.

### Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

For instruksjoner vedrørende radioaktiv merking av dette legemidlet før administrering, se pkt. 12.

Hvis hetteglassene blir skadet / feilhåndtert på noe tidspunkt under tilberedingsprosessen av dette legemidlet, skal legemidlet ikke brukes.

Administrering må utføres på en måte som minimerer risikoen for kontaminering av legemidlet og strålingseksponering ovenfor operatørene. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Innholdet av settet er ikke radioaktivt før tilbereding. Men etter at gallium (<sup>68</sup>Ga)-klorid-oppløsningen er tilsatt, må det ferdige legemidlet holdes tilstrekkelig skjermet.

Administrering av radiofarmaka medfører risiko for andre personer på grunn av ekstern stråling eller kontaminering ved søl av urin, oppkast osv. Forholdsregler med hensyn til strålevern må tas i samsvar med nasjonale forskrifter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/16/1141/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. desember 2016

Dato for siste fornyelse: 12. november 2021

## 10. OPPDATERINGSDATO

## 11. DOSIMETRI

Gallium-68 brytes ned til stabilt sink-68 med en halveringstid på 68 min, 89 % gjennom positronemisjon med gjennomsnittsennergi på 836 keV, etterfulgt av fotonisk stråling fra annihilasjon på 511 keV (178 %), 10 % gjennom orbital elektroninnfangning (røntgen- eller Auger-emisjon), og 3 % gjennom 13 gammaoverganger fra 5 eksiterte nivåer.

Dosimetri for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid ble beregnet av Sandstrøm et al. (2013), ved hjelp av OLINDA/EXM 1.1-programvaren (tabell 1).

**Tabell 1: Dosimetri for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid**

<b>Opptatt dose i utvalgte organer</b>	<b>mGy/MBq</b>
<b>Organer</b>	<b>Median</b>
Binyrer	0,077
Hjerne	0,010
Bryster	0,010
Galleblærevegg	0,015
Nedre tykktarmsvegg	0,015
Tynntarm	0,023
Magesekkvegg	0,013
Øvre tykktarmsvegg	0,020
Hjertevegg	0,020
Nyrer	0,082
Lever	0,041
Lunger	0,007
Muskler	0,012
Eggstokker	0,015
Bukspyttkjertel	0,015
Rød benmarg	0,016
Osteogene celler	0,021
Hud	0,010
Milt	0,108
Testikler	0,011
Tymus	0,011
Skjoldbruskkjertel	0,011
Urinblærevegg	0,119
Livmor	0,015
Helkropp	0,014
<b>Effektiv dose</b> <b>mSv/MBq</b>	0,021

Den effektive dosen som resulterer fra administrering av en aktivitet på 200 MBq til en voksen person som veier 70 kg er ca. 4,2 mSv.

For en administrert aktivitet på 200 MBq er den typiske strålingsdosen til de kritiske organene urinblærevegg, milt, nyrer og binyrer på henholdsvis 24, 22, 16 og 15 mGy.

## 12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

### Strålingssikkerhet – legemiddelhåndtering

Bruk vanntette hansker, effektiv skjerming og egnede sikkerhetstiltak ved håndtering av radioaktivt merket SomaKit TOC for å unngå å eksponere pasienten, yrkesarbeidere, klinisk personell og andre personer unødig for stråling.

Radiofarmaka skal bare brukes av og under kontroll av helsepersonell som er kvalifisert ved spesifikk opplæring og erfaring med sikker bruk og håndtering av radionuklider, og som har fått erfaringen og opplæringen godkjent av den statlige etaten som er autorisert for å lisensiere bruk av radionuklider.

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-oppløsningen må tilberedes i samsvar med standarder for radioaktiv skjerming og farmasøytisk kvalitet, spesielt med hensyn til aseptisk teknikk. Hvis hetteglassene blir skadet / feilhåndtert på noe tidspunkt under tilberedingsprosessen av dette legemidlet, skal legemidlet ikke brukes.

Det må brukes en 1 ml-plastsprøyte med lite dødrom for presis måling av adekvat volum av reaksjonsbuffer som skal tilføres under tilberedelsen. Glassprøyte skal ikke brukes.

For administrasjon skal oppløsningen trekkes via proppen ved hjelp av en enkelt dose-sprøyte utstyrt med egnet strålingsskjerming og en steril kanyle til engangsbruk, eller ved hjelp av et godkjent automatisert applikasjonssystem.

### Tilberedingsmetode

SomaKit TOC leveres som et sett som inneholder to hetteglass. Dette skal merkes radioaktivt med en gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-klorid-oppløsning som samsvarer med Ph.Eur.-monografi 2464 *Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) chloride solution for radiolabelling*, og som i tillegg er steril og har blitt testet for kompatibilitet med SomaKit TOC. Det skal kun brukes generatorer som er godkjent som legemidler i EU. Se preparatomtalen for den aktuelle generatoren for mer informasjon.

Følgende autoriserte generatorer har vist seg å være kompatible med SomaKit TOC:

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

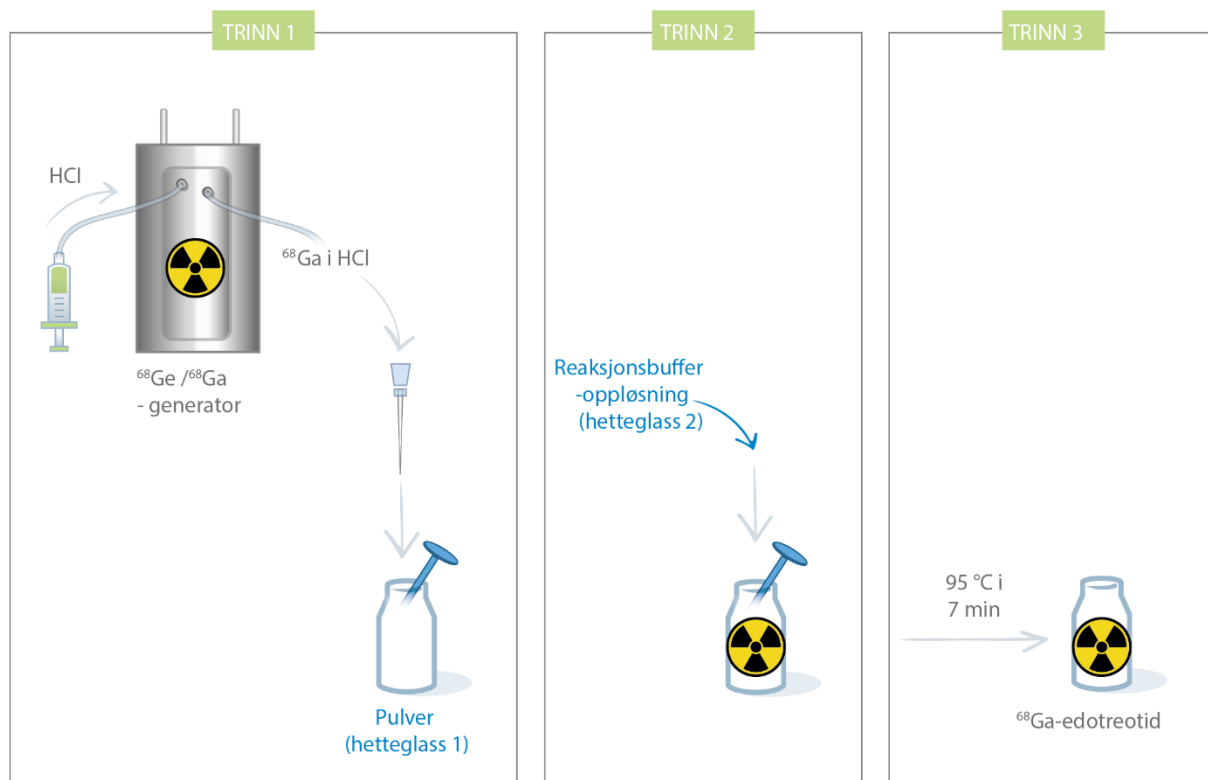
Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-oppløsningen for intravenøs injeksjon må forberedes i henhold til aseptisk prosedyre, lokalt regelverk og følgende instruksjoner.

### Rekondisjonering med GalliaPharm-generatoren:

- a. Hvis det er mulig, er det mest hensiktsmessig at varmeplaten plasseres rett ved siden av generatoren for å gjøre forberedelsen av radioaktivt marked SomaKit TOC enklere.
- b. Still temperaturen på det skjermede tørrbadet med hull på 25 mm i diameter til 95 °C. Bruk et termometer for å påse at temperaturen når det fastsatte punktet og stabiliserer seg før oppstart av rekondisjoneringsprosedyren.
- c. Riv av hetten på hetteglasset med pulver (hetteglass 1) og tørk av proppen på hetteglasset med egnet antiseptisk middel for å desinfisere overflaten. La så proppen tørke.
- d. Før et 0,2 mikrometer sterilt luftfilter inn i septum på hetteglass 1 (pulver til injeksjonsvæske, oppløsning) for å opprettholde atmosfærisk trykk i hetteglasset under den radioaktive merkingsprosessen. For å unngå kontaminering med metaller, skal ikke kanylen til det 0,2 mikrometer sterile luftfilteret på noe tidspunkt komme i kontakt med eluatet.
- e. Riv av hetten på hetteglass 2 (reaksjonsbuffer) og tørk av proppen på hetteglasset med egnet antiseptisk middel for å desinfisere overflaten. La så proppen tørke. Bruk en 1 ml-plastsprøyte med lite dødrom og trekk forsiktig ut 0,5 ml reaksjonsbuffer, og behold reaksjonsbufferen i sprøyten for trinn «i».
- f. Koble han-luer-koblingen på utløpsledningen av <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga-generatoren med en steril kanyle (belagt med silikon eller annet egnet materiale som reduserer spormetallurenheter).
- g. Koble hetteglass 1 til utløpsledningen på generatoren ved å skyve elueringskanylen gjennom gummiseptum. Hold elueringskanylen under kanylen til det 0,2 mikrometer sterile luftfilteret. Sørg for at kanylene ikke kommer i kontakt med hverandre og ikke dekkes av eluatet på noe tidspunkt.
- h. Eluer fra generatoren direkte inn i hetteglass 1 (gjennom kanylen) i henhold til generatorprodusentens instruksjoner for bruk, for å rekonstituere pulveret med eluatet. Elueringen kan utføres enten manuelt eller ved hjelp av en pumpe.
- i. På slutten av elueringen, kobles generatoren fra hetteglass 1 og kanylen trekkes ut fra gummiseptumet. Reaksjonsbufferen som ble dosert i den sterile 1 ml-sprøyten tilsettes så umiddelbart. Trekk ut sprøyten og det sterile 0,2 mikrometer luftfilteret, og flytt hetteglasset til hullet i tørrbadet som holder 95 °C ved hjelp av en tang. La hetteglasset stå ved 95 °C i minst 7 minutter (ikke overstig 10 minutters oppvarming) uten agitasjon eller omrøring.
- j. Etter 7 minutter, fjern hetteglasset fra tørrbadet, sett det inn i en blyskjerming som er hensiktsmessigmerket og la det avkjøles ved romtemperatur i ca. 10 minutter.
- k. Analyser hetteglassets radioaktivitet med et egnet kalibreringssystem for radioaktivitet og registrer resultatet. Rapporter aktivitetsverdien, kalibreringstidspunkt, batchnummer og utløpstid på skjermingsetiketten som medfølger i pakken for bruk etter radioaktiv merking. Fest denne på blyskjermingsbeholderen.
- l. Utfør kvalitetskontroll i henhold til de anbefalte metoder for å kontrollere samsvar med spesifikasjonene (se punktet «Kvalitetskontroll»).
- m. Oppløsningen skal undersøkes visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger uten synlige partikler skal brukes. Den visuelle inspeksjonen bør utføres under strålingsskjerming.
- n. Oppbevar glasset som inneholder gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotretid-oppløsningen ved høyst 25 °C frem til bruk. På tidspunktet for administrasjon må legemiddelet trekkes ut aseptisk og standardene for radioaktiv skjerming må følges. Pasientdosen bør måles med et egnet kalibreringssystem for radioaktivitet umiddelbart før pasientadministrasjon. Legemidlets administrasjonsdata skal også registreres.

En skjematisk fremstilling av prosedyren for radioaktiv merking vises i Figur 1.

**Figur 1: Prosedyre for radioaktiv merking ved bruk av GalliaPharm-generator**

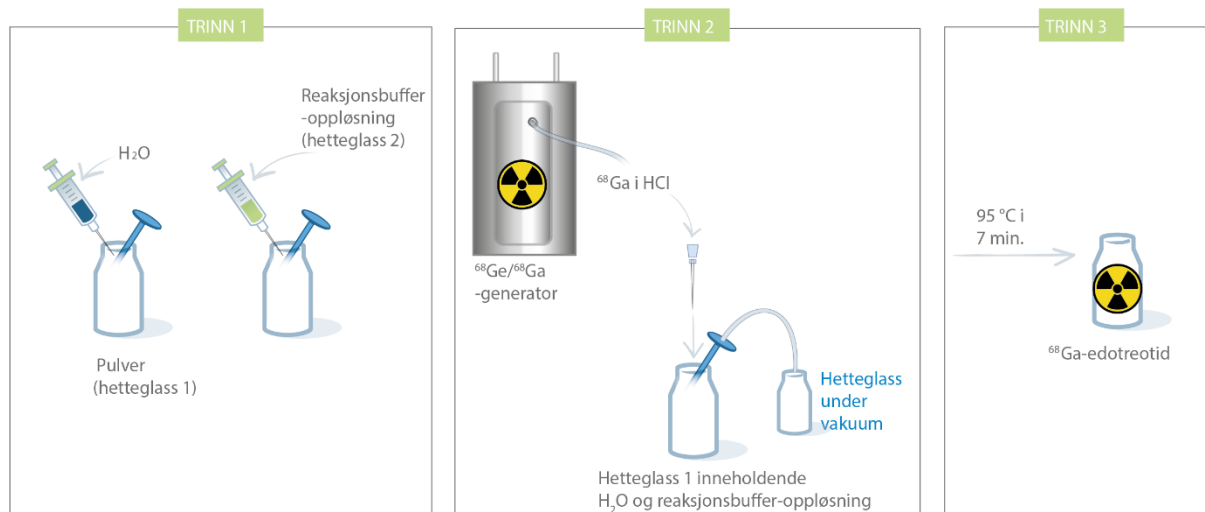


### Rekondisjonering med Galli Ad-generatoren:

- a. Hvis det er mulig, er det mest hensiktsmessig at varmeplaten plasseres rett ved siden av generatoren for å gjøre forberedelsen av radioaktivt marked SomaKit TOC enklere.
- b. Still temperaturen på det skjermede tørrbadet med hull på 25 mm i diameter til 95 °C. Bruk et termometer for å påse at temperaturen når det fastsatte punktet og stabiliserer seg før oppstart av rekondisjoneringsprosedyren.
- c. Riv av hetten på hetteglasset med pulver (hetteglass 1) og tørk av proppen på hetteglasset med egnet antiseptisk middel for å desinfisere overflaten. La så proppen tørke.
- d. Før et 0,2 mikrometer sterilt luftfilter inn i septum på hetteglass 1 (pulver til injeksjonsvæske, oppløsning) for å opprettholde atmosfærisk trykk i hetteglasset under den radioaktive merkingsprosessen. For å unngå kontaminering med metaller, skal ikke kanylen til det 0,2 mikrometer sterile luftfilteret på noe tidspunkt komme i kontakt med eluatet.
- e. Riv av hetten på hetteglass 2 (reaksjonsbuffer) og tørk av proppen på hetteglasset med egnet antiseptisk middel for å desinfisere overflaten. La så proppen tørke. Bruk en 1 ml-plastsprøyte med lite dødrom og trekk forsiktig ut 100 mikroliter reaksjonsbuffer, og behold reaksjonsbufferen i sprøyten for trinn «g».
- f. Bruk en steril 5 ml-sprøyte og en steril kanyle (belagt med silikon eller annet egnet materiale som reduserer spormetallurenheter) og trekk forsiktig ut 4 ml vann til injeksjonsvæsker og rekondisjoner pulveret i hetteglass 1.
- g. Tilsett reaksjonsbufferen som ble dosert i den sterile 1 ml-sprøyten.
- h. Koble han-luer-koblingen på utløpsledningen av <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga-generatoren med en steril kanyle (belagt med silikon eller annet egnet materiale som reduserer spormetallurenheter).
- i. Koble hetteglass 1 til utløpsledningen på generatoren ved å skyve elueringskanylen gjennom gummiseptum. Hold elueringskanylen under kanylen til det 0,2 mikrometer sterile luftfilteret. Sørg for at kanylene ikke kommer i kontakt med hverandre og ikke dekkes av eluatet på noe tidspunkt. Drei knappen 90° til ladeposisjon og vent 10 sekunder før knappen dreies tilbake til utgangsposisjonen, i henhold til generatorprodusentens instruksjoner for bruk.
- j. Koble hetteglass 1 til et hetteglass under vakuum eller til enpumpe via det sterile 0,2 mikrometer luftfilteret for å starte elueringen. Eluer fra generatoren direkte inn i hetteglass 1 (gjennom kanylen).
- k. På slutten av elueringen, trekk først kanylen ut av hetteglasset under vakuum for å etablere atmosfærisk trykk i hetteglass 1, og koble deretter hetteglass 1 fra generatoren ved å fjerne kanylen fra gummiseptumet. Fjern til slutt det sterile 0,2 mikrometer luftfilteret, og flytt hetteglasset til hullet i tørrbadet som holder 95 °C ved hjelp av en tang. La hetteglasset stå ved 95 °C i minst 7 minutter (ikke overstig 10 minutters oppvarming) uten agitasjon eller omrøring.
- l. Etter 7 minutter, fjern hetteglasset fra tørrbadet, sett det inn i en blyskjerming som er hensiktsmessig merket og la det avkjøles ved romtemperatur i ca. 10 minutter.
- m. Analyser hetteglassets radioaktivitet med et egnet kalibreringssystem for radioaktivitet og registrer resultatet. Rapporter aktivitetsverdien, kalibreringstidspunkt, batchnummer og utløpstid på skjermingsetiketten som medfølger i pakken for bruk etter radioaktiv merking. Fest denne på blyskjermingsbeholderen.
- n. Utfør kvalitetskontroll i henhold til de anbefalte metoder for å kontrollere samsvar med spesifikasjonene (se punktet «Kvalitetskontroll»).
- o. Oppløsningen skal undersøkes visuelt før bruk. Kun klare oppløsninger uten synlige partikler skal brukes. Den visuelle inspeksjonen bør utføres under strålingsskjerming.
- p. Oppbevar glasset som inneholder gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-oppløsningen ved høyst 25 °C frem til bruk. På tidspunktet for administrering må legemiddelet trekkes ut aseptisk og standardene for radioaktiv skjerming må følges. Pasientdosen bør måles med et egnet kalibreringssystem for radioaktivitet umiddelbart før pasientadministrering. Legemidlets administrasjonsdata skal også registreres.

En skjematisk framstilling av prosedyre for radioaktiv merking vises i Figur 2.

**Figur 2: Prosedyre for radioaktiv merking ved bruk av Galli Ad-generator**



Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotide-oppløsning er stabil i 4 timer etter tilbereding. Det radioaktivt merkede legemidlet skal derfor brukes innen 4 timer etter tilberedingen og i overensstemmelse med den radioaktivitet som er nødvendig for administrasjon.

Radioaktivt avfall må destrueres i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

Etter radioaktiv merking med korrekt volum av reaksjonsbuffer og generatoreluat, er enhver ytterligere fortykning med et hvilken som helst fortykningsmiddel forbudt.

### Kvalitetskontroll

**Tabell 2: Spesifikasjoner for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotide**

Test	Akseptkriterie	Metode
Utseende	Klar oppløsning uten synlige partikler	Visuell inspeksjon
pH	3,2 – 3,8	pH-indikatorstrimler
Merkeeffektivitet kolloidale gallium-68-arter	≤ 3 %	Tynnsjiktskromatografi (ITLC1, se detaljer nedenfor)
Merkeeffektivitet % fritt gallium-68	≤ 2 %	Tynnsjiktskromatografi (ITLC2, se detaljer nedenfor)

Kvalitetskontrollene skal utføres under strålingsskjerming.



Anbefalt metode for å fastslå effektiviteten av radioaktiv merking av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid:

### ITLC1:

#### Materiale

- Glassfiber ITLC-papir (f.eks. Agilent ITLC SGI001) forhåndskuttet i strimler på 1 cm x 12 cm
- Mobilfase: 77 g/l oppløsning av ammoniumacetat i vann/metanol 50:50 V/V
- Fremkallingstank
- Radiometrisk ITLC-skanner

#### Prøveanalyse

- a. TLC-fremkallingstanken forberedes ved å helle i mobilfasen til en dybde på 3 til 4 mm. Dekk tanken og la den ekvilibrere.
- b. Påfør én dråpe av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid på en blyantstrek 1 cm fra bunnen av ITLC-strimmelen.
- c. Plasser ITLC-strimmelen i fremkallingstanken og la den utvikle seg til en avstand på 9 cm fra påføringspunktet.
- d. Skann ITLC-en med en radiometrisk ITLC-skanner
- e. Spesifikasjoner for retensjonsfaktor ( $R_f$ ) er som følger:  
Ikke-kompleksert gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) = 0 til 0,1  
Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid = 0,8 til 1

Effektiviteten av radioaktiv merking beregnes ved integrering av topp med  $R_f = 0$  til 0,1 som må være  $\leq 3\%$ .

### ITLC2:

#### Materiale

- Glassfiber ITLC-papir (f.eks. Agilent ITLC SGI001) forhåndskuttet i strimler på 1 cm x 12 cm
- Mobilfase: Natriumsitrat 0,1 M (pH 5) i vann
- Fremkallingstank
- Radiometrisk ITLC-skanner

#### Prøveanalyse

- a. TLC-fremkallingstanken forberedes ved å helle i mobilfasen til en dybde på 3 til 4 mm. Dekk tanken og la den ekvilibrere.
- b. Påfør én dråpe av gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-oppløsningen på en blyantstrek 1 cm fra bunnen av ITLC-strimmelen.
- c. Plasser ITLC-strimmelen i fremkallingstanken og la den bevege seg til en avstand på 9 cm fra påføringspunktet.
- d. Skann ITLC-en med en radiometrisk ITLC-skanner  
Spesifikasjoner for retensjonsfaktor ( $R_f$ ) er som følger:  
Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid = 0,1 til 0,2  
Fritt gallium-68 = 0,9 til 1

Effektiviteten av radioaktiv merking beregnes ved integrering av topp med  $R_f = 0,9$  til 1,0 som må være  $\leq 2\%$ .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE ESKE**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

SomaKit TOC 40 mikrogram, preparasjonssett til radioaktive legemidler  
edotreotid

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass med pulver inneholder 40 mikrogram av edotreotid

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer:

Pulver: 1,10-fenantrolin, gentisinsyre, mannitol (E421)

Buffer: metansyre, natriumhydroksid (E524), vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Preparasjonssett til radioaktive legemidler

Hver pakning inneholder:

- 1 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
- 1 hetteglass med reaksjonsbuffer

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Skal merkes radioaktivt med reaksjonsbufferen og en oppløsning av gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) i HCl levert av en germanium ( $^{68}\text{Ge}$ ) / gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-generator.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk etter radioaktiv merking.

Kun til engangsbruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Legemidlet er radioaktivt etter radioaktiv merking.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter radioaktiv merking, bruk innen 4 timer.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevar glasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter radioaktiv merking, oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Radioaktivt avfall må destrueres i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1141/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS MED PULVER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

SomaKit TOC 40 mikrogram pulver til injeksjonsvæske, oppløsning  
edotreotid  
i.v. bruk etter radioaktiv merking

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

40 mikrogram

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS MED BUFFER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

SomaKit TOC  
Reaksjonsbuffer

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**SKJERMINGSETIKETT SOM PÅFØRES ETTER RADIOAKTIV MERKING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

SomaKit TOC 40 mikrogram oppløsning til injeksjon  
Gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

Bruk innen 4 timer etter radioaktiv merking.

EXP: \_\_\_\_\_ tid/dato

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

Total aktivitet: \_\_\_\_\_ MBq  
Totalt volum: \_\_\_\_\_ ml  
Kalibreringstid: \_\_\_\_\_ tid/dato

**6. ANNET**

Oppbevares ved høyst 25 °C.



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **SomaKit TOC 40 mikrogram, preparasjonssett til radioaktive legemidler edotreotid**

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen, hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt nukleærmedisineren dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva SomaKit TOC er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker SomaKit TOC
3. Hvordan SomaKit TOC brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan SomaKit TOC oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva SomaKit TOC er og hva det brukes mot**

Dette legemidlet er et radiofarmaka til diagnostisk bruk. Det inneholder det aktive stoffet edotreotid. Før det kan brukes, blandes pulveret i hetteglasset med det radioaktive stoffet gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-klorid for å lage et stoff som heter gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid (denne prosedyren kalles radioaktiv merking).

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid inneholder en liten mengde radioaktivitet. Etter injeksjon i en blodåre (vene) kan det gjøre deler av kroppen synlige for legen ved en type bildediagnostikk kalt positronemisjonstomografi (PET). Denne medisinske prosedyren tar bilder av dine organer, for å hjelpe til med å finne unormale celler eller svulster som gir verdifull informasjon om sykdommen din.

Bruk av SomaKit TOC innebærer at du blir utsatt for små mengder radioaktivitet. Legen og nukleærmedisineren (lege som er spesialisert på nukleærmedisin) har kommet til at den kliniske nytten du vil ha av prosedyren med det radioaktive legemidlet, er større enn risikoen ved strålingen.

## 2. Hva du må vite før du bruker SomaKit TOC

### SomaKit TOC må ikke brukes

- dersom du er allergisk overfor edotreotid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med nukleærmedisineren før du får SomaKit TOC:

- hvis du opplevde tegn på allergisk reaksjon (se avsnitt 4) etter tidligere administrering av SomaKit TOC;
- hvis du har nyre- eller leverproblemer (nyre- eller leversykdom);
- hvis du er under 18 år;
- hvis du har tegn på dehydrering før og etter undersøkelsen;
- hvis du har andre medisinske tilstander, f.eks. høyt nivå av kortisol i kroppen (Cushings syndrom), betennelse (inflammasjon), sykdom i skjoldbruskkjertel, andre typer svulster (i hypofyse, lunge, hjerne, bryst, immunsystem, skjoldbruskkjertel, binyrer eller andre steder) eller sykdom i milten (inkludert tidligere traume eller operasjon som involverte milten). Slike tilstander kan være synlige og påvirke tolkningen av bildene. Legen kan derfor ta flere bilder og prøver for å bekrefte funnene på gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-bildedagnostikken;
- hvis du nylig har blitt vaksinert. Forstørrede lymfeknuter på grunn av vaksinasjon kan bli synlige under ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-bildeddiagnostikk;
- hvis du har tatt andre legemidler, som f.eks. somatostatinanaloger og glukokortikoider, som kan samhandle med SomaKit TOC;
- hvis du er gravid eller tror du kan være gravid;
- hvis du ammer.

Nukleærmedisineren vil informere deg hvis du trenger å ta noen andre spesielle forholdsregler før eller etter bruk av SomaKit TOC.

### Før du får SomaKit TOC

Du bør drikke rikelig med vann før starten av undersøkelsen for å urinere så ofte som mulig i løpet av de første timene etter prosedyren. Dette sikrer at SomaKit TOC fjernes fra kroppen din så raskt som mulig.

### Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn eller ungdom under 18 år fordi sikkerhet og effekt ikke er fastslått i denne pasientgruppen.

### Andre legemidler og SomaKit TOC

Snakk med nukleærmedisineren dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder særlig somatostatinanaloger eller glukokortikoider (også kalt kortikosteroider), siden disse kan forstyrre tolkningen av bildene. Hvis du tar somatostatinanaloger, kan du bli bedt om å stanse behandlingen for en kort periode.

### Graviditet og amming

Snakk med nukleærmedisineren før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må informere nukleærmedisineren før du får SomaKit TOC hvis det er en mulighet for at du kan være gravid, hvis menstruasjonen din har uteblitt eller hvis du ammer.

Hvis du er i tvil, er det viktig å snakke med nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen.

Det foreligger ingen data om sikkerhet og effekt ved bruk av dette legemidlet under graviditet. Ved graviditet skal det kun utføres helt nødvendige undersøkelser, når nytten er vurdert mye større enn risikoen for mor og foster.

Hvis du ammer, vil nukleærmedisineren muligens enten utsette den medisinske prosedyren til du ikke lenger ammer eller be deg om å slutte å amme og kaste melken du pumper ut til det ikke lenger er radioaktivitet i kroppen din (12 timer etter administrasjon av SomaKit TOC). Spør nukleærmedisineren når du kan begynne å amme igjen.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det regnes for å være usannsynlig at SomaKit TOC vil påvirke evnen din til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **SomaKit TOC inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan SomaKit TOC brukes**

Det er strenge lover for bruk, håndtering og destruering av radioaktive legemidler. SomaKit TOC vil kun bli brukt i spesielt kontrollerte områder. Dette legemidlet vil kun bli håndtert og gitt til deg av personer som er opplært og kvalifisert til å bruke det trygt. Disse personene vil være ekstra nøye med å bruke dette legemidlet sikkert og vil holde deg informert om hva de gjør.

Nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen, vil bestemme hvor mye SomaKit TOC som skal brukes i ditt tilfelle. Det vil være den minste mengden som trengs for å få den ønskede informasjonen.

Mengden som anbefales å gis til en voksen, er vanligvis fra 100 til 200 MBq (megabecquerel, enheten som brukes til å måle radioaktivitet).

### **Administrering av SomaKit TOC og gjennomføring av behandlingen**

Etter den radioaktive merkingen gis SomaKit TOC ved intravenøs injeksjon.

Én enkelt injeksjon er nok til at legen kan utføre den nødvendige testen.

Etter injeksjonen vil du bli tilbudt drikke og bedt om å urinere rett før testen.

### **Varigheten av behandlingen**

Nukleærmedisineren kan fortelle deg hvor lenge behandlingen vanligvis varer.

### **Hva må du gjøre etter at du har fått SomaKit TOC?**

- Unngå nærkontakt med små barn og gravide kvinner i 12 timer etter injeksjonen
- Uriner ofte for å eliminere legemidlet fra kroppen din.

Nukleærmedisineren vil informere deg hvis du trenger å ta noen spesielle forholdsregler etter å ha fått dette legemidlet. Kontakt nukleærmedisineren hvis det er noe du lurer på.

### **Hvis du har fått for mye SomaKit TOC**

Overdosering er usannsynlig fordi du kun vil få én enkelt dose under forhold som kontrolleres av nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen. Men hvis det skulle oppstå en overdose, vil du få tilpasset behandling. Det å drikke og tømme blæren ofte vil bidra til å fjerne det radioaktive stoffet fra kroppen din raskere.

Spør nukleærmedisineren som har tilsyn med behandlingen dersom du har flere spørsmål om bruken av SomaKit TOC.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Selv om ingen bivirkninger er rapportert, foreligger det en potensiell risiko for allergiske reaksjoner (overfølsomhet) med SomaKit TOC. Symptomer kan omfatte: hetetøkt, rødhet i huden, hevelse, kløe, kvalme og pustevansker. Hvis det oppstår en allergiske reaksjon vil du få egnet behandling fra helsepersonell.

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- Sveie i nærheten av injeksjonsstedet

Milten er et organ i magen. Noen er født med en ekstra milt (en bimilt). Ekstra miltvev kan også finnes i magen etter kirurgi eller skade på milten (dette kalles splenose). Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid kan gjøre en bimilt eller splenose synlig ved medisinsk bildediagnostikk. Det er rapportert at dette har blitt feiltolket som en svulst. Legen kan derfor ta flere bilder og prøver for å bekrefte funnene på gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-bildediagnostikken (se avsnitt 2).

Dette radioaktive legemidlet vil avgi en så lav mengde ioniserende stråling at det er forbundet med minimal risiko for kreft og arvelige misdannelser.

#### Melding av bivirkninger

Kontakt nukleærmedisineren dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale rapporteringssystemet angitt i [Appendiks V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan SomaKit TOC oppbevares

Du vil ikke ha behov for å oppbevare dette legemidlet. Spesialisten har ansvar for å oppbevare dette legemidlet på et passende sted. Radioaktive legemidler vil oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

Følgende informasjon er bare beregnet på spesialisten.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

SomaKit TOC må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Oppbevar glasset i ytteremballasjen for å beskytte det mot lys.

Etter radioaktiv merking skal SomaKit TOC brukes innen 4 timer. Oppbevares ved høyst  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  etter radioaktiv merking.

SomaKit TOC skal ikke brukes hvis det er synlige tegn på nedbrytning/forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Vent til nivået av radioaktivitet er tilstrekkelig brutt ned før radioaktive produkter destrueres. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.



## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av SomaKit TOC

- Virkestoffet er edotreotid. Hvert hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 40 mikrogram av edotreotid.
- Andre innholdsstoffer er: 1,10-fenantrolin, gentisinsyre, mannitol, metansyre, natriumhydroksid, vann til injeksjoner.

Etter radioaktiv merking inneholder oppløsningen også saltsyre.

### Hvordan SomaKit TOC ser ut og innholdet i pakningen

SomaKit TOC er et preparasjonssett til radioaktive legemidler som inneholder:

- Ett hetteglass av glass med en svart avrivbar hette som inneholder et hvitt pulver.
- Ett hetteglass av syklisk olefinpolymer med en gul avrivbar hette som inneholder en klar og fargeløs oppløsning.

Det radioaktive stoffet er ikke del av settet og skal tilsettes under forberedelsen før injeksjon.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **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**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **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

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

BIOKOΣΜOΣ AEBE  
Tηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Tηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Advanced Accelerator Applications Ibérica,  
S.L.U.  
Tel: +34 97 6600 126

**France**

Advanced Accelerator Applications  
Tél: +33 1 55 47 63 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

SAM Nordic  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z  
o.o.  
Tel.: +48 22 275 56 47

**Portugal**

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

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

MGP, spol. s r.o.  
Tel: +421 254 654 841

**Suomi/Finland**

SAM Nordic  
Ruotsi/Sverige  
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

**Sverige**

SAM Nordic  
Tel: +46 8 720 58 22

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til <http://www.felleskatalogen.no>.

---

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Den komplette preparatomtalen for SomaKit TOC leveres som et separat dokument i legemiddelpakningen for å gi helsepersonell ytterligere vitenskapelige og praktiske opplysninger om administrering og bruk av dette radioaktive legemidlet.

Se preparatomtalen.