

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

SomaKit TOC 40 mikrogram radiofarmaceutisk præparationsæt

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 40 mikrogram edotreotid.

Radionuklidet indgår ikke i præparationssettet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Radiofarmaceutisk præparationsæt indeholdende:

- Pulver til injektionsvæske, opløsning: hætteglasset indeholder et hvidt frysetørret pulver.
- Reaktionsbuffer: hætteglasset indeholder en klar, farveløs opløsning.

Til radioaktiv mærkning med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-chloridopløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Efter radioaktiv mærkning med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-chloridopløsning er den fremstillede gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-injektionsvæske indiceret til positron emission tomografi (PET)-scanning af overekspression af somatostatin-receptorer hos voksne patienter med mistanke om eller bekræftede veldifferentierede gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET) for at lokalisere primære tumorer og deres metastaser.

### 4.2 Dosering og administration

Lægemidlet må kun administreres af uddannet sundhedspersonale med teknisk ekspertise i brug og håndtering af nuklearmedicinske diagnostiske midler og kun på specielt indrettede nuklearmedicinske afdelinger.

#### Dosering

Den anbefalede dosis til voksne, der vejer 70 kg, er 100 til 200 MBq, som indgives ved direkte, langsom intravenøs injektion.

Dosis skal tilpasses patientkarakteristika, den anvendte type PET-kamera og dataindsamlingsmetoden.

#### *Ældre*

Speciel dosering til ældre patienter er ikke nødvendig.

#### *Nedsat nyre-/leverfunktion*

Sikkerheden og virkningen af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid er ikke klarlagt hos den pædiatriske population, og den effektive dosis kan være anderledes end hos voksne. Der foreligger ingen anbefaling for brug af SomaKit TOC til pædiatriske patienter.

### Administration

SomaKit TOC er til intravenøs brug og kun til engangsbrug. Dette lægemiddel skal mærkes radioaktivt, før det indgives til patienten.

Aktiviteten af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid skal måles med et aktivimeter (en type geigertæller) umiddelbart før injektion.

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid skal injiceres intravenøst for at undgå lokal ekstravasation, der kan medføre utilsigtet bestråling af patienten og billeddannelsesartefakter.

For instruktioner om fremstilling af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 og 12.

Vedrørende klargøring af patienten henvises til pkt. 4.4.

### *Billeddannelse*

Radioaktivt mærket SomaKit TOC er velegnet til medicinsk PET-scanning. Billeddannelsen skal omfatte helkropsscanning fra hovedet til midt på låret. Det anbefales, at scanningen foretages 40 til 90 minutter efter injektion. Starttidspunktet og scanningsvarigheden bør tilpasses det anvendte udstyr, patienten og tumorkarakteristika for at opnå den bedst mulige billedkvalitet.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller en eller flere af indholdsstofferne i det radioaktivt mærkede farmaceutiske præparat.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Potentielle overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner.

Hvis der forekommer overfølsomhedsreaktioner eller anafylaktiske reaktioner, skal administrationen af lægemidlet omgående stoppes og intravenøs behandling om nødvendigt iværksættes. For at gøre det muligt at handle omgående, hvis en nødsituation opstår, skal de nødvendige lægemidler og udstyr, såsom endotrakealrør, være let tilgængelige,

### Individuel vurdering af benefit/risk-forholdet

For hver patient skal eksponeringen for stråling kunne begrundes med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt mulig til at opnå de nødvendige diagnostiske oplysninger.

### Nedsat nyre-/leverfunktion

Nøje afvejning af fordele og risici er nødvendig hos sådanne patienter, da der er risiko for øget strålingseksponering.

### Pædiatrisk population

For oplysninger om anvendelse i den pædiatriske population, se pkt. 4.2.

### Klargøring af patienten

Patienten skal være velhydreret, før undersøgelsen påbegyndes, og patienten skal opfordres til at tømme blæren hyppigt de første timer efter undersøgelsen for at nedsætte strålingseksponeringen.

### Fejl i fortolkning af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-billeder

PET-billeder med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid afspejler tilstedeværelsen af somatostatin-receptorer i vævene.

Organer med høj fysiologisk optagelse af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid omfatter milt, nyrer, lever, hypofyse, skjoldbruskkirtel og binyrer. Høj fysiologisk optagelse af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid kan også observeres i processus uncinatus pancreatis.

En øget optagelse af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid er ikke specifik for GEP-NET. Sundhedspersoner bør være opmærksomme på, at yderligere billeddiagnostik eller histologisk og/eller andre relevante undersøgelser kan være nødvendige for at fastslå diagnosen.

På grund af det fysiologiske optag af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid kan splenose og intrapancreatisk bimilt opdages tilfældigt med somatostatin-receptor-målrettet diagnostik. Der er blevet rapporteret tilfælde, hvor sådanne optag er blevet fejldiagnosticeret som neuroendokrine tumorer, der har ledt til unødvendigt indgreb. Sygdomme i milten (fx splenektomi, splenose og intrapancreatisk bimilt) bør derfor betragtes som en relevant faktor ved rapportering af resultatet af somatostatin-receptor-målrettet diagnostik.

Positive resultater kræver også en vurdering af muligheden for, at andre sygdomme, karakteriseret ved høje lokale koncentrationer af somatostatin-receptorer, kan være til stede. Som et eksempel kan en forøgelse af densiteten af somatostatin-receptorer også forekomme ved følgende patologiske tilstande: subakutte inflammationer (områder med lymfocyt-koncentrationer, inklusiv reaktive lymfeknuder, fx efter vaccination), sygdomme i skjoldbruskkirtlen (fx skjoldbruskkirtel-autonomi og Hashimotos sygdom), hypofysetumorer, neoplasmer i lungerne (småcellet karcinom), meningeomer, brystcancer, lymfoproliferativ sygdom (fx Hodgkins sygdom og non-Hodgkins lymfomer) og tumorer opstået fra væv, der embryologisk stammer fra crista neuralis (fx paragangliomer, modullære tyroide karcinomer, neuroblastomer, fæokromocytom).

I tilfælde af Cushings syndrom kan langvarig udsættelse for endogen hyperkortisolisme nedregulere somatostatin-receptor-udtryk og negativt påvirke resultaterne af somatostatin-receptor-billeddiagnostik med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid. Derfor foreslås normalisering af hyperkortisolismen, før der udføres PET-scanning med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid hos patienter med GEP-NET og Cushings syndrom.

### Begrænsning af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-billeddiagnostik

I GEP-NET er et mere intenst gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-optag end normale vævs optag et konsistent fund. Dog kan læsioner af GEP-NET, der ikke udtrykker tilstrækkelig densitet af somatostatin-receptorer, ikke blive vist med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid. PET-billeder med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid bør fortolkes visuelt, og semikvantitativ måling af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-optag bør ikke blive brugt til klinisk fortolkning af billeder.

Data, der understøtter effekten af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid til forudsigelse og monitorering af terapeutisk respons på peptidreceptor-radionuklid behandling (PRRT) i histologisk bekræftet metastatisk NET, er begrænset (se afsnit 5.1).

### Samtidig brug af somatostatin-analoger

Billeddannelse med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid bør udføres dagen(e) før den næste dosis af en somatostatin-analog, se pkt. 4.5.

### Efter undersøgelsen

Tæt kontakt med spædbørn og gravide kvinder bør begrænses i de første 12 timer efter administration.

### Særlige advarsler

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det i det væsentlige natriumfrit.

På grund af den lave pH (surt miljø) i injektionsvæsken med radioaktivt mærket gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid kan utilsigtet ekstravasation forårsage lokalirritation. I tilfælde af ekstravasation skal injektionen stoppes, injektionsstedet ændres, og det berørte område bør gennemskyllendes med natriumchloridinjektionsvæske.

Forholdsregler i relation til fare for miljøet, se pkt. 6.6.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Somatostatin og dets analoger vil sandsynligvis konkurrere om at binde til de samme somatostatin-receptorer. Derfor foretrækkes det ved behandling af patienter med somatostatin-analoger, at billeddannelsen med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid udføres dagen(e) før den næste dosis af en somatostatin-analog. En langvarig eksponering for endogen hyperkortisolisme kan nedregulere somatostatin-receptor-ekspressionen og påvirke resultatet af somatostatin-receptor-billeddannelse med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid. Der foreslås en normalisering af hyperkortisolismen, før der udføres PET-scanning med SomaKit TOC, hos patienter med Cushings syndrom.

Der findes nogen evidens for, at kortikosteroider kan igangsætte nedregulering af somatostatin undertype 2-receptorer (SSTR2). Gentagen administration af høje doser af glukokortikosteroider inden administration af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid kan forårsage for lav SSTR2-ekspression til at kunne opnå tilstrækkelig synlighed af somatostatinreceptor-positive NETer.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i fertil alder

Når det påtænkes at anvende et radioaktivt lægemiddel til en kvinde i den fertile alder, er det vigtigt at fastslå, om hun er gravid eller ej. Hvis en menstruation er udeblevet, skal kvinden betragtes som gravid, indtil det modsatte er bevist. Hvis der er tvivl, om kvinden eventuelt er gravid (hvis en menstruation er udeblevet, hvis hendes menstruationer er meget uregelmæssige osv.), bør hun tilbydes alternative teknikker uden brug af ioniserende stråling (hvis de forefindes).

### Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse af dette lægemiddel hos gravide kvinder. Anvendelse af radionuklider hos gravide kvinder medfører også bestråling af fosteret. Hos gravide bør sådanne undersøgelser derfor kun udføres, når de er altafgørende, og når den forventede fordel langt overstiger den risiko, der påføres moderen og fosteret.

## Amning

Inden administration af radioaktive lægemidler til en kvinde, som ammer, skal der tages hensyn til, om det er muligt at udsætte administration af radionuklidet, indtil kvinden er ophørt med at amme, og hvilket radioaktive lægemiddel der er bedst egnet under hensyntagen til udskillelse af aktivitet i mælk. Hvis administration anses for nødvendig, bør amningen afbrydes i 12 timer, og den udmalkede mælk kasseres.

Tæt kontakt med spædbørn bør begrænses i de første 12 timer efter injektion.

## Fertilitet

Der er ikke udført studier af indvirkningen på fertilitet.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Udsættelse for ioniserende stråling er forbundet med induktion af kræft og risiko for udvikling af arvemæssige defekter. Da den effektive dosis er ca. 4,5 mSv, når den maksimale anbefalede aktivitet på 200 MBq administreres, vurderes der at være lav sandsynlighed for, at disse bivirkninger forekommer.

Bivirkninger er opdelt i hyppighedsgrupper i henhold til MedDRA-konventionen: meget almindelige ( $\geq 1/10$ ), almindelige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ), ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $<1/100$ ), sjældne ( $\geq 1/10.000$  til  $<1/1.000$ ), meget sjældne ( $<1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

#### *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ikke kendt: smerter på injektionsstedet

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tilfælde af fysiologisk optag af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid via splenose er blevet fejldiagnosticeret som neuroendokrin tumor, der har ledt til unødvendigt indgreb (se afsnit 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

I tilfælde af administration af en overdosis af radioaktivitet bør den absorberede dosis om muligt mindskes ved at øge udskillelsen af radionuklidet fra kroppen gennem forceret hydrering og hyppig tømning af blæren. Det kan være nyttigt at estimere den effektive dosis, der blev administreret.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Diagnostiske radiofarmaka; andre diagnostiske radiofarmaka til tumordetektion, ATC-kode: V09IX09.

#### Virkningsmekanisme

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid binder til somatostatin-receptorer (SSTR). *In vitro* binder dette radioaktive lægemiddel med høj affinitet primært til SSTR2, men også i mindre grad til SSTR5. En semikvantitativ korrelation mellem optagelse af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid i tumorer og densiteten af SSTR i histopatologiske prøver er ikke blevet evalueret *in vivo*, hverken hos GEP-NET-patienter eller i normale organer. Desuden er *in vivo*-binding af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid til strukturer og andre receptorer end SSTR stadig ukendt.

#### Farmakodynamisk virkning

Ved de kemiske koncentrationer, der bruges ved diagnostiske undersøgelser, ser gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid ikke ud til at have nogen klinisk relevant farmakodynamisk virkning. Edotreotid er en somatostatin-analog. Somatostatin er en neurotransmitter i centralnervesystemet, men også et hormon, der binder til celler af neuroendokrin oprindelse, og som forhindrer frigivelse af væksthormon, insulin, glucagon og gastrin. Der findes ingen data om, hvorvidt den intravenøse administration af edotreotid resulterer i variationer i serum-gastrin og serum-glucagon.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Den patientbaserede sensitivitet og specificitet af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid PET-scanning til lokalisering af den primære tumor ved GEP-NET i tilfælde af et forhøjet niveau af en relevant biokemisk tumormarkør eller påvist NET-metastase var hhv. 100 % (4/4) og 89 % (8/9) i det prospektive Gabriel et al. studie (2007). Læsionsdetektionsraten var 75 % (3/4) i undergruppen af patienter med ukendt primært tumorsted i det prospektive Frilling et al. studie (2010). I den retrospektive rapport fra Schreiter et al. (2014) viste intra-individuel sammenligning i en undergruppe bestående af 20 patienter, at gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid tillod lokalisering af den primære tumor hos 9/20 patienter (45 %), mens indium ( $^{111}\text{In}$ )-pentetreotid tillod lokalisering af den primære tumor hos 2/20 patienter (10 %).

En prospektiv intra-individuel sammenligning viste, at gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid var bedre til at detektere læsioner end indium ( $^{111}\text{In}$ )-pentetreotid. En læsionsdetektionsrate på 100 % (40/40) *versus* 85 % (34/40) blev observeret i Hofmann et al. studiet (2001), hvori indgik patienter med histologisk dokumenterede NET udgået fra bronkie (n=2) eller ileum (midgut) (n=6). I Buchmann et al. studiet (2007) med 27 patienter hovedsageligt med GEP-NET (59 %) eller NET af ukendt primær oprindelse (30 %) identificerede gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid 279 læsioner *versus* indium ( $^{111}\text{In}$ )-pentetreotid, der identificerede 157 læsioner. I Van Binnebeek et al. studiet (2015) med 53 patienter med metastatiske GEP-NET [hovedsageligt GEP-NET (n=39) eller NET af ukendt oprindelse (n=6)] var læsionsdetektionsraten for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid 99,9 % (1.098/1.099) *versus* 60 % (660/1.099) for indium ( $^{111}\text{In}$ )-pentetreotid, baseret på opfølgende scanninger. I Lee et al. studiet (2015) med 13 GEP-NET-patienter blev i alt 35 positive læsioner hos 10 patienter detekteret på enten gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid PET/CT-scanninger eller indium ( $^{111}\text{In}$ )-pentetreotid SPECT/CT-scanninger, mens 3 patienter ikke udviste nogen positive læsioner ved de 2 scanningsmetoder. Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid detekterede 35/35 (100 %) læsioner *versus* 19/35=54 % for indium ( $^{111}\text{In}$ )-pentetreotid SPECT/CT-scanning. I Kowalski et al. studiet (2003) med 4 patienter med GEP-NET viste gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid en bedre patientbaseret detektionsrate (100 %) end indium ( $^{111}\text{In}$ )-pentetreotid (50 %).

De tilgængelige data vedrørende den kliniske effektivitet af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid til at forudsige og monitorerede terapeutisk respons på peptidreceptor-radionuklid-terapi (PRRT) i histologisk bekræftede metastatiske NET er begrænsede. Fem studier er blevet offentliggjort, hvoraf det ene er prospektivt (Gabriel et al. 2009) og de resterende fire er retrospektive (Kroiss et al. 2013, Ezziddin et al. 2012, Kratochwil et al. 2015 og Luboldt et al. 2010a). I Gabriel et al. studiet (2009) blev præ-PRRT gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid sammenlignet med CT- eller MR-scanning ved hjælp af *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid PET-scanning og CT-scanning viste overensstemmende resultater hos 32 patienter (70 %) og uoverensstemmelser hos 14 patienter (30 %), hvoraf 9 patienter havde fremadskridende sygdom, og 5 patienter var i remission.

Det retrospektive Kroiss et al. studie (2013) med 249 NET-patienter viste, at PRRT ikke har nogen signifikant indvirkning på semikvantitativ optagelse af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid PET, undtagen i levermetastaser hos patienter med NET, men studiet manglede histologisk bekræftelse. De sidste tre retrospektive studier rekrutterede mindre populationer (rangerende fra 20 til 28 GEP-NET-patienter eller patienter med cancer af ukendt oprindelse) og fandt, at semikvantitativ optagelse af præ-PRRT gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid PET korrelerede med de tumor-absorberede doser per injiceret aktivitet i den efterfølgende første behandlingscyklus, var forskellig mellem læsioner, klassificeret som responderende og som ikke-responderende, efter tre PRRT-forløb og var en hjælp til at adskille levermetastaser fra normalt levervæv.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Fordeling

Efter intravenøs injektion elimineres gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid hurtigt fra blodet efter en bi-eksponentiel eliminering af aktiviteten med halveringstider på hhv.  $2,0 \pm 0,3$  min. og  $48 \pm 7$  min.

### Organoptagelse

Milten har den højeste fysiologiske optagelse af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid, efterfulgt af nyrerne. Optagelsen i leveren, hypofysen, skjoldbruskkirtlen og binyrerne er lavere. Høj fysiologisk optagelse af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid i processus uncinatus pancreatis kan også observeres. Omkring 50 minutter efter intravenøs administration stagnerer gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-akkumuleringen i alle organer.

Det er påvist, at organoptagelsen er aldersafhængig i normalt væv hos voksne mennesker og også overvejende kønsafhængig (bortset fra skjoldbruskkirtlen og caput pancreatis).

### Elimination

Ingen radioaktive metabolitter blev påvist i serum inden for 4 timer efter intravenøs injektion af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid.

Cirka 16% af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-aktiviteten udskilles med urinen inden for 2 til 4 timer. Peptidet udskilles uomdannet via nyrerne.

### Halveringstid

Eftersom eliminationshastigheden er væsentligt langsommere end den fysiske halveringstid for gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) (68 min.), vil den biologiske halveringstid have ringe indflydelse på lægemidlets effektive halveringstid, som derefter ville forventes at være noget mindre end 68 minutter.

### Nedsat nyre-/leverfunktion

Farmakokinetikken er ikke blevet karakteriseret hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.



### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data har ikke vist speciel risiko ved gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid for mennesker.

En vurdering af lokal tolerance påviste tegn på let til moderat inflammation i det perivaskulære område hos nogle dyr, hvilket kan henføres til den lave pH (sur reaktion) i injektionsvæsken.

Der er ikke udført studier vedrørende fertilitet, embryologi eller mutagenicitet eller langtidsvarende karcinogenicitetsstudier.

Med hensyn til det specielle hjælpestof (1,10-phenanthrolin), blev 1,10-phenanthrolin undersøgt i toksicitetsstudiet af SomaKit TOC-præparatet i en dosering, der er 400 gange højere end den humane dosis, og der blev ikke observeret nogen tegn på toksicitet.

De genotoksicitetsstudier af 1,10-phenanthrolin, som er tilgængelige i litteraturen, viser negative resultater i en bakteriel mutationstest (Ames test), mens en muselymfomtest indikerede mulig genotoksicitet ved koncentrationer 750 gange højere end den maksimale 1,10-phenanthrolin-koncentration i blodet, der opnås hos patienter. Men selv om man tager grænserne for genotoksiske og karcinogene urenheder som *worst case*-grundlag, anses risikoen relateret til spormængderne af 1,10-phenanthrolin i SomaKit TOC-præparatet for ubetydelig ved den dosis, der indgives til patienter: eksponeringen for 1,10-phenanthrolin (5  $\mu\text{g}/\text{dosis}$ ) er 24 gange lavere end den acceptable daglige indtagelse for en genotoksisk urenhed (120  $\mu\text{g}/\text{dag}$  for eksponeringer på < 1 måned).

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

#### Pulver

1,10-phenanthrolin  
Gentisinsyre  
Mannitol (E421)

#### Buffer

Myresyre  
Natriumhydroxid (E524)  
Vand til injektionsvæsker

Efter radioaktiv mærkning indeholder injektionsvæsken også saltsyre (hjælpestof) fra generator-eluatet.

### 6.2 Uforligeligheder

Radioaktiv mærkning af bæreremolekyler med gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-chlorid er meget følsom for tilstedeværelse af spormetalurenheder. Kun sprøjter og kanyler, som kan minimere spormetalurenheder (fx ikke-metalliske eller siliconcoatede kanyler) bør anvendes.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 12.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Salgsklart sæt

2 år.

#### Efter radioaktiv mærkning

4 timer.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C efter radioaktiv mærkning.

Fra en mikrobiologisk synsvinkel bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -forholdene før anvendelse brugerens ansvar.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C).

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Vedrørende opbevaringsforhold efter radioaktiv mærkning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Opbevaring af radioaktive lægemidler skal overholde den nationale lovgivning for radioaktive materialer.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse**

Hver pakning indeholder:

- 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning: 10 ml type I-hætteglas lukket med en brombutyl-gummiprop og forseget med en flip-off hætte. Hvert hætteglas indeholder 40 mikrogram edotreotid.
- Et hætteglas med reaktionsbuffer: 10 ml hætteglas med cyklisk olefinpolymer lukket med en teflonprop og forseget med en flip-off hætte. Hvert hætteglas indeholder 1 ml reaktionsbuffer.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

#### Generelle advarsler

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i specielt indrettede lokaler. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra den relevante officielle myndighed.

Radioaktive lægemidler skal fremstilles på en måde, der opfylder kravene til såvel strålingssikkerhed som farmaceutisk kvalitet. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

Hætteglassets indhold er kun bestemt til fremstilling af gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-injektionsvæske, opløsning og må ikke administreres direkte til patienten uden forudgående forberedelsesprocedure.

Hvert 40 mikrogram hætteglas indeholder et overskud af lægemiddel. Det anbefales imidlertid, at hætteglasset klargøres som anvist og anvendes til en enkelt patientdosis ud fra den aktivitet, som skal injiceres; alt overskydende lægemiddel skal kasseres efter radioaktiv mærkning og anvendelse.

## Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

For instruktioner om radioaktiv mærkning af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

Hvis hætteglassets beskadiges på noget tidspunkt under klargøring af dette lægemiddel, må det ikke anvendes.

Præparatet skal administreres på en måde, der minimerer risikoen for kontaminering af lægemidlet og bestråling af operatørerne. Tilstrækkelig afskærmning er påbudt.

Hætteglassets indhold er ikke radioaktivt, før det er klargjort. Når gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-chloridopløsningen er tilsat, skal det færdige præparat derimod være tilstrækkelig afskærmet.

Ved administration af radioaktive lægemidler udsættes andre personer for risiko for ekstern bestråling eller kontaminering fra spild af urin, opkast, blod osv. Der skal derfor træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1141/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 08/12/2016

Dato for seneste fornyelse: 12/11/2021

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

## 11. DOSIMETRI

Gallium-68 henfalder til stabil zink-68 med en halveringstid på 68 minutter, 89 % ved positron-emission med en middelenergi på 836 keV, efterfulgt af foton-annihilationsstråling på 511 keV (178 %), 10 % gennem orbital elektronindfangning (*electron capture*) (røntgen- eller Augerelektron-emission), og 3 % gennem 13 gamma-overgange fra 5 exciterede niveauer.

Dosimetrien af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretid er beregnet af Sandstrom et al. (2013) ved brug af OLINDA/EXM 1.1 software (tabel 1).

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

Absorberet dosis i udvalgte organer	mGy/MBq
Organer	Gennemsnit
Binyrer	0,077
Hjerne	0,010
Bryster	0,010
Galdeblærevæg	0,015
Nedre tyktarmsvæg	0,015
Tyndtarm	0,023
Mavevæg	0,013
Øvre tyktarmsvæg	0,020
Hjertevæg	0,020
Nyrer	0,082
Lever	0,041
Lunger	0,007
Muskler	0,012
Æggestokke	0,015
Bugspytkirtel	0,015
Rød knoglemarv	0,016
Osteogene celler	0,021
Hud	0,010
Milt	0,108
Testikler	0,011
Brissel	0,011
Skjoldbruskkirtel	0,011
Urinblærevæg	0,119
Livmoder	0,015
Hele kroppen	0,014
<b>Effektiv dosis mSv/MBq</b>	0,021

Den effektive dosis ved administration af en aktivitet på 200 MBq til en voksen, der vejer 70 kg, er ca. 4,2 mSv.

Ved en administreret aktivitet på 200 MBq er den typiske strålingsdosis for kritiske organer, som er urinblærevæg, milt, nyrer og binyrer, hhv. omkring 24, 22, 16 og 15 mGy.

## 12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

### Strålingssikkerhed – håndtering af lægemidlet

Anvend vandtætte handsker og effektiv strålingsafskærmning, og træf passende sikkerhedsforanstaltninger ved håndtering af det radioaktivt mærkede SomaKit TOC for at undgå unødigt strålingseksponering af patienter, ansatte, klinisk personale og andre personer.

Radioaktive lægemidler skal anvendes af eller under kontrol af sundhedspersoner med særlig oplæring og erfaring i sikker anvendelse og håndtering af radionuklider, og hvis erfaring og uddannelse er godkendt af den relevante myndighedsinstans, der har beføjelse til at udstede licenser til at anvende radionuklider.

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-injektionsvæsken skal fremstilles i overensstemmelse med standarderne for strålingsbeskyttelse og farmaceutisk kvalitet, især hvad angår aseptisk teknik. Hvis hætteglasset beskadiges på noget tidspunkt under klargøring af dette lægemiddel, må lægemidlet ikke anvendes.

En 1 ml plastsprøjte med lille *dead space* skal anvendes til præcis afmåling af et passende volumen reaktionsbuffer, der skal tilsættes under fremstillingen. Der må ikke anvendes en glassprøjte.

Ved administration skal injektionsvæsken trækkes op gennem proppen med en enkeltdosisprøjte forsynet med passende beskyttende afskærmning og en steril engangskanyle eller ved hjælp af et autoriseret automatiseret applikationssystem.

### Fremstillingsmetode

SomaKit TOC leveres som et sæt indeholdende to hætteglas. Det er beregnet til at blive radioaktivt mærket med en gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-chloridopløsning, som overholder Ph.Eur.-monografi 2464 Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-chloridopløsning til radioaktiv mærkning, og som derudover er steril og er blevet testet for kompatibilitet med SomaKit TOC. Kun generatorer, der er godkendt som lægemidler i EU, bør anvendes. Se produktresuméet for den specifikke generator for mere information.

Det er vist, at følgende autoriserede generatorer er 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)

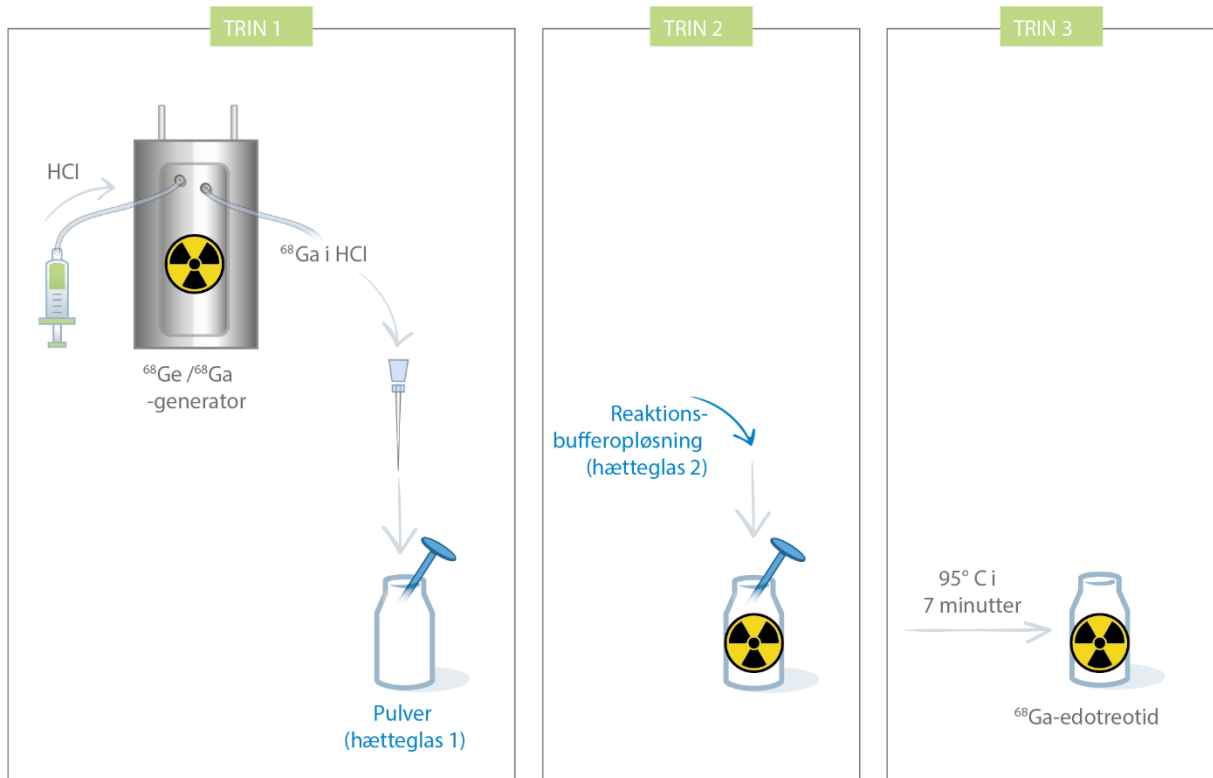
Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid intravenøs injektionsvæske skal fremstilles i henhold til aseptiske procedurer, lokale regler og følgende instruktioner.

### Rekonstituering med GalliaPharm generator:

- a. For at fremstille radioaktivt mærket SomaKit TOC mest praktisk bør opvarmningsenheden om muligt placeres lige ved siden af generatoren.
- b. Indstil temperaturen på det afskærmede tørbad med huller på 25 mm i diameter til 95°C. Kontrollér ved hjælp af et termometer, at temperaturen når indstillingsværdien og stabiliserer sig inden opstart af rekonstitutionsproceduren.
- c. Vip låget af hætteglasset med pulver (hætteglas 1), aftør proppen med et egnet antiseptisk middel for at desinficere overfladen, og lad proppen tørre.
- d. Prik hul på membranen på hætteglas 1 (pulver til injektionsvæske, opløsning) med et 0,2 µm sterilt ventilationsfilter for at opretholde atmosfæretrykket i hætteglasset under den radioaktive mærkning. Det 0,2 µm sterile ventilationsfilter må ikke på noget tidspunkt komme i kontakt med eluatet for at undgå metalkontaminering.
- e. Vip låget af hætteglas 2 (reaktionsbuffer), aftør proppen med et egnet antiseptisk middel for at desinficere overfladen, og lad proppen tørre. Med en 1 ml steril sprøjte med lille *dead space* trækkes 0,5 ml reaktionsbuffer op, og behold reaktionsbufferen i sprøjten indtil trin "i".
- f. Sæt en steril kanyler (coatet med silicone eller andet egnet materiale, som kan reducere spor af metalurenheder – medfølger ikke) på han-luer'en på <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga-generatorens udløbsslange.
- g. Forbind hætteglas 1 til generatorens udløbsslange ved at skubbe elueringskanylen gennem gummimembranen. Hold elueringskanylen under kanylen for 0,2 µm sterile ventilationsfilter. Sørg for at de to kanyler ikke kommer i kontakt med hinanden og at de ikke sænkes ned i eluatet på noget tidspunkt.
- h. Eluer generatoren direkte ind i hætteglas 1 (gennem kanylen) i henhold til instruktionerne fra generatorens producent for at rekonstituere pulveret med eluatet. Elueringen kan udføres enten manuelt eller ved hjælp af en pumpe.
- i. Ved afslutning af elueringen kobles generatoren fra hætteglas 1 ved at trække kanylen ud af gummimembranen og straks tilsætte den reaktionsbuffer, der tidligere er trukket op i en 1 ml steril sprøjte. Fjern sprøjten og det 0,2 µm sterile ventilationsfilter og flyt hætteglasset til hullet i tørbadet ved 95°C ved anvendelse af en tang. Lad hætteglasset stå ved 95°C i mindst 7 minutter (må ikke overstige 10 minutters opvarmning) uden at ryste det eller omrøre.
- j. Efter 7 minutter fjernes hætteglasset fra tørbadet og placeres i en passende mærket blyafskærmning. Lad hætteglasset køle af ved stuetemperatur i ca. 10 minutter.
- k. Mål radioaktiviteten i hætteglasset ved brug af et egnet kalibreringssystem og registrer resultatet. Notér aktiviteten, kalibreringstidspunktet, batchnummeret og udløbstidspunktet på mærkaten, der følger med sættet, og som skal sættes på blyafskærmningen efter den radioaktive mærkning.
- l. Udfør kvalitetskontrol i overensstemmelse med de anbefalede metoder for at kontrollere overensstemmelse med specifikationerne (se punktet "Kvalitetskontrol").
- m. Injektionsvæsken skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden synlige partikler bør anvendes. Den visuelle inspektion skal udføres under en beskyttelsesafskærmning for at undgå radioaktiv stråling.
- n. Opbevar hætteglasset med gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-injektionsvæsken ved temperaturer under 25°C, indtil det skal bruges. På tidspunktet for administration skal lægemidlet trækkes op under aseptiske forhold, og gældende standarder for strålingsbeskyttelse skal følges. Patientens dosis skal måles ved hjælp af et egnet radioaktivitetskalibreringssystem umiddelbart før administration til patienten. Data om administrationen af lægemidlet skal også registreres.

En skematisk oversigt over proceduren til radioaktiv mærkning er vist i Figur 1.

**Figur 1: Procedure til radioaktiv mærkning ved brug af GalliaPharm generator**



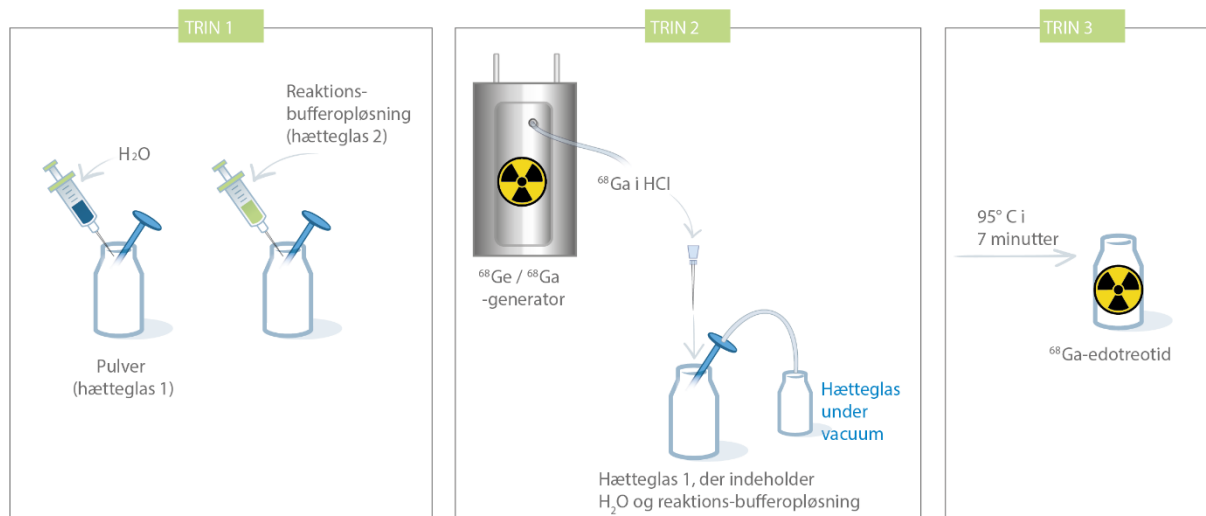
### Rekonstituering med Galli Ad generator:

- a. For at fremstille radioaktivt mærket SomaKit TOC mest praktisk bør opvarmningsenheden om muligt placeres lige ved siden af generatoren.
- b. Indstil temperaturen på det afskærmede tørbad med huller på 25 mm i diameter til 95°C. Kontrollér ved hjælp af et termometer, at temperaturen når indstillingsværdien og stabiliserer sig inden opstart af rekonstitutionsproceduren.
- c. Vip låget af hætteglasset med pulver (hætteglas 1), aftør proppen med et egnet antiseptisk middel for at desinficere overfladen og lad proppen tørre.
- d. Prik hul på membranen på hætteglas 1 (pulver til injektionsvæske, opløsning) med et 0,2 µm sterilt ventilationsfilter for at opretholde atmosfæretryk i hætteglasset under den radioaktive mærkning. Det 0,2 µm sterile ventilationsfilter må ikke på noget tidspunkt komme i kontakt med eluatet for at undgå metalkontaminering.
- e. Vip låget af hætteglas 2 (reaktionsbuffer), aftør proppen med et egnet antiseptisk middel for at desinficere overfladen lad proppen tørre. Træk 100 µl reaktionsbuffer op med en 1 ml steril sprøjte med lille *dead space* og behold reaktionsbufferen i sprøjten indtil trin "g".
- f. Med en 5 ml steril sprøjte og en steril kanyle (coatet med silicone eller andet egnet materiale, der kan reducere spor af metalurenheder), trækkes forsigtigt 4 ml vand til injektionsvæsker op. Rekonstituer pulveret i hætteglas 1.
- g. Tilsæt reaktionsbufferen tidligere doseret i den sterile 1 ml sprøjte.
- h. Sæt en steril kanyle (coatet med silicone eller andet egnet materiale, som kan reducere spor af metalurenheder) på han-luer'en på <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga-generatorens udløbsslange.
- i. Forbind hætteglas 1 til generatorens udløbsslange ved at skubbe elueringskanylen gennem gummimembranen. Hold elueringskanylen under kanylen for 0,2 µm sterile ventilationsfilter. Sørg for at de to kanyler ikke kommer i kontakt med hinanden og at de ikke sænkes ned i eluatet på noget tidspunkt. Drej knappen 90° til ifyldningspositionen, vent derefter 10 sekunder og drej knappen tilbage til startpositionen, i henhold til generatorens brugeranvisning.
- j. Forbind hætteglas 1 via 0,2 µm sterilt udluftningsfilter til et vakuum hætteglas eller til en pumpe for at starte elueringen. Eluér generatoren direkte i hætteglas 1 (gennem kanylen).
- k. Ved slutningen af elueringen trækkes kanylen først ud af vakuumhætteglasset for at etablere atmosfærisk tryk i hætteglas 1, derefter kobles hætteglas 1 fra generatoren ved at fjerne kanylen fra gummimembranen. Fjern til slut det 0,2 µm sterile ventilationsfilter og flyt hætteglasset til hullet i tørbadet ved 95°C ved anvendelse af en tang. Lad hætteglasset stå ved 95°C i mindst 7 minutter (må ikke overstige 10 minutters opvarmning) uden at ryste det eller omrøre.
- l. Efter 7 minutter fjernes hætteglasset fra tørbadet og placeres i en passende mærket blyafskærmning. Lad hætteglasset køle af ved stuetemperatur i ca. 10 minutter.
- m. Mål radioaktiviteten i hætteglasset ved brug af et egnet kalibreringssystem og registrer resultatet. Notér aktiviteten, kalibreringstidspunktet, batchnummeret og udløbstidspunktet på mærkaten, der følger med sættet, og som skal sættes på blyafskærmningen efter den radioaktive mærkning.
- n. Udfør kvalitetskontrol i overensstemmelse med de anbefalede metoder for at kontrollere overensstemmelse med specifikationerne (se punktet "Kvalitetskontrol").
- o. Injektionsvæsken skal inspiceres visuelt før brug. Kun klare opløsninger uden synlige partikler bør anvendes. Den visuelle inspektion skal udføres under en beskyttelsesafskærmning for at undgå radioaktiv stråling.
- p. Opbevar hætteglasset med gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-injektionsvæsken ved temperaturer under 25°C, indtil det skal bruges. På tidspunktet for administration skal lægemidlet trækkes op under aseptiske forhold, og gældende standarder for strålingsbeskyttelse skal følges. Patientens dosis skal måles ved hjælp af et egnet radioaktivitetskalibreringssystem umiddelbart før administration til patienten. Data om administrationen af lægemidlet skal også registreres.



En skematisk oversigt over proceduren til radioaktiv mærkning er vist i Figur 2.

**Figur 2: Procedure til radioaktiv mærkning ved brug af Galli Ad generator**



Gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotide-injektionsvæske er stabil i op til 4 timer efter fremstillingen. Derfor kan den radioaktivt mærkede injektionsvæske anvendes inden for 4 timer efter fremstilling i overensstemmelse med den radioaktivitet, der kræves til administrationen.

Radioaktivt affald skal bortskaffes i overensstemmelse med relevante nationale regler.

Efter radioaktiv mærkning med det korrekte volumen reaktionsbuffer og generator-eluat må yderligere fortynding med et hvilket som helst fortyndingsmiddel ikke finde sted.

### Kvalitetskontrol

**Tabel 2: Specifikationer for gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotide**

Test	Godkendelseskriterier	Metode
Udseende	Klar opløsning uden synlige partikler	Visuel inspektion
pH	3,2-3,8	pH-indikator-strips
Mærkningseffektivitet kolloide gallium-68-specier	≤ 3 %	Tyndtlagskromatografi (ITLC1, se yderligere oplysninger nedenfor)
Mærkningseffektivitet % frit gallium-68	≤ 2 %	Tyndtlagskromatografi (ITLC2, se yderligere oplysninger nedenfor)

Kvalitetskontrollen skal udføres under en beskyttelsesafskærmning for at undgå radioaktiv stråling.

Anbefalet metode til bestemmelse af mærkningseffektiviteten af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid:

### ITLC1:

#### Materiale

- Glasfiber ITLC-papir (fx Agilent ITLC SGI001) udsåret i strimler på 1 cm x 12 cm
- Mobil fase: 77 g/l opløsning af ammoniumacetat i vand/methanol 50:50 V/V
- Elueringsbeholder
- Radiometrisk ITLC-scanner

#### Analyse af prøve

- a. TLC-elueringsbeholderen klargøres ved at påfylde den mobile fase til en dybde på 3 til 4 mm. Tildæk beholderen og lad det ækvilibrere.
- b. Sæt en dråbe gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid på en blyantstreg 1 cm fra bunden af ITLC-strimlen.
- c. Anbring ITLC-strimlen i elueringsbeholderen og lad det eluere til en afstand på 9 cm fra applikationsstedet.
- d. Scan ITLC-strimlen med en radiometrisk ITLC-scanner
- e. Retentionsfaktor ( $R_f$ )-specifikationerne er følgende:  
Ikke-kompleksbundet gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) = 0 til 0,1  
Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid = 0,8 til 1

Mærkningseffektiviteten beregnes ved at integrere toppunktet med  $R_f = 0$  til 0,1, der skal være  $\leq 3\%$ .

### ITLC2:

#### Materiale

- Glasfiber ITLC-papir (fx Agilent ITLC SGI001) udsåret i strimler på 1 cm x 12 cm
- Mobil fase: natriumcitrat 0,1 M (pH 5) i vand
- Elueringsbeholder
- Radiometrisk ITLC-scanner

#### Analyse af prøve

- a. TLC-elueringsbeholderen klargøres ved at påfylde den mobile fase til en dybde på 3 til 4 mm. Tildæk beholderen og lad det ækvilibrere.
- b. Sæt en dråbe af gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid på en blyantstreg 1 cm fra bunden af ITLC-strimlen.
- c. Anbring ITLC-strimlen i elueringsbeholderen og lad det eluere til en afstand på 9 cm fra applikationsstedet.
- d. Scan ITLC-strimlen med en radiometrisk ITLC-scanner  
Retentionsfaktor ( $R_f$ )-specifikationerne er følgende:  
Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid = 0,1 to 0,2  
Frit gallium-68 = 0,9 til 1

Mærkningseffektiviteten beregnes ved at integrere toppunktet med  $R_f = 0,9$  til 1,0, der skal være  $\leq 2\%$ .

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

### **YDRE PAKNING**

#### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

SomaKit TOC 40 mikrogram radiofarmaceutisk præparationsæt  
edotreotid

#### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med pulver indeholder 40 mikrogram edotreotid.

#### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

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

Buffer: myresyre, natriumhydroxid (E524), vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

#### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Radiofarmaceutisk præparationsæt

Hver pakning indeholder:

- 1 hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning
- 1 hætteglas med reaktionsbuffer

#### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Skal radioaktivt mærkes med reaktionsbufferen og en opløsning af gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) i HCl leveret af en germanium ( $^{68}\text{Ge}$ )-/gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-generator.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse efter radioaktiv mærkning.

Kun til engangsbrug.

#### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Lægemiddel, som er radioaktivt efter radioaktiv mærkning.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 4 timer efter radioaktiv mærkning.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Skal opbevares ved temperaturer under 25°C efter radioaktiv mærkning.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Radioaktivt affald skal bortskaffes i overensstemmelse med relevante nationale regler.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1141/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATIONSKODE – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.



**18. ENTYDIG IDENTIFIKATIONSKODE – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS MED PULVER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

SomaKit TOC 40 mikrogram pulver til injektionsvæske, opløsning  
edotreotid  
i.v. brug efter radioaktiv mærkning

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

40 mikrogram

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS MED BUFFER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

SomaKit TOC  
Reaktionsbuffer

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

1 ml

**6. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET, DER SKAL SÆTTES PÅ BLYAFSKÆRMNINGEN EFTER RADIOAKTIV MÆRKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

SomaKit TOC 40 mikrogram injektionsvæske, opløsning  
Gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid  
Intravenøs anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

Skal anvendes inden for 4 timer efter radioaktiv mærkning.

EXP: \_\_\_\_\_ Tid/Dato

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

Samlet aktivitet: \_\_\_\_\_ MBq  
Samlet volumen: \_\_\_\_\_ ml  
Kalibreringstidspunkt: \_\_\_\_\_ Tid/Dato

**6. ANDET**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### SomaKit TOC 40 mikrogram radiofarmaceutisk præparationsæt edotreotid

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg den nuklearmedicinske læge, der har tilsyn med undersøgelsen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får SomaKit TOC
3. Sådan får du SomaKit TOC
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Denne medicin er et radioaktivt lægemiddel, der udelukkende bruges diagnostisk. Det indeholder det aktive stof edotreotid. Før det kan anvendes, skal pulveret i hætteglasset blandes med en radioaktiv substans, som hedder gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-chlorid, for at fremstille gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid (dette kaldes radioaktiv mærkning).

Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid indeholder en lille mængde radioaktivitet. Efter injektion i en vene kan det gøre dele af kroppen synlige for læger under en billeddannelsesprocedure (skanning), der kaldes positron-emissions-tomografi (PET). Ved denne skanning tages der billeder af dine organer som en hjælp til at lokalisere unormale celler eller tumorer, hvilket giver værdifulde oplysninger om din sygdom.

Når du får SomaKit TOC, bliver du udsat for små mængder radioaktivitet. Din læge og den nuklearmedicinske læge har vurderet, at den kliniske gavn af undersøgelsen med det radioaktive lægemiddel er større end strålingsrisikoen forbundet dermed.

## 2. Det skal du vide, før du får SomaKit TOC

### Du må ikke få SomaKit TOC

- hvis du er allergisk over for edotreotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med den nuklearmedicinske læge, før du får SomaKit TOC:

- hvis du oplevede nogen som helst tegn på en allergisk reaktion (anført i punkt 4), efter du sidst fik SomaKit TOC;
- hvis du har problemer med dine nyrer eller din lever (nyre- eller leversygdomme);
- hvis du er under 18 år;
- hvis du har tegn på dehydrering (væskemangel) før eller efter undersøgelsen;
- hvis du har andre helbredsproblemer, såsom højt niveau af kortisol i kroppen (Cushings syndrom), betændelseslignende tilstande (inflammation), sygdom i skjoldbruskkirtlen, andre typer af tumorer (i hypofyse, lunger, hjerne, bryst, immunsystem, skjoldbruskkirtel, binyrer eller andet) eller sygdom i milten (herunder tidligere traume eller operation som involverer milten). Sådanne tilstande kan være synlige og påvirke tolkningen af billederne. Din læge kan derfor udføre yderligere scanninger og test for at bekræfte fundene på gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-billeddiagnostik;
- hvis du for nylig er blevet vaccineret. Forstørrede lymfeknuder som resultat af vaccination kan blive synlige under gallium (<sup>68</sup>Ga)-edotreotid-billeddiagnostik;
- hvis du har taget andre lægemidler, såsom somatostatin-analoger og glukokortikoider, som kan interagere med SomaKit TOC;
- hvis du er gravid eller tror, at du måske er gravid;
- hvis du ammer.

Den nuklearmedicinske læge vil oplyse dig om, hvorvidt du skal tage andre særlige forholdsregler før eller efter, at du har fået SomaKit TOC.

### Før du får SomaKit TOC

Du skal drikke rigeligt med vand før starten af undersøgelsen for at lade vandet så ofte som muligt i løbet af de første timer efter skanningen for at sikre, at SomaKit TOC udskilles så hurtigt som muligt fra din krop.

### Børn og unge

Denne medicin anbefales ikke til patienter under 18 år, da dens sikkerhed og virkning ikke er blevet fastslået hos denne patientgruppe.

### Brug af anden medicin sammen med SomaKit TOC

Fortæl den nuklearmedicinske læge hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, herunder somatostatin-analoger eller glukokortikoider (også kaldet kortikosteroider), da de kan forstyrre tolkningen af billederne. Hvis du tager somatostatin-analoger, kan du blive bedt om at stoppe behandlingen i en kort periode.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge den nuklearmedicinske læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Du skal fortælle den nuklearmedicinske læge, før du får SomaKit TOC, hvis der er en mulighed for, at du måske er gravid, hvis du har sprunget en menstruation over, eller hvis du ammer.

Hvis du er i tvivl, er det vigtigt, at du rådfører dig med den nuklearmedicinske læge, som har tilsyn med undersøgelsen.

Der foreligger ingen oplysninger om sikkerheden og virkningen ved at få denne medicin under graviditet. Undersøgelsen må kun udføres hos gravide, hvis den forventede fordel langt overstiger risikoen for moderen og fosteret.

Hvis du ammer, vil den nuklearmedicinske læge enten udsætte undersøgelsen, indtil du ikke længere ammer, eller bede dig om at stoppe med at amme og kassere din udmalkede mælk, indtil der ikke længere er nogen radioaktivitet i din krop (12 timer efter, du har fået SomaKit TOC). Spørg den nuklearmedicinske læge om, hvornår du kan begynde at amme igen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det anses for usandsynligt, at SomaKit TOC vil påvirke din evne til at køre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **SomaKit TOC indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre en 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan får du SomaKit TOC**

Der gælder strenge lovbestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. SomaKit TOC vil kun blive anvendt i særlige, kontrollerede lokaler. Dette lægemiddel må kun håndteres og gives til dig af personale, der er oplært i og kvalificerede til at anvende det på en sikker måde. Disse personer vil drage særlig omsorg for, at dette lægemiddel anvendes på en sikker måde og vil orientere dig om, hvad de foretager sig.

Den nuklearmedicinske læge, der har tilsyn med undersøgelsen, vil fastsætte den mængde SomaKit TOC, der skal anvendes i dit tilfælde. Det vil være den mindste mængde, der er nødvendig for, at undersøgelsen kan give de nødvendige oplysninger.

Den dosis, der normalt anbefales til voksne, er mellem 100 og 200 MBq (megabecquerel – måleenheden for radioaktivitet).

### **Administration af SomaKit TOC og gennemførelse af undersøgelsen**

Efter radioaktiv mærkning bliver SomaKit TOC administreret ved intravenøs injektion.

En enkel injektion er tilstrækkelig til at udføre den test, som din læge har brug for.

Når du har fået injektionen, vil du blive tilbudt noget at drikke, og du vil blive bedt om at lade vandet umiddelbart før skanningen.

### **Undersøgelsens varighed**

Den nuklearmedicinske læge vil oplyse dig om, hvor længe undersøgelsen normalt varer.

### **Efter du har fået SomaKit TOC, bør du:**

- undgå tæt kontakt med små børn og gravide kvinder i 12 timer efter injektionen
- lade vandet hyppigt for at udskille lægemidlet fra din krop.

Den nuklearmedicinske læge vil oplyse dig om, hvorvidt du skal tage nogen særlige forholdsregler efter, at du har fået denne medicin. Kontakt den nuklearmedicinske læge, hvis du har spørgsmål.

### **Hvis du har fået for meget SomaKit TOC**

Det er ikke sandsynligt, at du vil få en overdosis, da du får en enkel dosis under kontrol af den nuklearmedicinske læge, der har tilsyn med undersøgelsen. Skulle du alligevel få en overdosis, vil du få den nødvendige behandling. At drikke og tømme blæren hyppigt vil hjælpe med at udskille det radioaktive stof hurtigere fra kroppen.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af SomaKit TOC, skal du spørge den nuklearmedicinske læge, der har tilsyn med undersøgelsen.



## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Selv om der ikke er rapporteret nogen bivirkninger, er der en mulig risiko for allergiske reaktioner (overfølsomhed) i forbindelse med SomaKit TOC. Symptomerne kan omfatte: hedeture, hudrødme, hævelse, kløe, kvalme og åndedrætsbesvær. I tilfælde af en allergisk reaktion vil sundhedspersonalet give dig den rette behandling.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data):

- Svien omkring injektionsstedet

Milten er et organ, der sidder i maveregionen. Nogle mennesker er født med en ekstra milt (en bimilt). Ekstra miltvæv kan også findes i maveregionen efter operation eller skade på milten (dette er kendt som splenose). Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid kan gøre en bimilt eller splenose synlig under medicinsk billeddiagnostik. Der har været indrapporteringer, hvor dette er blevet forvekslet med en tumor. Din læge kan derfor udføre yderligere scanninger og test for at bekræfte fundene på gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotid-billeddiagnostik (se afsnit 2).

Dette radioaktive lægemiddel vil afgive små mængder ioniserende stråling forbundet med den mindst mulige risiko for kræft og arvelige defekter.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever nogen bivirkninger, bør du tale med den nuklearmedicinske læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V\\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Du skal ikke selv opbevare dette lægemiddel. Opbevaring af lægemidlet sker under ansvar af specialuddannet personale i særlige lokaler. Opbevaring af radioaktive lægemidler skal overholde national lovgivning om radioaktive materialer.

Oplysningerne nedenfor er kun beregnet til det specialuddannede personale.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

SomaKit TOC må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er anført på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C til 8°C).

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Efter radioaktiv mærkning skal SomaKit TOC anvendes inden for 4 timer. Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C efter radioaktiv mærkning.

SomaKit TOC må ikke anvendes, hvis der er synlige tegn på nedbrydning.

Smid ikke medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Vent, indtil radioaktiviteten er faldet til et passende niveau, før radioaktive produkter bortskaffes. Disse foranstaltninger er med til at beskytte miljøet.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### SomaKit TOC indeholder følgende:

- Aktivt stof: edotreotid Hvert hætteglas med pulver til injektionsvæske, opløsning indeholder 40 mikrogram edotreotid.
- Øvrige indholdsstoffer: 1,10-phenanthroline, gentisinsyre, mannitol, myresyre, natriumhydroxid, vand til injektionsvæsker.

Efter radioaktiv mærkning indeholder injektionsvæsken også saltsyre.

### Udseende og pakningsstørrelse

SomaKit TOC er et radiofarmaceutisk præparationssæt indeholdende:

- Et hætteglas af glas med sort flip-off hætte indeholdende et hvidt pulver.
- Et hætteglas af cyklisk olefin-polymer med gul flip-off hætte indeholdende en klar og farveløs opløsning.

Den radioaktive substans er ikke en del af sættet og skal tilsættes under de forberedende trin forud for injektion.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **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**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +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**

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 22920 63900  
ή  
Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

## **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

---

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Det fuldstændige produktresumé for SomaKit TOC er indlagt separat i lægemidlets pakning, så læger og sundhedspersonale kan få supplerende videnskabelige og praktiske oplysninger om administration og anvendelse af dette radioaktive lægemiddel.

Se produktresumét.