

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Ve Zlíně dne 11. 9. 2019

Podnět ke stanovení úhrady a zařazení nové položky do seznamu Individuálně připravovaných léčivých přípravků (dále jen „IPLP“)

Společnost M.G.P. spol. s r.o., se sídlem Kvítková 1575, 760 01 Zlín, IČ 42340586 (dále jen „MGP“) předkládá v souladu s § 15, odst. 5 zákona č. 48/1998 Sb. o veřejném zdravotním pojištění v platném znění následující podněty:

- 1) Podnět s žádostí o stanovení úhrady individuálně připravovaného radiofarmaka ^{68}Ga edotreotid inj. (pozn. mezinárodní nechráněný název (INN) gallium (^{68}Ga) edotreotide), a zařazení nového kódu do seznamu individuálně připravovaných léčivých přípravků (IPLP), podskupiny 13 individuálně připravovaná radiofarmaka, opatřením obecné povahy pro nové, centralizovanou procedurou registrované, radiofarmakum vedené pod názvem SomaKit TOC (viz příloha č. 1 a 1a). Účinná látka ^{68}Ga edotreotid je uvedena dle názvosloví Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „SÚKL“).

Dle Souhrnu údajů o přípravku (dále jen „SmPC“) (viz příloha č. 2) se jedná o přípravek v balení obsahujícím jednu lahvičku s práškem o obsahu 40 mikrogramů edotreotidu a lahvičku s reakčním pufrem. Přípravek je určený jako kit, který je nezbytné před použitím označit radionuklidem (dále jen „RN“) pomocí roztoku chloridu gallitého- (^{68}Ga).

Balení je určeno pro použití u jednoho pacienta. Doporučená aktivita pro dospělé s tělesnou hmotností 70 kg je 100 až 200 MBq a aplikuje se pomalou intravenózní injekcí.

Uvedená účinná látka, tj. edotreotid označený RN, nebyla doposud v ČR užívána a jedná se o zcela nové, vysoce specifické individuálně připravované, radiofarmakum ^{68}Ga edotreotid inj., určené k diagnostice nádorů se zvýšenou expresí receptorů somatostatinu (SSTRs), ke kterým má vysokou afinitu.

- 2) Podnět s žádostí o stanovení úhrady pro eluát získaný z radionuklidového generátoru GalliaPharm. Radionuklidový generátor je využíván jako systém sloužící k eluci roztoku chloridu ^{68}Ga -gallitého pro radioaktivní značení dle Evropského lékopisu a byl Rozhodnutím SÚKL, sp.zn. sukls75979/2017 ze dne 6. 9. 2017, na základě postupu vzájemného uznávání vedeného pod č. DK/H/2294/001/E/001 registrován pod registračním číslem 88/117/17-C (viz příloha č. 3 a 3a). Radionuklidový generátor, resp. eluát roztoku chloridu ^{68}Ga -gallitého, je nezbytný pro označení neaktivního radiofarmaka SomaKit TOC před aplikací, resp. vlastním diagnostickým vyšetřením. Eluát roztoku chloridu ^{68}Ga -gallitého nelze používat samostatně, tj. není určen k přímému použití u pacientů, a je určen pouze ke značení.

Generátor je dodáván samostatně, jeho doba použitelnosti je 12 měsíců od data kalibrace. Eluát získaný z generátoru se dle SmPC (viz příloha č. 4) používá ihned po eluci a slouží k *in vitro* radioaktivnímu značení specifických nosných molekul, které byly speciálně vyvinuty a schváleny ke značení tímto RN, a to k vyšetření pomocí pozitronové emisní tomografie (dále jen „PET“). Poločas přeměny pro ^{68}Ga je 67,71 minut.

Roztok chloridu ^{68}Ga -gallitého nebyl doposud v ČR užíván v rutinní klinické praxi a jedná se o zcela nový typ RN učeného pouze ke značení.

Společnost MGP dále v příloze č. 6a a č. 6b předkládá Čestné prohlášení, ve kterém potvrzuje cenové podklady a prohlašuje, že je jedinou osobou oprávněnou k prodeji tohoto léčiva v ČR.

Z tohoto důvodu je bod 2 zařazen jako související podnět vztahující se přímo k bodu 1 a navržený pomocný kód RN, který je označen v tomto podnětu pracovním kódem 000210X, je nezbytné považovat jako přípravek „ke značení“ (obdoba viz kód 0002003 ^{51}Cr Chroman sodný, 0002041 ^{111}In Indium oxinát).

Charakteristika přípravku

Uvedené radiofarmakum, jehož účinnou složkou je ^{68}Ga edotreotid, bylo 30. 10. 2016 schváleno a registrováno jako diagnostická látka pro použití při PET diagnostice u dospělých pacientů, při podezření na tzv. dobře diferencované gastro-entero-pankreatické neuroendokrinní tumory (GEP-NET). Na základě hodnotící zprávy (dále jen „EPAR“) (příloha č. 5) byl přípravek SomaKit TOC zaregistrován centralizovanou procedurou pod označením EU/1/16/1141/001 (příloha č. 1), jako radiofarmakum pro diagnostiku a účinná látka je zařazena pod ATC V09IX09. SÚKL zařadil uvedené radiofarmakum v roce 2017 do databáze registrovaných léčivých přípravků v České republice pod komerčním názvem SomaKit TOC a kódem SÚKL 0219224 (viz příloha č. 1a).

Přípravek SomaKit TOC se po označení RN ^{68}Ga používá k zobrazení technikou PET a upřesnění následné léčby průkazem zvýšené exprese SSTRs u GEP-NET. Uvedená diagnostika se především uplatňuje v lokalizaci a charakterizaci buněk nesoucích SSTRs. V případě, že tyto receptory nejsou v buňkách ve zvýšené míře přítomny, nejsou na PET vizualizovány, což může ovlivnit následnou volbu terapeutické strategie. Přípravek, neaktivní kit, musí být před použitím radioaktivně označen samostatnou látkou, která vyzařuje malé množství záření. K označení se používá chlorid gallitý (^{68}Ga), který se získává elucí radionuklidového generátoru. Dle souhrnné zprávy EMA/624039/2016 je tento přípravek označen jako „léčivý přípravek pro vzácná onemocnění“, a to z důvodů velmi nízkého počtu pacientů s GEP-NET. Z epidemiologických údajů (viz příloha č. 5, str. 9 – EPAR), které byly zjišťovány v osmi evropských zemích, byl výskyt GEP-NET nádorů odhadnut na 2,5/100 000 obyvatel, max. 3,5/100 000 obyvatel. Pro Českou republiku lze na základě uvedených odhadů předpokládat incidenci u cca 300 pacientů ročně s postupným nárůstem na cca 500 pacientů ročně. Údaje o přežití pacientů s GEP-NET jsou dle Taal a Visser (Taal 2004) v závislosti na rozsahu choroby 5 let u 93 % pacientů v případě lokálního onemocnění, u 74 % v případě regionálního onemocnění a 19 % u metastatického onemocnění. Zpřesněním lokalizační diagnostiky GEP-NET u pacientů se vzdálenými metastázami se prodlužuje přežití včasnou a cílenou léčbou na 6 až 8 let. Dále se ve zprávě uvádí, že je podání dobře tolerováno a nebyla zaznamenána žádná bezpečnostní rizika v souvislosti s aplikací radiofarmaka.

Dle platného SmPC je roztok edotreotidu značeného galliem- (^{68}Ga) indikován k zobrazení nadměrné exprese somatostatinových receptorů pomocí PET u dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními, dobře diferencovanými GEP-NET, k lokalizaci primárních nádorů a jejich metastáz.

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům na pracovištích vybavených technikou pro PET, PET/CT, PET/MRI.

Přesná lokalizační diagnostika je rozhodující pro určení stádia a prognózy onemocnění. Neméně důležitá je charakterizace nádorových ložisek a odpověď na otázku, zda jsou ve zvýšené míře přítomny SSTRs, což má dopad na volbu léčby, jak již bylo výše zmíněno.

Pro lokalizaci GEP-NET lze využít řadu zobrazovacích metod, např. ultrazvuk, počítačovou tomografii (CT), magnetickou rezonanci (MRI) avšak všechny uvedené metody umožňují s různou diagnostickou přesností pouze lokalizaci nádorových lézí. V současné době je k molekulárnímu zobrazování u většiny pacientů s dobře diferencovaným GEP-NET používáno radiofarmakum **Indium-(¹¹¹In) pentetreotid (komerční název OctreoScan)**, které se také specificky váže na SSTRs. OctreoScan je indikován pro diagnostiku, sledování a upřesnění lokalizace GEP-NET a karcinoidů s přítomností somatostatinových receptorů. Tumory bez somatostatinových receptorů se nezobrazují. OctreoScan je důležitou součástí diagnostických vyšetření u pacientů s GEP-NET. Diagnostická citlivost však závisí na stavu nádoru, jeho typu, receptorech. U části pacientů s GEP-NET a karcinoidy neumožňuje nízká hustota receptorů zobrazování přípravkem OctreoScan. Obzvláště asi u 50 % pacientů s inzulinomem není možné tumor tímto radiofarmakem zobrazit (Johnbecket et al 2014, Toumpanakis et al. 2014, EPAR). Za výhodu OctreoScanu lze považovat možnost celotělového skenování, které také umožňuje detekci metastáz mimo oblast břicha. Kromě anatomických informací lze posoudit i funkční informace o úrovni exprese SSTRs a může tak pomoci k výběru vhodných kandidátů s pokročilým onemocněním pro terapii, založenou na somatostatinové bázi. V případě OctreoScanu, který byl použit jako komparátor pro hodnocení ⁶⁸Ga edotreotidu existují omezení, která zahrnují:

- nutnost plánování objednání a dodávky radiofarmaka s dostatečným předstihem,
- sníženou citlivost pro detekci menších lézí,
- delší dobu nutnou mezi aplikací a obrazovým snímáním. Obvykle 2–3 dny – nutnost opakovaných návštěv oddělení,
- limitovaná senzitivita pro léze s nízkou hustotou SSTRs,
- možné ovlivnění diagnostické přesnosti předchozí léčbou analogy somatostatinu,
- nespecifickou akumulaci v orgánech s fyziologicky vysokou expresí SSTRs (např. v játrech),
- vyšší radiační zátěž.

Další nevýhodou jsou i další zdroje možné falešné positivity, např. autoimunitní choroby, granulomy, bakteriální infekce, ale i lymfomy, melanomy, sarkomy apod.

Radiofarmakum Tektrotyd je v ČR registrováno pro diagnostiku GEP-NET, avšak nebylo ve zprávě EPAR zvoleno jako komparátor. Pro toto radiofarmakum existují omezení, která zahrnují:

- sníženou citlivost pro detekci v menších lézích,
- limitovaná senzitivita pro léze s nízkou hustotou SSTRs,
- nespecifickou akumulaci v orgánech s fyziologicky vysokou expresí SSTRs (např. v játrech),
- ovlivnění zobrazení v souvislosti s použitím RN ^{99m}Tc- nedokonalá vazba na vazebnou molekulu a zkreslení obrazu volného ^{99m}Tc.

Výhodou je naopak dobrá dostupnost ^{99m}Tc pro značení kitu Tektrotyd, prakticky na každém oddělení nukleární medicíny. Stejně jako u OctreoScanu existují zdroje falešné positivity (jiné tumory, subakutní záněty atd.).

PET/CT (pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie) je zobrazovací metoda, jejíž rozšíření v poslední době výrazně narůstá. Mimo převažující radiofarmaka obsahující RN ^{18}F se v současnosti rozvíjí radiofarmaka značená právě RN ^{68}Ga . PET/CT se značenými analogy somatostatinu pomocí Gallia ^{68}Ga má oproti zobrazování metodikou SPECT ^{111}In pentetreotidem (Virgolini et al. 2010) následující výhody:

- izotop galia je vyroben z generátoru a lze jej použít v nemocničním zařízení okamžitě,
- lepší prostorové zobrazení,
- celotělové skenování v krátké době (do 60 minut po aplikaci radiofarmaka),
- fúze s CT popř. s MR (hybridní skener) – umožňuje přesné morfologické i funkční hodnocení,
- vysoká afinita radiofarmaka i při nízké expresi SSTRs.

Souhrnná zpráva EPAR k hodnocení přípravku SomaKit TOC používá jako komparátor OctreoScan (viz příloha č. 5) a uvádí, že (cit.): „*Souhrnně byly studie dostatečné k tomu, aby prokázaly účinnost přípravku SomaKit TOC z hlediska detekce, ačkoliv přesné výsledky se lišily. S ohledem na lokalizaci primárního GEP-NET jedna studie prokázala, že léčivý přípravek měl senzitivitu 45 % ve srovnání s 10% senzitivitou u pacientů, kterým byl podán jiný schválený diagnostický přípravek ^{111}In -pentetreotid, a i další studie potvrdila lepší senzitivitu u přípravku SomaKit TOC. Z výsledků dalších studií vyplývá, že edotreotid značený chloridem gallitým (^{68}Ga) měl senzitivitu 100 %, specifitu 89 % a míru detekce lézí 75 %.*“ (viz tab. č. 4).

^{68}Ga edotreotid je pro označení analogy somatostatinu a pro GEP-NET diagnostiku důležitý z důvodů vyšší senzitivity a specifity v porovnání se scintigrafií pomocí OctreoScanu. Dopad tohoto vyšetření má proto zásadní význam na léčbu pacientů.

EPAR (str. 54) konstatuje, že obrazy PET s použitím ^{68}Ga -edotreotidu vykazují vysoký kontrast lézí již po 30–40 minutách po aplikaci. Hodnoty „signal to noise ratio“ (tedy poměru aktivity lézí oproti pozadí) jsou vyšší než při použití ^{111}In -pentetreotidu. Umožňuje to tak detekci malých lézí, která může mít rozhodující význam v klinické praxi (Kowalevski et al., 2003). Vyšetření je spojeno s nižší radiační zátěží.

Koukouraki, et al. 2006 ve své práci uvádí, že ^{68}Ga -edotreotid má v porovnání se ^{111}In -pentetreotidem významně lepší výsledky v detekci malých nádorů nebo nádorů nesoucích pouze nízkou hustotu SSTRs, nabízí vynikající zobrazovací vlastnosti a velmi vysoké rozlišení. Studie (Gabriel et al. 2007 a Frilling 2010) analyzují senzitivitu a specifitu metod pro zobrazování SSTRs, prokázaly pro ^{68}Ga -edotreotid hodnoty senzitivity 100 % (4/4) a specifity 89 % (8/9). Ve srovnání se SPECT diagnostikou $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC a/nebo ^{111}In pentetreotidem (40 % a 89 %), byly tedy významně přesnější.

Výhodou je i spolehlivost metody pro včasné odhalení kostních metastáz u pacientů s NET, kdy CT a konvenční scintigrafie jsou méně přesné než PET s ^{68}Ga edotreotidem (EPAR str. 57).

1) Cenové podklady

Tab. č. 1 Cena původce

Kód SÚKL	Název	Apl. dávka (v MBq)	ATC	Cena původce (v €)	Kurz €/Kč 1Q 2019	Obchodní přírůžka (v %)	DPH (v %)	Konečná cena distributora (v Kč)	Počet pacientů na bal.
0219224	SOMAKIT TOC	200	V09IX09	1 000	25,682	3	10	29 097,71	1
0221711	GALLIA-PHARM	ke značení	V09X	100 000	25,682	1	10	2 853 270,20	není určen k samostatné diagnostice

Cena výrobce v € byla přepočítána platným průměrným kurzem Kč vydaným Českou národní bankou (dále jen „ČNB“) za 1. čtvrtletí 2019 (viz příloha č. 7), a byla uplatněna uvedená obchodní přírůžka v % a 10 % DPH.

2) Identifikace IPLP

Jedná se o účinnou látku ^{68}Ga edotreotid, která nebyla doposud použita a zařazena do seznamu IPLP, podskupiny 13 radiofarmak, proto v souladu s platnou Metodikou stanovení úhrady individuálně připravovaných radiofarmak SP-CAU-004-W, 9. vydání, zveřejněnou na stránkách SÚKL, dále v souladu s platným seznamem individuálně připravovaných radiofarmak a Opatřením obecné povahy 02-19 zveřejněného dne 17. 5. 2019 pod sp.zn. sukls337966/2018 s účinností k 1. 6. 2019 (dále jen OOP 02-19) navrhujeme do tabulky „Výše úhrady“ (tab. č. 2) zařazení nového kódu s výší úhrady doložené v příloze č. 8 tohoto podnětu:

Tab. č. 2 Návrh výše úhrady

KOD	NAZ	DOP	CESTA	TYP	MJD	UHR (v Kč)	LEG_UHR1	LIM1	OME1	IND1	ATC
0002108	^{68}Ga edotreotid inj.		INJ	13	vyš	228,16	S	D	NM	P	V09IX09

Vzhledem k tomu, že Galliový generátor bude využíván v budoucnu i pro značení dalších PET radiofarmak, navrhujeme v pokladech zařadit z důvodů optimálního stanovení úhrady pomocný, skrytý kód (000210X), který však není součástí zveřejněného seznamu hrazených radiofarmak. Náklady na pořízení generátoru a přípravu eluátu pro značení jsou vždy součástí úhrady DJ vlastního radiofarmaka.

3) Podklady k návrhu stanovení úhrady

Uvedené podklady jsou zpracovány v příloze č. 8 vycházející ze základních údajů publikovaných SÚKL v příloze č. 1 OOP 02-19.

Základní údaje k navrženému pomocnému kódu (000210X) pro roztok chloridu ^{68}Ga -gallitého pro radioaktivní značení:

- Počet vyšetření (pacientů) provedených z elucí generátoru – 300
- Doba radioaktivní přeměny – 67,71 minut
- Průměrná aplikační dávka – řídí se dle doporučení značeného neaktivního kitu
- MJ = 1 MBq
- Náklady na přípravu a zpracování eluátu k užití do aplikační formy se řídí zařazením uvedeného radiofarmaka do skupiny 1, radiofarmaka generátorová.

K eluci je nezbytné užít speciální vaky s obsahem superčisté kyseliny chlorovodíkové (HCl) dodávané společností Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH. Cena je garantována ve výši 165 €/1 balení o objemu 250 ml (viz příloha č. 6b). V přepočtu průměrným kurzem ČNB za 1. čtvrtletí 2019 (25,682 Kč/€) a 21 % DPH se jedná o náklad na HCl 5 127,41 Kč. V příloze č. 8 v přehledu použitých materiálů je doplněna položka č. 41 HCl pro eluci ^{68}Ga generátoru. Cena za 1 ml je uvedena v tab. č. 3.

Tab. č. 3 Náklady na HCL k jedné eluci ^{68}Ga generátoru – pol. 41

Cena 1 vaku v Kč	250 ml	5 127,41
Cena za 1 ml		20,51

Eluát je určen k označení kitu. Vzhledem k použití pro radiofarmaka určená pro pozitronovou emisní tomografii, navrhujeme stejné podmínky jako u ostatní PET radiofarmak, tj.:

- Koeficient využitelnosti balení = 0,8.
- Koeficient na rychlou přeměnu = 0,55. Pozn. dle SmPC – viz příloha č. 4 – je koeficient 0,55 uveden jako průměr z doby expirace generátoru. Hodnota 0,55 je doložena i v Revizní zprávě SÚKL za rok 2015, sp.zn. sukls226172/2016 (dále jen „Revizní zpráva“) pro PET radiofarmaka.
- Náklady na zpracování RN pro použití ke značení zahrnují:
 - přímé materiálové náklady (PMN) nezbytné ke zpracování RN,
 - časovou náročnost pracovníků,
 - náklady na přístrojové využití pro PET diagnostiku,
 - režijní náklady spojené s přípravou RN.

Základní údaje k navrženému kódu IPLP 0002108 pro ^{68}Ga edotreotid inj.:

- Počet vyšetření (pacientů) provedených z balení – 1
- Doba radioaktivní přeměny – 67,71 minut
- Průměrná aplikační dávka dle SmPC – 200 MBq
- MJ (DJ) = 1 MBq
- Navržené radiofarmakum je možné použít jako zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP) k výkonům:
 - 47351 Pozitronová emisní tomografie (PET) trupu,
 - 47353 Pozitronová emisní tomografie (PET) limitované oblasti,
 - 47355 Hybridní výpočetní a pozitronová emisní tomografie (PET/CT),
 - 47357 Hybridní vyšetření magnetickou rezonancí a pozitronovou emisní tomografií (PET/MRI).
- Náklady na zpracování radiofarmaka do aplikační formy:
Vzhledem k tomu, že jedno balení je určeno pro jednoho pacienta navrhujeme:
 - Výpočet úhrady je navržen pro Skupinu 2: značené kity (dle platné Metodiky), pro 1 pacienta. Koeficient využitelnosti balení = 1,25.

Do celkové úhrady za 1 MBq radiofarmaka ^{68}Ga edotreotid inj. je nezbytné mimo nákladů na přípravu vlastního kitu připočítat i nezbytné náklady spojené s přípravou eluátu (RN), tj. náklady na přístrojové vybavení, práci radiofarmaceutického pracoviště včetně režie. Cena za 1 MBq značícího RN je dle platného vzorce uvedeném v Metodice zahrnuta do výpočtu ceny za 1 MBq ^{68}Ga edotreotidu inj. Konečná úhrada stanovená a uvedená dle přílohy č. 8) zahrnuje:

- Náklady na zpracování vlastního radiofarmaka (Kalkulovaná cena RAF), kde je zohledněna při výpočtu konečná úhrada za 1 MBq značícího RN připraveného z generátoru (viz v příloze č. 8 složka Farmac/list uhrada),
- Úhradu za časové využití přístrojového vybavení pro přípravu 1 MBq radiofarmaka (Vybavení v Kč),
- Úhradu za čas nezbytný pro práci radiofarmaceuta při přípravě 1 MBq vlastního radiofarmaka (Čas RAF v Kč),
- Úhradu za režijní náklady spojené s přípravou 1 MBq vlastního radiofarmaka (Režie v Kč).

4) Porovnání s podobnými diagnostickými přípravky/postupy

V současné době jsou v ČR k diagnostice NET k dispozici radiofarmaka vedená pod kódy IPLP:

- 0002077 ¹¹¹In-pentetreotid inj., (komerční název Octreocan),
- 0002100 ^{99m}Tc-HYNIC-TOC inj., (komerční název Tektrotyd).

Charakteristika diagnostického vyšetření těmito přípravky, její výhody a nevýhody jsou popsány výše. Jedná se o přípravky určené k vyšetření pomocí SPECT kamer a citlivost a specifita je dle provedených studií nižší než u nově navrhované diagnostiky.

0002087 ¹⁸F FDG inj. V případě radiofarmaka ¹⁸F FDG inj. se jedná o PET radiofarmakum, které není primárně určeno ke specifické diagnostice dobře diferencovaných GET-NET, které nebývají FDG-avidní. Má zde pouze doplňující význam (k detekci dediferenciace).

Beneficial effects (viz str. 95 EPAR) studie zaměřené na sledování pacienta podle senzitivity a specifity (Gabriel et al. 2007 doplněná 2010). EPAR zmiňuje i použití PET radiofarmaka ¹⁸F FDG inj., které hodnotí jako vhodné pro základní diagnostiku, která ale není specificky zaměřená. ¹⁸F FDG inj. proto není uvedeno v porovnání v tab. č. 4.

Z tabulky č. 4 je zřejmé, že diagnostika radiofarmakem ⁶⁸Ga edotreotid inj. vykazuje téměř dvojnásobě vyšší hodnotu senzitivity a v detekci lézí je hodnota trojnásobná. Tyto výsledky ukazují na vysokou kvalitu zobrazení a přínos pro posouzení dalšího postupu v terapii.

Tab. č. 4 Porovnání specifity a senzitivity přípravků určených k podobné diagnostice

Kód IPLP	Název IPLP	Senzitivita (v %)	Specifita (v %)	Detekce lézí (v %)	Umístění prim. nádoru (v %)	Radiační zátěž (v mSv)
0002077	¹¹¹ In-pentetreotid inj.	40	89	25	10	12
0002099	^{99m} Tc-HYNIC-TOC inj.	40	89	25	10	2,5
0002108	⁶⁸ Ga edotreotid inj.	100	89	75	45	2,5

Důležitým ukazatelem je i hodnocení nákladů na vyšetření jednotlivými obdobnými přípravky (viz tab. č. 5). Hodnoty týkající se „aplikované dávky v MBq“ a „úhrady v Kč“ za 1 MBq aplikovaného radiofarmaka byly převzaty z OOP 02-19. Úhrada v Kč za 1 vyšetření je

stanoveno jako součin MBq aplikované dávky a korunové hodnoty za 1 MBq radiofarmaka. Ve sloupci „Typ vyšetření“ je uveden způsob prováděné diagnostiky, resp. využití typu kamer pro zobrazení.

Tab. č. 5 Porovnání nákladů na podobnou diagnostiku

Kód IPLP	Název IPLP	Aplikovaná dávka (v MBq)	Úhrada (v Kč)		Typ vyšetření
			1 MBq	1 vyš.	
0002077	¹¹¹ In-pentetreotid inj.	200*)	241,85	48 370,00	SPECT
0002099	^{99m} Tc-HYNIC-TOC inj.	740	19,43	14 378,20	SPECT
0002108 návrh	⁶⁸ Ga edotreotid inj.	200	228,16	45 632,00	PET
0002087	^{18F} FDG inj.	400*)	34,12	13 648,00	PET - nespecifické

*) Objem průměrné aplikované dávky je vzat z přílohy č. 3 Revizní zprávy.

Tabulka č. 6 porovnává výsledky vzájemně porovnávaných přípravků, tj. ⁶⁸Ga edotreotidu inj. a komparátoru ¹¹¹In pentetreotidu. Ukazatelem jsou náklady na jednotlivá radiofarmaka, náklady na výkony, ke kterým lze radiofarmaka použít, aktuální dostupnost vyšetření a kvalitu zobrazení. Vzhledem k tomu, že radiofarmaka ^{99m}Tc-HYNIC-TOC inj. kód IPLP 0002099 a ^{18F} FDG inj. kód 0002087, která jsou uváděna v tabulce č. 5 nebyla volena při klinickém hodnocení jako komparátory k posouzení účinnosti a představují přípravky s nižší specificitou, nejsou v tabulce č. 6 uvedeny.

Průměrná aplikovaná dávka 200 MBq u individuálně připravovaného radiofarmaka ¹¹¹In pentetreotidu inj. byla odvozena z přílohy č. 3 (str. 19) Revizní zprávy, kde byla na základě spotřeby a dodávek radiofarmak (RF) vypočtena průměrná aplikovaná dávka 194 MBq.

Aplikovaná dávka u ⁶⁸Ga edotreotidu inj. vyplývá z platného SmPC. Hodnota bodu byla uplatněna dle přílohy č. 3 vyhlášky č. 201/2018 Sb. *Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2019.*

Z tabulky č. 6 je patrné, že rozdíl nákladů na jedno diagnostické vyšetření je 5 946,70 Kč, avšak vyšetření radiofarmakem ⁶⁸Ga edotreotid inj. má významně vyšší vypovídací hodnotu pro volbu další terapie pacienta, a to i s ohledem na vazbu značené účinné látky na postižené buňky, která umožňuje odhad účinnosti a výhodnosti léčby pomocí neaktivních analog somatostatinu. Popř. ke zjištění předpokladů pro indikaci účinné peptid-receptorové radionuklidové terapie pomocí stejné vazebné molekuly značené však beta minus nebo alfa zářičem v rámci tzv. „teranostického konceptu“.

Tab. č. 6 Porovnání ⁶⁸Ga edotreotid inj. s komparátorem ¹¹¹In pentetreotid inj.

	⁶⁸Ga edotreotid inj.	¹¹¹In pentetreotid inj.
Kód IPLP	Návrh 0002108	0002077
Příprava	značením kitu eluátem z ⁶⁸ Ga generátoru	dodává se na objednávku komplex kit+RN
dostupnost vyšetření	Aktuálně	nutnost plánovat dodávku
Typ vyšetření	PET, PET/CT, PET/MRI	SPECT
čas vyšetření	celotělové skenování již do 60 minut po aplikaci radiofarmaka	doba akumulace v org. 24 hodin po přípravě a aplikaci
doba expirace po přípravě	6 hodin	
aplikovaná dávka (v MBq)	200	200
Citlivost	vysoká afinita i při vysoké expresi receptrou somatostatinu (SSTR)	snížená v menších lézích nebo po předchozí léčbě analogy somatostatinu, nespecifická diagnostika v orgánech s vyšším fyziologickým příjmem
radiační zátěž	2,4 mSv	12 mSv
specifická (v %) (tab. 3)	89	89
senzitivita (v %) (tab. 3)	100	40
Detekce lézí (v %) (tab. 3)	75	25
Úhrada Kč/1 MBq	228,16	241,85
Úhrada RF za 1 vyšetření (v Kč)	45 632,00	48 370,00
Výkon	47 355	47267 + 2x47269
Název výkonu	Hybridní výpočetní a pozitronová emisní tomografie (PET/CT)	1x Scintigrafie nádoru + 2x Tomografická scintigrafie – SPECT (důvod – dvoudenní režim)
Bodové ohodnocení výkonu/výkonů	14 515	2 658 + 2x1 831 = 6 320
Hodnota bodu (v Kč)	1,06	1,06
Úhrada za výkon/výkony (v Kč)	15 385,90	6 699,20
Celkem úhrada za RF + výkon	61 017,90	55 069,20
ind. omezení	pouze PET pracoviště	Nejsou v platném opatření obecné povahy definována

5) Návrh výše úhrady

Návrh výše úhrady je zpracován v souladu s Cenovým předpisem 1/2019/FAR ze dne 12. 12. 2018 o regulaci cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely, a to s Článkem IV, odst. 7 tohoto předpisu, dále splňuje podmínky dané platnou Metodikou a je zpracován způsobem dle příloh zveřejněných SÚKL k OOP 02-19. Podklady k návrhu výše úhrady jsou součástí přílohy č. 8.

Česká společnost nukleární medicíny ČSL JEP (dále jen ČSNM) návrh na zařazení nového kódu individuálně připravovaného radiofarmaka projednala na svém zasedání dne 2. 5. 2019. Kopie stanovisek ČSNM jsou součástí přílohy č. 9. Navrhovaná konečná výše úhrady je uvedena v tabulce č. 2.

Návrh podmínek úhrady

⁶⁸Ga-edotreotid inj.: Individuálně připravované radiofarmakum určené pro diagnostiku pouze na pracovištích nukleární medicíny pomocí PET, resp. PET/CT, PET/MRI skenerů k zobrazení nadměrné exprese somatostatinových receptorů u dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovanými GEP-NET pro lokalizaci primárních nádorů a jejich metastáz.

Předpokládané dopady – Ekonomické hodnocení

V návrhu opatření obecné povahy 02-19, str. 14, tabulka č. 3 Předpokládaný dopad na výdaje z prostředků veřejného zdravotního pojištění, je uveden objem vykázané aktivity radiofarmak za rok 2017, jejichž zdrojem jsou data převzatá z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR. U radiofarmaka ¹¹¹In pentetreotid inj. (kód IPLP 0002077) je uvedena hodnota 81 720 MBq, u radiofarmaka ^{99m}Tc HYNIC-TOC inj. (kód IPLP 0002100) 243 589 MBq. Počet výkonů odpovídající vykázané aktivitě uvádí tabulka č. 7.

Tab. č. 7. Počet výkonů stanovený z vykázané aktivity v DJ a průměrné aplikované dávky v MBq

Kód IPLP	Název IPLP	spotřeba MBq rok 2017	prům. aplikovaná dávka v MBq	Počet výkonů (spotřeba/apl.dávka)
0002077	¹¹¹ In pentetreotid inj.	81 720	200	408
0002100	^{99m} Tc HYNIC-TOC inj.	243 589	700	348
Celkem				756

Průměrná aplikovaná dávka pro kód 0002077 vychází z výše uvedené Revizní zprávy, pro kód 0002100 pak vychází z doporučené hodnoty dle platného SmPC, neboť v době, kdy byla vydána Revizní zpráva, tento přípravek nebyl k dispozici.

Dle epidemiologických údajů zveřejněných v EPAR (viz výše) lze předpokládat incidenci GEP-NET u cca 300 pacientů ročně. Vzhledem k tomu, že nelze s jistotou uvést, jaký počet pacientů bude indikován pro vyšetření pomocí radiofarmaka ⁶⁸Ga-edotreotid inj., je ekonomické hodnocení vztaženo na předpokládaných 300 pacientů ročně (patrně nebudou vyšetřeny všechny nově diagnostikované případy, lze však předpokládat jistý objem kontrolních vyšetření a vyšetření u suspektních GEP-NET, které se následně nepotvrdí). Odhad

„300 vyšetření/rok“ odpovídá i celkovému počtu vyšetření uvedenému v tab. č. 7 vycházející ze současně používané zobrazovací metody a dále vychází i z možné kapacity PET pracovišť. Je proto nezbytné vzít v úvahu, že celkový objem PET výkonů z kapacitních důvodů nebude navýšen, což nepředstavuje finanční nárůst pro tato pracoviště, pouze bude k požadované diagnostice použito jiné specifické PET radiofarmakum.

Z tabulky č. 6 vyplývá, že náklady na jedno vyšetření radiofarmakem ^{68}Ga -edotreotid inj. představuje 45 632,00 Kč, což je o 2 738,- Kč méně než diagnostika při použití radiofarmaka ^{111}In pentetreotid inj. Při uvažovaném počtu 300 pacientů ročně se tedy jedná o úsporu nákladů 821 400,- Kč za individuálně připravované PET radiofarmakum pro diagnostiku nádorů s nadměrnou expresí SSTRs. Z ekonomického hlediska nelze opomenout náklady na jedno vyšetření radiofarmakem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HYNIC-TOC inj., které nebylo při posuzování účinnosti v rámci registračního řízení zvoleno jako vhodný komparátor z důvodů nižší citlivosti, avšak je v ČR pro diagnostiku GEP-NET registrováno. Úhrada za 1 MBq = 19,43, což při aplikační dávce 700 MBq představuje 13 601,- Kč/vyšetření. Z ekonomického hlediska představuje použití PET radiofarmaka ^{68}Ga -edotreotid inj. vyšší náklad o 32 031,- Kč proti $^{99\text{m}}\text{Tc}$ HYNIC-TOC inj. PET/CT s ^{68}Ga edotreotidem však při srovnání se SPECTovými radiofarmaky představuje výrazný kvalitativní posun v přesnosti a ovlivnění následného terapeutického postupu, jak bylo ilustrováno ve výběru literatury výše. Vyšetření pomocí SPECT pravděpodobně nebude PET zcela nahrazeno. Volba radiofarmaka musí být individuální a je nutné zvážit daný případ komplexně. V některých situacích je diagnostická přesnost SPECT postačující, roli hraje i geografická dostupnost. Neuroendokrinní tumory jsou širokou heterogenní skupinou onemocnění, nejedná se pouze o GEP-NET, pro jejichž zobrazování je dle SmPC SomaKit TOC určen.

K návrhu na zařazení nového individuálně připravovaného radiofarmaka uvádíme, že v současné době není k dispozici radiofarmakum se srovnatelnými parametry diagnostické přesnosti a zařazení nové účinné látky ^{68}Ga -edotreotid inj. do systému úhrad je odborně i ekonomicky opodstatněné.

Z výše uvedených důvodů žádáme o zařazení PET radiofarmaka ^{68}Ga edotreotid inj. do seznamu hrazených individuálně připravovaných radiofarmak.

Přílohy

- 1) Identifikační list
- 1a) Databáze SÚKL SomaKit TOC
- 2) SmPC SomaKit TOC
- 3) Národní Rozhodnutí ^{68}Ga generátor GalliaPharm
- 3a) Databáze SÚKL ^{68}Ga generátor GalliaPharm
- 4) SmPC ^{68}Ga generátor GalliaPharm
- 5) Hodnotící zpráva EPAR
- 5a) Souhrnná zpráva SomaKit TOC – autorizační list
- 5b) Doporučení EMA
- 5c) Souhrn zprávy EPAR
- 6a) Čestné prohlášení – SomaKit TOC
- 6b) Čestné prohlášení – GalliaPharm
- 7) Kurzy ČNB
- 8) Postup stanovení výše úhrady
- 9) Stanovisko ČSNM ČSL JEP

- 10) Literární podklady
- 11) Plná moc pro zastupování držitele rozhodnutí o registraci

Podklady v jednotlivých tabulkách pro stanovení výše úhrady vychází z návrhu oop 02-19

IPRF = Individuálně připravované radiofarmakum

DJ = definovaná jednotka; pro kód IPLP 000210X a 0002108 = 1 MBq;

Pozn. Pro 68Ga Galiový generátor není kód uveden v plném rozsahu a pomocný skrytý kód je označen "X"

Kód SÚKL	Název	Apl. dávka v MBq	ATC	Cena původce €	Kurz €/Kč 1Q 2019	Obchodní přírůžka v %	DPH v %	Konečná cena distributora v Kč	Počet pacientů na bal.	Kód IPLP
221711	GALLIAPHARM	Ke značení	V09X	100 000	25,682	1	10	2 853 270,20	není určen k samostatné diagnostice	000210X
219224	SOMAKIT TOC	200	V09X09	1 000	25,682	3	10	29 097,71	1	0002108

Přímé materiálové náklady spojené s přípravou radiofarmaka do aplikační formy				
68Ga generátor - ke značení				
Kód IPLP	000210X	Prům.balení (1 eluce)MBq	400,00	
Pol. č.	Název materiálu	Cena za jednotku	Počet jednotek	Cena celkem
1	PNC lah.v. ster. 10 ml	19,60	2	39,20
2	PNC lah.v. ster. 25 ml	19,60		
3	Zkumavka PEHA 5 ml nesteril.	0,56	2	2,88
4	Zkumavka PEHA 10 ml	1,27		
5	Zkumavka PEHA 30 ml	2,87	2	1,67
6	Pipetky PH sterilní	0,97		
7	Inj. stří. j. 2 ml	0,67	2	2,88
8	Inj. stří. j. 5 ml	0,97		
9	Inj. stří. j. 10 ml	1,44	2	1,06
10	Inj. stří. j. 20 ml	2,23		
11	Inj.jehla	0,53	2	1,67
12	Inj.jehla dlouhá	0,83		
13	FI/1 5 ml - 1 amp.	10,24	1	11,68
14	FI/1 10 ml - 1 amp.	11,68		
15	Voda pro inj. 1 ml	0,21	2	2,20
16	Roztok ACD 10 ml	2,20		
17	Hydroxaethylškrob 6% inj.roztok 10	11,00	1	0,56
18	Želatina ČSL 1 g	0,56		
19	Thiosiran sodný 1 g	0,28	1	0,27
20	Kys.chlorovodíková 1mol/l 1ml	0,27		
21	Octan sodný 1 mol/l 1000 ml	23,05	1	490,05
22	Trombocyty z odběru plné krve /1. 1	1 471,24		
23	Heparin inj. amp (1x10ml) /k 1. 10. 2	490,05	1	318,16
24	Vitamin C - INF CNC SOL 50 ml /k 1.	318,16		
25	American stannous agent	3 988,41	1	68,24
26	Memránový filtr j. 0,22 µ	68,24		
27	Hygienický filtr jednorázový	127,05	2	0,48
28	Desinfekce	0,24		
29	Náústky jednorázové	1,57	1	16,82
30	Rukavice sterilní gumové	16,82		
31	Rukavice nesterilní latex. pravolevé	0,97	2	0,48
32	Signatura	0,24		
33	Sáček odpad	0,61	1	0,61
34	Kontrola biologická	90,94		
35	Analýza SPE kolonka typu C18	145,40	1	56,07
36	Chromatografie papírová	6,10		
37	Chromatografie ITLC-SG /ITLC-SA	56,07	1	10,94
38	Chromatografie jiné	10,94		
39	Jiné kontrolní metody (vytřepávání i	7,47	1	0,10
40	Mikroskopická kontrola	0,10		
41	HCL pro eluci 68Ga generátoru	20,51	7	143,57
Dávky 2		Přímý materiál celkem		209,32
PMN na 1 vyš				1,05

Přímé materiálové náklady spojené s přípravou radiofarmaka do aplikační formy				
68Ga edotreotid inj.				
Kód IPLP	0002108	Cena za jednotku	Počet jednotek	Cena celkem
Pol. č.	Název materiálu	Cena za jednotku	Počet jednotek	Cena celkem
1	PNC lah.v. ster. 10 ml	19,60	1	0,97
2	PNC lah.v. ster. 25 ml	19,60		
3	Zkumavka PEHA 5 ml nesteril.	0,56	2	2,88
4	Zkumavka PEHA 10 ml	1,27		
5	Zkumavka PEHA 30 ml	2,87	3	1,60
6	Pipetky PH sterilní	0,97		
7	Inj. stří. j. 2 ml	0,67	1	0,83
8	Inj. stří. j. 5 ml	0,97		
9	Inj. stří. j. 10 ml	1,44	1	11,68
10	Inj. stří. j. 20 ml	2,23		
11	Inj.jehla	0,53	1	10,24
12	Inj.jehla dlouhá	0,83		
13	FI/1 5 ml - 1 amp.	10,24	1	11,68
14	FI/1 10 ml - 1 amp.	11,68		
15	Voda pro inj. 1 ml	0,21	2	2,20
16	Roztok ACD 10 ml	2,20		
17	Hydroxaethylškrob 6% inj.roztok 10	11,00	1	0,56
18	Želatina ČSL 1 g	0,56		
19	Thiosiran sodný 1 g	0,28	1	0,27
20	Kys.chlorovodíková 1mol/l 1ml	0,27		
21	Octan sodný 1 mol/l 1000 ml	23,05	1	490,05
22	Trombocyty z odběru plné krve /1. 1	1 471,24		
23	Heparin inj. amp (1x10ml) /k 1. 10. 2	490,05	1	318,16
24	Vitamin C - INF CNC SOL 50 ml /k 1.	318,16		
25	American stannous agent	3 988,41	1	68,24
26	Memránový filtr j. 0,22 µ	68,24		
27	Hygienický filtr jednorázový	127,05	1	0,24
28	Desinfekce	0,24		
29	Náústky jednorázové	1,57	1	16,82
30	Rukavice sterilní gumové	16,82		
31	Rukavice nesterilní latex. pravolevé	0,97	1	0,97
32	Signatura	0,24		
33	Sáček odpad	0,61	1	0,61
34	Kontrola biologická	90,94		
35	Analýza SPE kolonka typu C18	145,40	1	56,07
36	Chromatografie papírová	6,10		
37	Chromatografie ITLC-SG /ITLC-SA	56,07	1	10,94
38	Chromatografie jiné	10,94		
39	Jiné kontrolní metody (vytřepávání i	7,47	1	0,10
40	Mikroskopická kontrola	0,10		
41	HCL pro eluci 68Ga generátoru	26,74		
Dávky 1		Přímý materiál celkem		185,41
PMN na 1 vyš				185,41

Náklady na materiál pro zpracování RF - vážený průměr vstupních surovin a korekce na vzniklé ztráty při přípravě

Kód RF	Název IPLP Radiofarmaka	Kat.	PMN na 1 vyš	Prům. cena Kč	Klin. využití	Korekč. f. e	PMN na KIT	Počet pac./lg	Aplikovaná dávka v MBq	Prům. cena na lahvičku	Náklady na RF v Kč
000210X	68Ga generátor (ke značení)	PET	1,05	23,78	0,8	0,55					55,10
0002108	68Ga edotreotid inj.	PET					185,41	1	200	29 097,71	223,00

Čas pracovníků potřebný pro přípravu 1 DJ IPRF v minutách

Kód	RN	Název	Kat.	Jednotliví pracovníci:												Minuty celkem		Mzda za paušál		Mzda celkem	Počet dávek	prům.balení Dávka v MBq	Úhrada pracovníkům za přípravu 1 DJ v Kč	
				práce v minutách pro jednotlivá RF						Dispenzace		Kontrola RAF		Provoz.dokum.										
				"Ředění" *)	Eluce		Značení																	
JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP	JVS	SZP							
000210X	68Ga	Galiový generátor ke značení	PET			5	5				3	3	5	5	3	3	5	16	18	79,35	259,24	1	200	1,30
0002108	68Ga	68Ga edotreotid inj.	PET								5	3	5	5	5	5	5	15	13	79,35	232,84	1	200	1,16

*) Úprava objemové aktivity

Minutové využití přístrojů nezbytný k přípravě 1 DJ IPRF

Kód IPLP	RN	Název	Kateg.	Celkové vybavení příprava v min.	Jednotlivé přístroje: využití v minutách pro jednotlivá RAF							Celkové náklady v Kč	Počet ředění	prům.balení Dávka	Vybavení Úhrada za 1 DJ
					Krevní elementy Lam.box	Michačka centrifuga	Ultra- termostat	Mikroskop se ZZ	pH-metr dig.se ZZ	Radio- chromat.	Studnový detektor				
PET		Minutové náklady na vybavení v Kč		17,5507		0,07	0,11	0,59	0,67	0,79	0,79				
000210X	68Ga	Galiový generátor ke značení	PET	30								526,52	1	200	2,63
0002108	68Ga	68Ga edotreotid inj.	PET	20								351,01	1	200	1,76
základní		Minutové náklady na vybavení v Kč		9,98	1,96	0,43	0,07	0,11	0,59	0,67	0,79				

Režie pro radiofarmaceutické pracoviště nezbytná k přípravě 1 DJ IPRF

Kód	RN	Název	Kat.	Režijní náklady v Kč na 1DJ			Odpisy	Celkem Kč	Mzdy ostatní na 1 MBq Kč	Přímé mzdy na 1 MBq Kč	Režijní přírůžka %	Počet dávek	Dávka prům.balení v MBq	R-mzdy za 1 přípravu v Kč
				2 % z PMN 1 MBq	2 %	Energie vodné a otop								
000210X	68Ga	Galiový generátor ke značení	PET	1,047	0,021	0,233	1,870	2,126	0,121	1,296	173,204	1	200	2,24
0002108	68Ga	68Ga edotreotid inj.	PET	0,927	0,019	0,233	1,870	2,122	0,121	1,164	192,658	1	200	2,24

Úhrada za 1 DJ IPRF

10% _21% DPH

Kód RAF	Název Radiofarmaka	Materiálový náklad v Kč	Čas v Kč	Vybavení v Kč	Režie v Kč	Úhrada v Kč
000210X	68Ga galliumchlorid ke značení	55,095	1,296	2,633	2,245	61,27
0002108	68Ga edotreotid inj.	223,002	1,164	1,755	2,243	228,16

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SomaKit TOC 40 mikrogramů kit pro radiofarmakum

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička s práškem obsahuje edotreotidum 40 mikrogramů.

Radionuklid není součástí soupravy.

Pomocná látka se známým účinkem

Lahvička pufru obsahuje přibližně 32,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Kit pro radiofarmakum obsahuje:

- Prášek pro injekční roztok: injekční lahvička obsahuje bílý lyofilizovaný prášek.
- Reakční pufr: injekční lahvička obsahuje čirý, bezbarvý roztok.

Pro značení radionuklidem pomocí roztoku chloridu gallitého- (^{68}Ga) .

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Roztok edotreotidu značeného galliem- (^{68}Ga) , získaný značením pomocí roztoku chloridu gallitého- (^{68}Ga) , je indikován k zobrazení nadměrné exprese somatostatinových receptorů pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) u dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovanými gastro-entero-pankreatickými neuroendokrinními tumory (GEP-NET) k lokalizaci primárních nádorů a jejich metastáz.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek směji podávat pouze vyškolení zdravotničtí pracovníci s odbornými technickými zkušenostmi s manipulací a použitím radiodiagnostických látek, a to pouze v určených zařízeních nukleární medicíny.

Dávkování

Doporučená aktivita pro dospělé s tělesnou hmotností 70 kg je 100 až 200 MBq, aplikuje se přímo pomalou intravenózní injekcí.

Aktivitu je nutno upravit podle potřeb pacienta, typu PET kamery a režimu snímání.

Starší pacienti

Dávku není nutno nijak upravovat pro starší pacienty.

Porucha funkce ledvin/porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost edotreotidu značeného galliem- (^{68}Ga) u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla hodnocena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost edotreotidu značeného galliem- (^{68}Ga) nebyla stanovena u pediatrické populace, kde efektivní dávka může být jiná než u dospělých. K použití přípravku SomaKit TOC u dětí není k dispozici žádné doporučení.

Způsob podání

SomaKit TOC je určen k intravenóznímu podání a pouze k jednorázovému použití. Tento léčivý přípravek má být před podáním pacientovi označen radioizotopem.

Aktivitu edotreotidu značeného galliem- (^{68}Ga) je třeba změřit měřičem aktivity bezprostředně před aplikací.

Injekce edotreotidu značeného galliem- (^{68}Ga) musí být podána intravenózně, aby nedošlo k lokální extravazaci a následnému nechtěnému ozáření pacienta a obrazovým artefaktům.

Návod k přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodech 6.6 a 12.

Pokyny k přípravě pacienta viz bod 4.4.

Snímkování

Radioaktivně značený přípravek SomaKit TOC je vhodný pro vyšetření zobrazovací metodou PET. Při snímkování je nutno pořídit snímky celého těla od lebky do půli stehén. Doporučený čas vyšetření je 40 až 90 minut od podání injekce. Čas zahájení a délku vyšetření je třeba upravit podle použitého vybavení, potřeb pacienta a parametrů nádoru tak, aby měly pořízené snímky co nejlepší kvalitu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kteroukoli složku značeného radiofarmaka.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko hypersenzitivity nebo anafylaktických reakcí

Při hypersenzitivitě nebo anafylaktické reakci je nutno podávání přípravku okamžitě přerušit a v případě nutnosti zahájit intravenózní léčbu. Je nutné si předem připravit potřebné léčivé přípravky a nástroje (např. endotracheální rourku) pro případ potřeby akutního ošetření.

Individuální odůvodnění přínosů/rizik

U každého pacienta musí být radiační expozice odůvodněna pravděpodobným přínosem. Podaná dávka radioaktivity má být v každém případě co nejnižší dosažitelná dávka nutná k získání požadované diagnostické informace.

Porucha funkce ledvin/jater

U těchto pacientů je třeba pečlivě zvážit poměr přínosu a rizika, protože může dojít ke zvýšené radiační expozici.

Pediatrická populace

Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2

Bezpečnost a účinnost edotreotidu značeného galliem- (^{68}Ga) nebyla stanovena u pediatrické populace, kde efektivní dávka může být jiná než u dospělých.

Příprava pacienta

Pacient má být před začátkem vyšetření dobře hydratován a během prvních hodin po vyšetření by měl co nejčastěji močit, aby došlo ke snížení radiace.

Interpretace snímků pořízených pomocí edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) a omezení použití

PET snímky s použitím edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) odrážejí přítomnost receptorů somatostatinu v tkáních.

Mezi orgány s vysokou fyziologickou absorpcí této látky patří slezina, ledviny, játra, hypofýza, štítná žláza a nadledvinky. Pozorovat lze také její intenzivní fyziologickou vazbu na processus uncinatus pankreatu.

V nádorech typu GEP-NET dochází konsistentně k intenzivnější vazbě edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) než je normální pozadí. Léze GEP-NET s nedostatečnou hustotou receptorů somatostatinu však nelze pomocí této látky vizualizovat.

Snímky PET pořízené pomocí edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) je třeba interpretovat vizuálně a semikvantitativní měření zachytu této látky se nedoporučuje využívat ke klinické interpretaci snímků.

Údaje svědčící o užitečnosti edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) k predikci a monitorování léčebné odpovědi na terapii radioaktivními peptidy (PRRT) u histologicky potvrzených metastazujících neuroendokrinních tumorů jsou omezené (viz bod 5.1).

Při Cushingově syndromu může vést dlouhodobý endogenní hyperkortizolismus k down regulaci exprese somatostatinového receptoru a zkreslení výsledků vyšetření s využitím edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga). U pacientů s GEP-NET i Cushingovým syndromem je proto před provedením PET s podáním edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) vhodné normalizovat hyperkortizolismus.

Zvýšený zachyt edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) není specifický pro GEP-NET. Při pozitivním nálezu je proto nutné vyloučit možnost jiného onemocnění, rovněž charakterizovaného vysokou lokální koncentrací somatostatinových receptorů. Ke zvýšení hustoty receptorů somatostatinu může například dojít při těchto patologiích: subakutní záněty (oblasti s vyšší koncentrací lymfocytů), onemocnění štítné žlázy (autonomie štítné žlázy a Hashimotova nemoc), nádory hypofýzy, novotvary plic (malobuněčný karcinom), meningeom, karcinom prsu, lymfoproliferativní onemocnění (např. Hodgkinova choroba a non-hodgkinské lymfomy) a nádory vznikající z tkání embryologicky odvozených z neurální lišty (např. paragangliomy, medulární karcinom štítné žlázy, neuroblastomy, feochromocytomy).

Při hlášení výsledků z vyšetření somatostatinových receptorů je třeba zohlednit případnou splenektomii.

Souběžné použití analogů somatostatinu.

Vyšetření pomocí edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) je vhodné provést ve dnech bezprostředně před další dávkou somatostatinového analogu. Viz bod 4.5.

Po vyšetření

Prvních 8 hodin po aplikaci je třeba zamezit blízkému kontaktu pacienta s kojenci a těhotnými ženami.

Zvláštní upozornění

Obsah sodíku může v některých případech přesáhnout 1 mmol (podle doby podání injekce). Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku..

Náhodná extravazace může kvůli kyselému pH roztoku edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) způsobit lokální podráždění. V případě extravazace je nutno injekci zastavit, místo aplikace změnit a do postižené oblasti podat roztok chloridu sodného.

Varování s ohledem na riziko pro životní prostředí jsou uvedena v bodu 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Somatostatin a jeho analogy pravděpodobně soutěží o vazbu na stejných somatostatinových receptorech. Pokud tedy je pacient léčen takovýmito analogy, vyšetření pomocí edotreotidu značeného galliem- ^{68}Ga je vhodné provést ve dnech bezprostředně před další dávkou analogu.

Dlouhodobý endogenní hyperkortizolismus může vést k down regulaci exprese somatostatinového receptoru a zkreslení výsledků vyšetření s využitím edotreotidu značeného galliem- ^{68}Ga . U pacientů s Cushingovým syndromem je proto před provedením PET s podáním přípravku SomaKit TOC vhodné normalizovat hyperkortizolismus.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Pokud je plánováno podání radiofarmak ženě ve fertilním věku, je nutné zjistit, zda není těhotná. Každou ženu, u které se nedostavila menstruace, je třeba považovat za těhotnou, pokud se neprokáže opak. Pokud nelze vyloučit možné těhotenství pacientky (absence či značná nepravidelnost menstruace atd.), je vhodné jí (je-li to možné) nabídnout alternativní metodu vyšetření bez ionizujícího záření.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se použití tohoto přípravku během těhotenství. Radioizotopová vyšetření u těhotných žen způsobí i radiační zátěž plodu. Proto lze během těhotenství provádět pouze nezbytná vyšetření, jejichž pravděpodobný přínos vysoce převyšuje riziko pro matku a plod.

Kojení

Před podáním radiofarmak kojící matce je třeba zvážit, zda je nelze odložit do konce kojení a jaké radiofarmakum je – vzhledem k sekreci radioaktivních látek do mateřského mléka – nejvhodnější. Je-li podání považováno za nutné, je třeba kojení na 8 hodin přerušit a odstříkané mléko zlikvidovat.

Prvních 8 hodin po injekci je třeba zamezit blízkému kontaktu s kojencem.

Fertilita

K posouzení vlivu na fertilitu nebyly provedeny žádné studie.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Edotreotid značený galliem- ^{68}Ga nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Žádné nežádoucí účinky související s edotreotidem značeným galliem- ^{68}Ga nebyly hlášeny.

Vystavení účinkům ionizujícího záření může vyvolat nádorové onemocnění a způsobit dědičné defekty. Vzhledem k tomu, že efektivní dávka při podání maximální doporučené aktivity 200 MBq činí asi 4,5 mSv, očekává se, že tyto nežádoucí účinky budou málo pravděpodobné.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě nadměrné dávky záření je (pokud je to možné) třeba snížit dávku absorbovanou pacientem, a to zvýšením eliminace radionuklidu z organismu zvýšenou hydratací a častým močením. Může být vhodné odhadnout aplikovanou efektivní dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Detekce nádorů, jiná diagnostická radiofarmaka, ATC kód: V09IX09.

Mechanismus účinku

Edotreotid značený galliem-(^{68}Ga) se váže na receptory somatostatinu. Toto radiofarmakum se *in vitro* váže s vysokou afinitou především na receptory SSTR2, ale v menší míře také na SSTR5.

Semikvantitativní korelace mezi záchytem edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) nádorovou tkání a hustotou SSTR u histopatologických vzorků pacientů s nádory GEP-NET ani u normálních orgánů *in vivo* nebyla ověřována. Kromě toho není známo, zda se edotreotid značený galliem-(^{68}Ga) *in vivo* váže i na jiné struktury nebo receptory než SSTR.

Farmakodynamické účinky

V chemických koncentracích používaných k diagnostickým vyšetřením edotreotid značený galliem-(^{68}Ga) pravděpodobně nemá žádné klinicky relevantní farmakodynamické účinky.

Edotreotid je analog somatostatinu. Somatostatin je neurotransmitter v centrální nervové soustavě, ale také hormon, který se váže na buňky neuroendokrinního původu a inhibuje uvolňování růstového hormonu, inzulínu, glukagonu a gastrinu. Není známo, zda edotreotid při intravenózním podání ovlivňuje hladinu gastrinu a glukagonu v séru.

Klinická účinnost a bezpečnost

V prospektivní studii autorů Gabriel et al. 2007 činila senzitivita PET s edotreotidem značeným galliem-(^{68}Ga) 100 % (4/4) pacientů, specifita pak 89 % (8/9) pacientů, a to při detekci primárního místa nádorů GEP-NET při stoupající hladině relevantního biochemického nádorového markeru nebo u prokazatelných metastáz těchto nádorů. V prospektivní studii autorů Frilling et al. 2010 bylo detekováno 75 % (3/4) lézí u skupiny pacientů s neznámým místem primárního tumoru. V retrospektivním článku autorů Schreiter et al. 2014 intraindividuální srovnání ve skupině 20 pacientů ukázalo, že ^{68}Ga -edotreotid umožnil lokalizaci primárního nádoru u 9/20 (45 %) pacientů, zatímco ^{111}In -pentetreotid u 2/20 (10 %) pacientů.

Prospektivní intraindividuální srovnání ukázalo, že edotreotid značený galliem-(^{68}Ga) je schopen detekovat léze lépe, než ^{111}In -pentetreotid. Ve studii autorů Hofmann et al. 2001 bylo detekováno 100 % lézí (40/40) u pacientů s histologicky prokázaným bronchiálním nádorem NET (n = 2) a 85 % (34/40) s nádorem NET tenkého části tlustého střeva (n = 6). Ve studii autorů Buchmann et al. 2007, prováděné u 27 pacientů většinou s GEP-NET (59 %) nebo tumory NET s neurčeným primárním nádorem (30 %) ^{68}Ga -edotreotid odhalil 279 lézí, ^{111}In -pentetreotid pak 157 lézí. Ve studii autorů Van Binnebeek et al. 2015 u 53 pacientů s metastatickým nádorem GEP-NET (většinou GEP-NET (n = 39) nebo NET neznámého původu (n = 6)) edotreotid značený galliem-(^{68}Ga) v návazném sledování detekoval 99,9 % (1098/1099) lézí, ^{111}In -pentetreotid pak 60 % (660/1099). Ve studii autorů Lee et al. 2015 u 13 pacientů s nádory GEP-NET bylo u 10 pacientů pomocí edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) na PET/CT i ^{111}In -pentetreotidu na SPECT/CT detekováno celkem 35 pozitivní lézí, u tří pacientů nebyly nalezeny žádné pozitivní léze žádnou z obou metod. Edotreotid značený galliem-(^{68}Ga) odhalil 35/35 (100 %) lézí, ^{111}In -pentetreotid na SPECT/CT pak 19/35 = 54 % lézí. Ve studii autorů Kowalski et al. 2003, prováděné u 4 pacientů s GEP-NET dokázal edotreotid značený galliem-(^{68}Ga) detekovat více pacientů s lézemi (100 %) než ^{111}In -pentetreotid (50 %).

Dostupné údaje svědčící o užitečnosti edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) k predikci a monitorování léčebné odpovědi na terapii radioaktivními peptidy (PRRT) u histologicky potvrzených

metastazujících neuroendokrinních tumorů jsou omezené. Ke schválení bylo předloženo pět studií, z toho jedna prospektivní (Gabriel et al. 2009) a čtyři retrospektivní (Kroiss et al. 2013, Ezziddin et al. 2012, Kratochwil et al. 2015 a Luboldt et al. 2010a). Ve studii, kterou provedli Gabriel et al. 2009, bylo vyšetření pomocí edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) před PRRT porovnáno s metodou CT nebo MRI, a to pomocí kritérií RECIST (hodnocení odpovědi u pevných nádorů). PET s edotreotidem značeným galliem-(^{68}Ga) mělo stejné výsledky jako CT u 32 pacientů (70 %), rozdílné pak u 14 pacientů (30 %), z čehož 9 bylo s progresivním onemocněním a 5 v remisi.

Retrospektivní studie autorů Kroiss et al. 2013 u 249 pacientů s nádory NET ukázala, že PRRT výrazně neovlivňuje semikvantitativní záchyt edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) při PET, s výjimkou jaterních metastáz u pacientů s NET, studie však postrádala histologické potvrzení. Tři zbývající retrospektivní studie s malými populacemi (20-28) pacientů s nádory GEP-NET nebo s nádory neznámého původu zjistily, že semikvantitativní záchyt edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) při PET skenu před PRRT koreluje s dávkami absorbovanými nádorem na množství podané radioaktivity při následném prvním léčebném cyklu, byl různý u reagujících vs. nereagujících lézí po třech cyklech PRRT a usnadnil odlišení jaterních metastáz od normální jaterní tkáně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózní injekci je edotreotid značený galliem-(^{68}Ga) rychle eliminován z krve s biexponenciálním průběhem a poločasy $2,0 \pm 0,3$ min resp. 48 ± 7 min.

Záchyt v orgánech

Nejvyšší fyziologický záchyt edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) vykazuje slezina, druhé jsou ledviny. Vazba v játrech, hypofýze, štítné žláze a nadledvinkách je nižší. Pozorovat lze také intenzivní fyziologickou vazbu ^{68}Ga -edotreotidu na processus uncinatus pankreatu. Akumulace edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) dosahuje ve všech orgánech plata asi 50 minut po intravenózní aplikaci. Bylo prokázáno, že záchyt aktivní látky orgány je nezávislý na věku u normálních dospělých lidských tkání a také převážně nezávislý na pohlaví (kromě štítné žlázy a hlavy pankreatu).

Eliminace

Žádné radioaktivní metabolity nebyly v séru detekovány po 4 hodiny po intravenózní injekci edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga).

Přibližně 16 % radioaktivity je z těla vyloučeno močí během 2 až 4 hodin. Nosný peptid je vylučován ledvinami v nemetabolizované podobě.

Poločas eliminace

Rychlost eliminace je podstatně pomalejší než fyzikální poločas rozpadu galliem-(^{68}Ga) (68 min), biologický poločas bude proto mít jen malý vliv na efektivní poločas přípravku, který pak by zřejmě měl být o něco méně než 68 minut.

Porucha funkce ledvin/jater

Farmakokinetika u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla ověřena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko podávání edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) pro člověka.

Při posouzení lokální tolerance se u některých zvířat zjistily známky mírného až středně těžkého zánětu v perivaskulární oblasti, které lze přičíst kyselému pH roztoku.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící fertilitu, embryologii, mutagenitu ani dlouhodobou kancerogenitu.

Pokud jde o novou pomocnou látku (fenanthrolin), během studie toxicity s kitem SomaKit TOC obsahujícím fenanthrolin v množství 400x vyšším než dávka používaná u člověka nebyly pozorovány žádné známky toxicity.

Studie genotoxicity fenanthrolinu dostupné v literatuře vykazují negativní výsledky testu bakteriální mutace (Amesův test), zatímco v testu myšího lymfomu se známky možné genotoxicity objevily při koncentracích 750x vyšších, než maximální koncentrace fenanthrolinu v krvi dosažitelná u pacientů. I při nejhorší možné situaci a dosažení referenční meze pro genotoxické a kancerogenní nečistoty se však riziko stopových množství fenanthrolinu v přípravku SomaKit TOC považuje v dávkách podávaných pacientům za zanedbatelné: expozice fenanthrolinu (5 µg/dávku) je 24x nižší než přijatelný denní příjem genotoxických nečistot (120 µg/den při expozicích < 1 měsíc).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Fenanthrolin

Kyselina gentisová

Mannitol (E421)

Pufr

Kyselina mravenčí

Hydroxid sodný (E524)

Voda pro injekci

Po značení radionuklidem získaný roztok také obsahuje jako pomocnou látku kyselinu chlorovodíkovou z eluátu generátoru.

6.2 Inkompatibility

Značení nosičových molekul pomocí chloridu gallitého-(⁶⁸Ga) je velmi citlivé na přítomnost stopových kovových nečistot. Používejte pouze injekční stříkačky a jehly s minimálním množstvím stopových kovových nečistot (např. nekovové jehly nebo potažené silikonem – nejsou součástí balení).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

6.3 Doba použitelnosti

Kit zabalený tak, jak byl zakoupen

12 měsíců.

Po značení radionuklidem

4 hodiny.

Po značení radionuklidem uchovávejte při teplotě do 25°C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po jeho radioaktivním značení jsou uvedeny v bodě 6.3.

Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití

Balení obsahuje:

- Jedna injekční lahvička prášku pro injekční roztok: 10ml injekční lahvička ze skla třídy I, uzavřená zátkou z chlorbutylové pryže a odtrhovacím uzávěrem. Injekční lahvička obsahuje 40 mikrogramů edotreotidu.
- Jedna injekční lahvička pufru: 10ml injekční lahvička z cykloolefinového kopolymeru, uzavřená teflonovou zátkou a odtrhovacím uzávěrem. Injekční lahvička obsahuje 1 ml reakčního pufru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná varování

Radiofarmaka mohou získávat, používat a aplikovat pouze oprávněné osoby v určených klinických podmínkách. Jejich příjem, uchovávání, použití, přesuny a likvidace podléhají předpisům a podmínkám povolení kompetentního orgánu.

Radiofarmaka je nutno připravovat způsobem, který splňuje požadavky na radiační bezpečnost a farmaceutickou kvalitu. Je třeba přijmout odpovídající aseptická opatření.

Obsah injekčních lahviček je určen pouze k přípravě roztoku edotreotidu značeného galliem- (^{68}Ga) a není určen k podání přímo pacientovi bez předchozí přípravy.

Čtyřicetimikrogramová injekční lahvička obsahuje určité množství přípravku navíc. Doporučuje se však připravit injekční lahvičku podle pokynů a použít jako dávku pro jednoho pacienta, podle aktivity, kterou je třeba podat; jakýkoli nepoužitý materiál musí být po značení radionuklidem a použití zlikvidován.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Návod k radioaktivnímu značení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Jestliže při přípravě tohoto přípravku dojde k narušení celistvosti injekční lahvičky, přípravek nepoužívejte.

Podání musí být provedeno tak, aby bylo riziko kontaminace přípravku a ozáření obsluhy minimální. Je nutno zajistit adekvátní stínění.

Obsah kitu není před značením radionuklidem radioaktivní. Po přidání roztoku chloridu gallitého- (^{68}Ga) je však nutné zajistit pro závěrečnou přípravu odpovídající stínění.

Podání radiofarmak způsobuje ohrožení dalších osob ve smyslu vnějšího ozáření nebo kontaminace z rozlité moči, zvratků, krve apod. Musí být proto podniknuta opatření v rámci radiační ochrany v souladu s národními nařízeními.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1141/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. prosince 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Gallium-68 se rozpadá s poločasem 68 min na stabilní zinek 68, z toho 89 % vyzářením pozitronů se střední energií 836 keV a následným fotonickým anihilačním vyzářením o energii 511 keV (178 %), 10 % se pak rozpadá formou zachytu orbitálního elektronu (RTG nebo Augerova emise) a 3 % prostřednictvím 13 gama přechodů z 5 excitovaných úrovní.

Dozimetrie edotreotidu značeného galliem-⁶⁸Ga byla vypočtena podle Sandstrom et al. (2013), s pomocí softwaru OLINDA/EXM 1.1 (tabulka 1).

Tabulka 1: Dozimetrie edotreotidu značeného galliem-⁶⁸Ga)

Absorbovaná dávka ve vybraných orgánech	mGy/MBq
Orgány	Střední hodnota
Nadledviny	0,077
Mozek	0,010
Prsy	0,010
Stěna žlučníku	0,015
Stěna dolní části tlustého střeva	0,015
Tenké střevo	0,023
Stěna žaludku	0,013
Stěna horní části tlustého střeva	0,020
Srdeční stěna	0,020
Ledviny	0,082
Játra	0,041
Plíce	0,007
Sval	0,012
Vaječníky	0,015
Pankreas	0,015
Kostní dřev	0,016
Osteogenní buňky	0,021
Kůže	0,010
Slezina	0,108
Varlata	0,011
Tymus	0,011
Štítná žláza	0,011
Stěna močového měchýře	0,119
Děloha	0,015
Celé tělo	0,014
Efektivní dávka mSv/MBq	0,021

Efektivní dávka vyplývající z podání maximálního doporučeného množství aktivity 200 MBq dospělému s tělesnou hmotností 70 kg je přibližně 4,2 mSv.
Při aplikaci aktivity v hodnotě 200 MBq jsou typické dávky ozáření kritických orgánů přibližně tyto: stěna močového měchýře 24 mGy, slezina 22 mGy, ledviny 16 mGy a nadledviny 15 mGy.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Bezpečnost z hlediska radioaktivity – manipulace s přípravkem

Při manipulaci s izotopicky značeným přípravkem SomaKit TOC používejte vodotěsné rukavice, účinné stínění radioaktivity a dodržujte vhodná bezpečnostní opatření, abyste předešli zbytečné expozici radiačnímu záření u pacienta, zaměstnanců, klinického personálu a dalších osob.

Radiofarmaka mohou používat nebo na jejich použití dohlížet pouze kvalifikovaní zdravotníci pracovníci se speciálním školením a zkušenostmi s bezpečným používáním radionuklidů a manipulací s nimi, jejichž zkušenosti a zaškolení schválil příslušný státní orgán, oprávněný povolovat využití radionuklidů.

Roztok edotreotidu značeného galliem- ^{68}Ga musí být připraven v souladu s bezpečnostními zásadami práce s radioaktivními materiály a standardy farmaceutické kvality, zejména co se týče aseptického postupu. Jestliže při přípravě tohoto přípravku dojde k narušení celistvosti injekční lahvičky, přípravek nepoužívejte.

Je nutno použít 1ml plastovou stříkačku s minimálním mrtvým prostorem, aby bylo možno přesně změřit dostatečný objem reakčního pufru, který se přidává během přípravy. Nepoužívejte skleněné stříkačky.

Před podáním odeberte roztok přes zátku pomocí jednodávkové stříkačky s vhodným ochranným stíněním a jednorázové sterilní jehly nebo pomocí autorizovaného automatického aplikačního systému.

Způsob přípravy

SomaKit TOC je dodáván ve formě kitu obsahujícího dvě injekční lahvičky. Je určen ke značení radionuklidem v roztoku chloridu gallitého- ^{68}Ga podle monografie evropského lékopisu 2464 (*Chlorid gallitý- ^{68}Ga roztok ke značení radionuklidem*). Je sterilní a jeho kompatibilita s přípravkem SomaKit TOC byla testována. Lze použít pouze generátory, registrované jako léčivé přípravky v EU. Další informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku ke konkrétnímu generátoru.

Kompatibilita s přípravkem SomaKit TOC byla ověřena u schválených radionuklidových generátorů

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

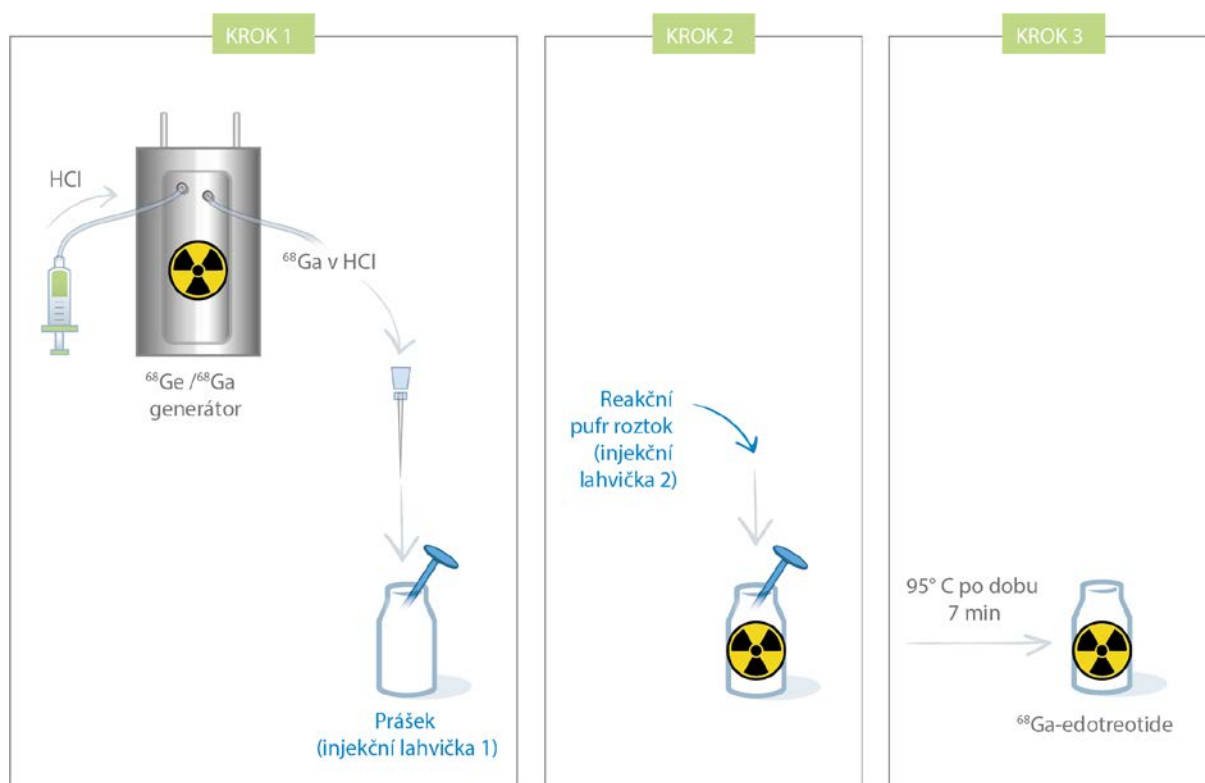
Edotreotid značený galliem- ^{68}Ga , roztok pro intravenózní injekci, musí být připraven asepticky podle místních předpisů a následujících pokynů.

Rekonstituce pomocí generátoru GalliaPharm:

- a. K zajištění vyššího komfortu při přípravě radioaktivně značeného přípravku SomaKit TOC umístěte topnou destičku hned vedle generátoru.
- b. Nastavte teplotu stíněné suché lázně na 95 °C a vyčkejte, až dosáhne nastavené teploty a stabilizuje se.
- c. Odrhnete uzávěr z injekční lahvičky s práškem a otřete horní povrch jejího uzávěru vhodným antiseptikem k dezinfekci povrchu; pak nechte uzávěr oschnout.
- d. Propíchněte septum injekční lahvičky 1 odvětrávací jehlou opatřenou sterilním filtrem o průměru pórů 0,2 μm , aby byl v injekční lahvičce během značení udržován atmosférický tlak.

- e. Odtrhněte uzávěr z injekční lahvičky 2 (reakční pufr) a otřete horní povrch jejího závěru vhodným antiseptikem k dezinfekci povrchu; pak nechte uzávěr oschnout. Pomocí sterilní 1 ml injekční stříkačky s minimálním mrtvým prostorem opatrně natáhněte 0,5 ml reakčního pufru a ponechte reakční pufr ve stříkačce pro krok „i“.
- f. Připojte výstupní linku generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ke sterilní jehle (potažené silikonem nebo jiným vhodným materiálem k minimalizaci kovových nečistot – není součástí balení).
- g. Připojte **injekční lahvičku 1 k výstupní lince generátoru** protlačením jehly přes pryžové septum.
- h. Propláchněte generátor přímo do injekční lahvičky 1 (přes jehlu) dle pokynů výrobce generátoru a zajistěte tak rekonstituci prášku v eluátu. Proplach lze provést buď ručně, nebo pomocí pumpy.
- i. Na konci eluce odpojte generátor od injekční lahvičky 1 vytažením jehly z pryžového septa a ihned přidejte reakční pufr připravený v 1ml sterilní stříkačce. Vytáhněte stříkačku a 0,2 μm sterilní odvětrávací filtr a pomocí kleští přesuňte injekční lahvičku do otvoru v suché lázni vytemperované na 95 °C. Ponechte injekční lahvičku při 95 °C po dobu alespoň 7 minut (nepřekročte 10 minut zahřívání) bez jakéhokoliv pohybu nebo míchání.
- j. Po 7 minutách vyjměte injekční lahvičku ze suché lázně, umístěte do řádně označeného olověného stínění a nechte ji vychladnout asi 10 minut při pokojové teplotě.
- k. Zkontrolujte radioaktivitu lahvičky pomocí vhodného kalibračního systému a výsledek si poznamenejte. Výši radioaktivity, kalibrační čas, číslo šarže a čas expirace zapište na štítek přiložený v balení a ten pak po značení radionuklidem nalepte na olověné stínění.
- l. Proveďte kontrolu kvality doporučenou metodou a zkontrolujte tak dodržení specifikací (viz bod „Kontrola kvality“).
- m. Před použitím je třeba roztok vizuálně zkontrolovat. Používejte pouze čirý roztok bez viditelných částic. Vizuální kontrolu je třeba z důvodu radiační ochrany provést pod odstíněným stínítkem.
- n. Injekční lahvičku s roztokem edotreotidu značeného galliem- ^{68}Ga uchovávejte až do použití při teplotě do 25°C. V době podání je nutno přípravek natáhnout asepticky a dodržovat zásady protiradiační ochrany. Podávanou dávku je třeba bezprostředně před podáním zkontrolovat pomocí vhodného kalibračního systému. Je třeba rovněž zaznamenat údaje o podání přípravku.

Schematické znázornění postupu značení radionuklidem viz obr. 1.



Obr. 1: Postup značení radionuklidem při používání generátoru GalliaPharm

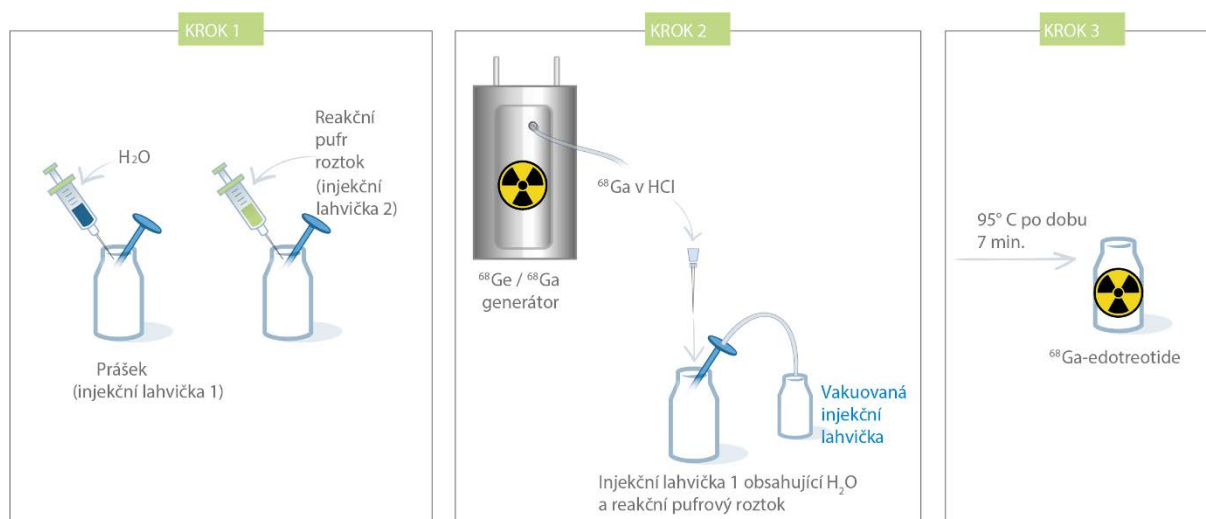
Rekonstituce pomocí generátoru Galli Ad:

- K zajištění vyššího komfortu při přípravě radioaktivně značeného přípravku SomaKit TOC umístěte topnou destičku hned vedle generátoru.
- Nastavte teplotu stíněné suché lázně na 95°C a vyčkejte, až teplota dosáhne nastavené teploty a stabilizuje se.
- Odrhnete uzávěr z injekční lahvičky s práškem a otřete horní povrch jejího uzávěru vhodným antiseptikem k dezinfekci povrchu; pak nechte uzávěr oschnout.
- Propíchněte septum injekční lahvičky 1 odvětrávací jehlou opatřenou sterilním filtrem o průměru pórů $0,2\ \mu\text{m}$, aby byl v injekční lahvičce během značení udržován atmosférický tlak.
- Odrhnete uzávěr z injekční lahvičky 2 (reakční pufr) a otřete horní povrch jejího závěru vhodným antiseptikem k dezinfekci povrchu; pak nechte uzávěr oschnout. Pomocí sterilní 1 ml injekční stříkačky s minimálním mrtvým prostorem opatrně naberte $100\ \mu\text{l}$ a ponechte reakční pufr v injekční stříkačce pro krok „g“.
- Pomocí sterilní injekční stříkačky 5 ml a sterilní jehly (potažené silikonem nebo jiným vhodným materiálem k minimalizaci kovových nečistot – není součástí balení) opatrně naberte 4 ml vody pro injekce (není součástí balení) a v lahvičce 1 prášek rekonstituuje.
- Přidejte reakční pufr, jehož dávku jste si předem připravili ve sterilní 1 ml injekční stříkačce.
- Připojte výstupní linku generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ke sterilní jehle (potažené silikonem nebo jiným vhodným materiálem k minimalizaci kovových nečistot – není součástí balení).
- Připojte injekční lahvičku 1 k výstupní lince generátoru protlačením jehly přes pryžové septum. Otočte knoflíkem o 90° do základní pozice a počkejte 10 sekund, potom otočte knoflíkem zpět do původní pozice v souladu s pokyny pro používání generátoru.
- Připojte injekční lahvičku 1 pomocí sterilního větracího filtru $0,2\ \mu\text{m}$ k vakuované injekční lahvičce nebo k pumpě a zahajte vyplachování. Vyplachujte generátor přímo do injekční lahvičky 1 (přes jehlu).
- Na konci eluce nejprve vytáhněte jehlu z vakuované injekční lahvičky, aby v injekční lahvičce 1 vznikl atmosférický tlak, potom odpojte injekční lahvičku 1 od generátoru tím, že vyjmete jehlu z pryžového septa. Nakonec vyjmete sterilní odvětrávací filtr $0,2\ \mu\text{m}$ a

pomocí kleští přesuňte injekční lahvičku do otvoru se suchou lázní o teplotě 95 °C. Lahvičku ponechtejте při 95 °C po dobu alespoň 7 minut (nepřekročte 10 minut zahřívání) bez jakéhokoliv pohybu nebo míchání.

- l. Po 7 minutách vyjměte injekční lahvičku ze suché lázně, umístěte do řádně označeného olověného stínění a nechejte ji vychladnout asi 10 minut při pokojové teplotě.
- m. Zkontrolujte radioaktivitu injekční lahvičky pomocí vhodného kalibračního systému a výsledek si poznamenejte. Výši radioaktivity, kalibrační čas, číslo šarže a čas expirace zapište na štítek přiložený v balení a ten pak po značení radionuklidem nalepte na olověné stínění.
- n. Proveďte kontrolu kvality doporučenou metodou a zkontrolujte tak dodržení specifikací (viz bod „Kontrola kvality“).
- o. Před použitím je třeba roztok vizuálně zkontrolovat. Používejte pouze čirý roztok bez viditelných částic. Vizuální kontrolu je třeba z důvodu radiační ochrany provést pod odstíněným stínítkem.
- p. Injekční lahvičku s roztokem edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga) uchovávejte až do použití při teplotě do 25 °C. V době podání je nutno přípravek natáhnout asepticky a dodržovat zásady protiradiační ochrany. Podávanou dávku je třeba bezprostředně před podáním zkontrolovat pomocí vhodného kalibračního systému. Je třeba rovněž zaznamenat údaje o podání přípravku.

Schematické znázornění označení radionuklidem je uvedeno na obrázku 2



Obrázek 2: Postup označení radionuklidem při použití generátoru Galli Ad

Roztok edotreotidu označeného galliem (^{68}Ga) je stabilní až 4 hodiny po přípravě. Proto je možno použít roztok označený galliem do 4 hodin po přípravě podle radioaktivity, vyžadované při podání.

Radioaktivní odpad se musí zlikvidovat v souladu s příslušnými národními předpisy.

Po označení radionuklidem se správným množstvím reakčního pufru a eluci pomocí generátoru je jakékoliv další ředění jakýmkoliv přípravkem na ředění zakázáno.

Kontrola kvality

Tabulka 2: Specifikace edotreotidu značeného galliem-(^{68}Ga)

Test	Validační kritéria	Metoda
Vzhled	Čirý roztok bez viditelných částic	Vizuální kontrola

Test	Validační kritéria	Metoda
pH	3,2 – 3,8	Indikátorové proužky k měření pH
Efektivita značení koloidní formy gallia-68	$\leq 3 \%$	Tenkovrstvá chromatografie (ITLC1, podrobnosti viz níže)
Efektivita značení % volného gallia 68	$\leq 2 \%$	Tenkovrstvá chromatografie (ITLC2, podrobnosti viz níže)

Kontrolu kvality je z bezpečnostních důvodů třeba provádět na odstíněném stínítku.

Doporučená metoda ke stanovení efektivitě značení edotreotidu značeného galliem-⁶⁸Ga):

ITLC1:

Materiál

- Papír pro ITLC chromatografii se skleněnými vlákny (např. Agilent ITLC SGI001) nastříhaný na proužky 1 x 12 cm
- Mobilní fáze: roztok octanu amonného (77 g/l) ve vodě / metanol 50:50 v/v
- Vyvíjecí komora
- Radiometrický ITLC skener

Analýza vzorků

- Vyvíjecí komora TLC se připraví nalitím mobilní fáze do výšky 3 až 4 mm. Zakryjte komoru a ponechte ekvilibrovat.
- Na čárku tužkou 1 cm od dolního okraje proužku kápněte roztok edotreotidu značeného galliem-⁶⁸Ga).
- Vložte proužek do vyvíjecí komory a nechte vyvíjet, dokud mobilní fáze nepostoupí 9 cm od místa aplikace.
- Skenujte papírek radiometrickým ITLC skenerem
- Parametry retenčního faktoru (Rf):
Volné gallium (⁶⁸Ga) = 0 až 0,1
edotreotid značený galliem-⁶⁸Ga) = 0,8 až 1

Efektivita značení se vypočítá integrací píku s Rf = 0 až 0,1, což musí činit $\leq 3 \%$.

ITLC2:

Materiál

- Papír pro ITLC chromatografii se skleněnými vlákny (např. Agilent ITLC SGI001) nastříhaný na proužky 1 x 12 cm
- Mobilní fáze: citrát sodný 0,1 M (pH 5) ve vodě
- Vyvíjecí komora
- Radiometrický ITLC skener

Analýza vzorků

- Vyvíjecí komora TLC se připraví nalitím mobilní fáze do výšky 3 až 4 mm. Zakryjte komoru a ponechte ekvilibrovat.
- Na čárku tužkou 1 cm od dolního okraje proužku kápněte roztok edotreotidu značeného galliem-⁶⁸Ga).
- Vložte proužek do vyvíjecí komory a nechte vyvíjet, dokud mobilní fáze nepostoupí 9 cm od místa aplikace.
- Skenujte papírek radiometrickým ITLC skenerem
Parametry retenčního faktoru (Rf): ⁶⁸Ga edotreotid = 0,1 až 0,2
Volné gallium-68 = 0,9 až 1

Efektivita značení se vypočítá integrací píku s Rf = 0,9 až 1,0, což musí činit $\leq 2 \%$.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Gipharma S.r.l.
Via Crescentino
13040 Saluggia (VC)
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SomaKit TOC 40 mikrogramů kit pro radiofarmakum
edotreotidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje edotreotidum 40 µg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Prášek: fenanthrolin, kyselina gentisová, mannitol (E421)

Pufr: kyselina mravenčí, hydroxid sodný (E524), voda pro injekci

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Kit pro radiofarmakum

Krabička obsahuje:

- 1 injekční lahvička prášku
- 1 injekční lahvička pufru

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ke značení roztokem gallia (^{68}Ga) v kyselině chlorovodíkové, získaného z germania-galliového ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) generátoru, v přítomnosti reakčního pufru.

Intravenózní podání po značení radionuklidem.

K jednorázovému použití.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Léčivý přípravek je po značení radionuklidem radioaktivní.

8. POUŽITELNOST

EXP

Po značení radionuklidem použijte do 4 hodin.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po značení radionuklidem uchovávejte při teplotě do 25°C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Radioaktivní odpad musí být zlikvidován v souladu s příslušnými národními předpisy.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1141/001

13. ČÍSLO ŠARŽE:

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PRÁŠKEM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

SomaKit TOC 40 mikrogramů – prášek pro injekční roztok
edotreotidum
i.v. po značení radionuklidem

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE:

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

40 mikrogramů

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA S PUFREM****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

SomaKit TOC
Reakční pufr

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE:

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK STÍNICÍHO ŠTÍTU URČENÝ K NALEPENÍ AŽ PO ZNAČENÍ RADIONUKLIDEM

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

SomaKit TOC 40 mikrogramů – injekční roztok
Gallii-(⁶⁸Ga) edotreotidum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Podejte do 4 hodin po značení radionuklidem.

EXP: _____ Čas/datum

4. ČÍSLO ŠARŽE:

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Celková aktivita: _____ MBq
Celkový objem: _____ ml
Čas kalibrace: _____ Čas/datum

6. JINÉ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C



B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

SomaKit TOC 40 µg kit pro radiofarmakum Edotreotidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než je vám tento léčivý přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se radiologa, který bude na výkon dohlížet.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému radiologovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je SomaKit TOC a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SomaKit TOC používat
3. Jak se SomaKit TOC používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak SomaKit TOC uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je SomaKit TOC a k čemu se používá

Tento lék je radiofarmakum určené pouze k diagnostickým účelům. Obsahuje léčivou látku edotreotid. Před použitím se prášek v injekční lahvičce smíchá s radioaktivní látkou (chloridem gallitým značeným izotopem ⁶⁸Ga), čímž vznikne roztok edotreotidu značeného galliem-(⁶⁸Ga) (tento postup se nazývá značení radionuklidem).

Edotreotid značený galliem-(⁶⁸Ga) obsahuje malé množství radioaktivity. Po injekci do žíly dokáže zviditelnit některé části těla při speciálním zobrazovacím vyšetření (pozitronová emisní tomografie, PET). Tím lékaři získají snímky orgánů, které jim pomohou najít abnormální buňky nebo nádory a získat tak cenné informace o rozsahu nemoci.

Použití přípravku SomaKit TOC znamená vystavení malým dávkám radioaktivity. Váš lékař a radiolog dospěli k názoru, že klinický přínos vyšetření s radiofarmakem převyšuje riziko způsobené ozářením.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SomaKit TOC používat

SomaKit TOC nesmí být používán:

- jestliže jste alergický(á) na edotreotid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Poradte se s radiologem, než Vám bude SomaKit TOC podán:

- jestliže jste po předchozím podání přípravku SomaKit TOC zaznamenal(a) jakékoli příznaky alergické reakce (uvedené v bodě 4);
- jestliže máte problémy s ledvinami či játry (onemocnění ledvin nebo jater);
- jestliže jste mladší 18 let;
- jestliže se před vyšetřením nebo po něm objeví známky dehydratace;

- jestliže máte jiné zdravotní potíže, např. vysokou hladinu kortizolu (hormon) v těle (Cushingův syndrom), zánět, onemocnění štítné žlázy, jiný typ nádoru (hypofýzy (podvěsku mozkového), plic, mozku, prsu, imunitního systému, štítné žlázy, nadledvin atd.) nebo onemocnění sleziny, které by mohly negativně ovlivnit hodnocení snímků;
- jestliže užíváte jiné léky, např. analogy somatostatinu či glukokortikoidy, které mohou s přípravkem SomaKit TOC reagovat;
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že byste těhotná mohla být;
- jestliže kojíte.

Radiolog Vás bude informovat, zda máte po podání tohoto přípravku dodržovat nějaká další zvláštní opatření.

Před podáním přípravku SomaKit TOC

Před začátkem vyšetření pijte hodně vody, abyste mohl(a) během prvních několika hodin po něm co nejvíce močit. Tím zajistíte co nejrychlejší odstranění přípravku SomaKit TOC z těla.

Děti a dospívající

Tento přípravek není vhodný pro pacienty mladší 18 let, protože v této skupině nebyla prokázána jeho bezpečnost a účinnost.

Další léčivé přípravky a SomaKit TOC

Informujte radiologa o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zejména analogích somatostatinu a glukokortikoidech (rovněž zvaných kortikosteroidy), protože mohou ovlivnit hodnocení snímků. Jestliže užíváte analogy somatostatinu, možná budete tuto léčbu muset krátkodobě pozastavit.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se s radiologem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Pokud je možné, že jste těhotná, opozdila se Vám menstruace či kojíte, musíte o tom před podáním přípravku informovat radiologa.

Případné pochybnosti proberte s radiologem, který bude na vyšetření dohlížet.

O bezpečnosti a účinnosti použití tohoto přípravku během těhotenství neexistují žádné informace. Proto lze během těhotenství provádět pouze nezbytná vyšetření, jejichž pravděpodobný přínos výsoce převyšuje riziko, které z nich pro matku a plod vyplývá.

Pokud kojíte, radiolog může buď vyšetření odložit, dokud kojení neukončíte, nebo Vás požádat, abyste kojení přerušila a toto mléko zlikvidovala, dokud radioaktivní materiál nezmizí z těla (8 hodin po přípravku podání SomaKit TOC).

Zeptejte se radiologa, kdy můžete v kojení pokračovat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je považováno za nepravděpodobné, že by přípravek SomaKit TOC narušil Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

SomaKit TOC obsahuje sodík

Tento lékařský přípravek obsahuje 1,5 mmol (neboli 32,5 mg) sodíku v jedné dávce. To je nutno vzít v úvahu, pokud jste na dietě s nízkým obsahem sodíku..

3. Jak se SomaKit TOC používá

Existují přísné zákony o použití, manipulaci a likvidaci radiofarmaceutických přípravků. SomaKit TOC lze používat pouze ve zvláštních kontrolovaných prostorech. S tímto přípravkem mohou

manipulovat a podávat jej pouze kvalifikované osoby, vyškolené v jeho bezpečném použití. Tyto osoby se zvláště starají o bezpečné použití tohoto přípravku a budou Vás informovat o své činnosti.

Radiolog, který na výkon dohlíží, rozhodne o množství přípravku SomaKit TOC, které se ve Vašem případě použije. Bude to nejmenší množství potřebné k tomu, aby byla získána požadovaná informace. Obvykle doporučené množství u dospělých se pohybuje od 100 do 200 MBq (megabequerelů, což je jednotka používaná k vyjádření radioaktivity).

Podání přípravku SomaKit TOC a provedení výkonu

Po značení radionuklidem se SomaKit TOC podává v nitrožilní injekci.

Jedna injekce je dostatečná k provedení testu, který lékař potřebuje.

Po injekci dostanete něco k pití a bezprostředně před vyšetřením se půjdete vymočit.

Délka vyšetření Radiolog Vám sdělí, jak dlouho bude vyšetření přibližně trvat.

Po podání přípravku SomaKit TOC byste měl(a):

- vyhnout se blízkému kontaktu s malými dětmi a těhotnými ženami po dobu 8 hodin po injekci
- často močit, aby se přípravek vyloučil z těla-

Radiolog Vám sdělí, zda máte po podání tohoto přípravku dodržovat nějaká další zvláštní opatření. S případnými dotazy se obraťte na radiologa.

Jestliže jste dostal(a) více přípravku SomaKit TOC, než jste měl(a)

Předávkování je nepravděpodobné, protože Vám bude podána pouze jedna dávka přípravku důkladně kontrolovaná radiologem, který na celé vyšetření dohlíží. Nicméně, v případě předávkování bude zajištěna odpovídající léčba. Časté pití a močení urychlí odstranění radioaktivní látky z těla.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se radiologa, který na vyšetření dohlíží.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Žádné nežádoucí účinky přípravku SomaKit TOC nebyly hlášeny, přesto však může dojít k alergické reakci (přecitlivělosti na přípravek). Možné příznaky jsou: nával horka, zarudnutí kůže, otok, svědění, pocit na zvracení a potíže s dýcháním. V případě alergické reakce zajistí zdravotnický personál odpovídající léčbu.

Toto radiofarmakum bude vydávat malé množství ionizujícího záření, které znamená minimální riziko nádorového onemocnění nebo vrozených vad.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to radiologovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak SomaKit TOC uchovávat

Tento přípravek nebudete muset uchovávat. Za uchovávání v určených prostorech je zodpovědný odborník. Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

Následující informace jsou určeny pouze pro odborníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

SomaKit TOC nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po značení radionuklidem je SomaKit TOC třeba použít během 4 hodin. Po značení radionuklidem uchovávejte při teplotě do 25°C.

SomaKit TOC nelze použít, pokud jsou na něm viditelné známky zhoršení kvality.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Před likvidací radioaktivních přípravků, dokud radioaktivita dostatečně nepoklesne. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co SomaKit TOC obsahuje

- Léčivou látkou je edotreotidum. Jedna injekční lahvička prášku obsahuje edotreotidum 40 µg.
- Pomocnými látkami jsou: fenantrolin, kyselina gentisová, mannitol, kyselina mravenčí, hydroxid sodný, voda pro injekci.

SomaKit TOC obsahuje sodík (viz bod 2).

Roztok po značení radionuklidem obsahuje také kyselinu chlorovodíkovou.

Jak SomaKit TOC vypadá a co obsahuje toto balení

SomaKit TOC je kit pro radiofarmakum, obsahující tyto složky:

- Skleněná injekční lahvička s černým odtrhovacím uzávěrem, obsahující bílý prášek.
- Skleněná injekční lahvička se žlutým odtrhovacím uzávěrem, obsahující čirý a bezbarvý roztok.

Radioaktivní látka není součástí soupravy a je nutno ji přidat během přípravy před injekcí.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630 Saint Genis Pouilly

Francie

tel: +33 4 50 99 30 70

fax: +33 4 50 99 30 71

Email: info@adacap.com

Výrobce:

Gipharma S. r.l.

Via Crescentino,

13040 Saluggia (VC)

Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**
Advanced Accelerator Applications

IE, UK
Advanced Accelerator Applications UK Limited
Tel: + 44 1761 404 277

Tel/Tél/Tel/Sími: + 33 4 50 99 30 70

CY, EL

BIOKOΣMOΣ AEBE

Tηλ: +30 22920 63900

DE

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH

Tel: +49 228 925 88 30

DK, EE, FI, NO, SE

SAM Nordic

Tel/Puh/Tlf: +46-8-7205822

ES

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Tel: + 34 976 600 126

IT

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Tel: + 39 0125 5612 11

PL

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Tel: +48 22 57 21 555

PT

Advanced Accelerator Applications (Portugal),

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 211212018

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Kompletní souhrn údajů o přípravku SomaKit je dodáván jako samostatný dokument v obalu přípravku, aby měli zdravotničtí pracovníci další vědecké a praktické informace o podávání a použití tohoto radiofarmaka.

Viz souhrn údajů o přípravku.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GalliaPharm 0,74–1,85 GBq radionuklidový generátor

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Radionuklidový generátor obsahuje – jako mateřský nuklid – germanium (^{68}Ge), které se rozkládá na dceřiný nuklid gallium (^{68}Ga). Germanium (^{68}Ge) sloužící k přípravě ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) generátoru je bez nosiče. Celková radioaktivita vyvolaná germaniem (^{68}Ge) a nečistotami emitujícími záření gama nepřesahuje 0,001 %.

Radionuklidový generátor GalliaPharm 0,74–1,85 GBq je systém sloužící k eluci roztoku chloridu gallitého-(^{68}Ga) pro radioaktivní značení podle Evropského lékopisu č. 2464. Tento roztok je eluován z kolony, na níž je fixován mateřský nuklid germanium (^{68}Ge). Z něj pak vzniká gallium (^{68}Ga). Systém je odstíněn. Fyzikální vlastnosti nuklidů mateřské a dceřiné látky jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1: Fyzikální vlastnosti izotopů germania (^{68}Ge) a gallia (^{68}Ga)

	Fyzikální vlastnosti	
	^{68}Ge	^{68}Ga
Poločas	270,95 dne	67,71 minuty
Typ fyzikálního rozpadu	Záchyt elektronu	Emise pozitronů
RTG záření	9,225 keV (13,1 %) 9,252 keV (25,7 %) 10,26 keV (1,64 %) 10,264 keV (3,2 %) 10,366 keV (0,03 %)	8,616 keV (1,37 %) 8,639 keV (2,69 %) 9,57 keV (0,55 %)
Záření gama		511 keV (178,28 %) 578,55 keV (0,03 %) 805,83 keV (0,09 %) 1 077,34 keV (3,22 %) 1 260,97 keV (0,09 %) 1 883,16 keV (0,14 %)
Beta+		Energie Max. energie 352,60 keV 821,71 keV (1,20 %) 836,00 keV 1 899,01 keV (87,94 %)
Údaje získané z databáze NUDAT (www.nndc.bnl.gov)		

5 ml eluátu obsahuje potenciální maximum 1850 MBq ^{68}Ga a 18,5 kBq ^{68}Ge (kontaminace 0,001 % v eluátu). To odpovídá 1,2 ng gallia a 0,07 ng germania.

Množství roztoku chloridu gallitého-(^{68}Ga) k radioaktivnímu značení dle Evropského lékopisu, které lze eluovat z generátoru, je závislé na přítomném množství germania (^{68}Ge), použitém objemu eluentu (obvykle 5 ml) a času od předchozí eluce. Jsou-li mateřské a dceřiné nuklidy v rovnováze, lze eluovat více než 60 % přítomného gallia (^{68}Ga).

Tabulka 2 shrnuje aktivitu v generátoru a aktivitu získanou elucí na počátku a konci doby použitelnosti.

Tabulka 2: aktivita v generátoru a aktivita získaná elucí

Intenzita záření	Aktivita v generátoru na počátku doby použitelnosti	Aktivita v generátoru na konci doby použitelnosti	Aktivita v eluátu na počátku doby použitelnosti*	Aktivita v eluátu na konci doby použitelnosti*
0,74 GBq	0,74 GBq $\pm$ 10 %	0,3 GBq $\pm$ 10 %	NLT 0,45 GBq	NLT 0,18 GBq
1,11 GBq	1,11 GBq $\pm$ 10 %	0,4 GBq $\pm$ 10 %	NLT 0,67 GBq	NLT 0,24 GBq
1,48 GBq	1,48 GBq $\pm$ 10 %	0,6 GBq $\pm$ 10 %	NLT 0,89 GBq	NLT 0,36 GBq
1,85 GBq	1,85 GBq $\pm$ 10 %	0,7 GBq $\pm$ 10 %	NLT 1,11 GBq	NLT 0,42 GBq

NLT (not less than) = ne méně než * v rovnovážném stavu

Podrobnější vysvětlení a příklady aktivity získané elucí v různých časech jsou uvedeny v bodě 12.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Radionuklidový generátor

Generátor je dodáván ve formě pouzdra z nerezové oceli se dvěma držadly a vstupním a výstupním portem. Zdroj elučního roztoku se připevní ke vstupnímu portu, eluát lze shromažďovat na výstupním portu nebo může proudit přímo do aparátu, který zajišťuje syntézu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek není určen k přímému použití u pacientů.

Eluát z radionuklidového generátoru (roztok chloridu gallitého-(⁶⁸Ga)) je indikován k *in vitro* značení specifických nosných molekul, které byly vyvinuty a schváleny k radioaktivnímu značení takovým roztokem, a to k zobrazování pomocí pozitronové emisní tomografie (PET).

4.2 Dávkování a způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen k použití pouze ve specializovaných zařízeních nukleární medicíny a mohou s ním pracovat pouze specialisté zvlášť v provádění radioaktivního značení *in vitro*.

Dávkování

Množství eluátu roztoku chloridu gallitého-(⁶⁸Ga) potřebné k radioaktivnímu značení a množství léčivého přípravku značeného galliem (⁶⁸Ga) k následnému podání bude záviset na typu radioaktivně značeného léčivého přípravku a jeho plánovaném použití. Další informace najdete v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být označen.

Pediatrická populace

Další informace o použití u dětí najdete v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být označen galliem (⁶⁸Ga).

Způsob podání

Roztok chloridu gallitého-(^{68}Ga) není určen k přímému použití u pacientů, ale používá se *in vitro* k radioaktivnímu značení různých nosičových molekul. Je nutné dodržet cestu podání výsledného léčivého přípravku.

Návod k bezprostřední přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

4.3 Kontraindikace

Roztok chloridu gallitého-(^{68}Ga) nepodávejte přímo pacientům.

Použití léčivých přípravků označených ^{68}Ga je kontraindikováno v případě hypersenzitivity na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Informace o kontraindikacích konkrétních léčivých přípravků značených galliem (^{68}Ga), připravených radioaktivním značením pomocí roztoku chloridu gallitého-(^{68}Ga) najdete v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Roztok chloridu gallitého-(^{68}Ga) se nepodává přímo pacientům, ale slouží k izotopickému značení různých nosičových molekul *in vitro*.

Individuální posouzení poměru přínos/riziko

U každého pacienta musí být radiační expozice odůvodněna pravděpodobným přínosem. Podaná aktivita musí v každém případě být ta nejnižší, která ještě zajistí potřebné informace.

Obecná upozornění

Informace o zvláštních upozorněních a opatřeních pro použití léčivých přípravků značených galliem (^{68}Ga) najdete v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci ke konkrétnímu přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí roztoku chloridu gallitého-(^{68}Ga) s jinými léčivými přípravky nebyly provedeny, protože roztok je určen k radioaktivnímu značení léčivých přípravků.

Informace o interakcích při použití léčivých přípravků značených galliem (^{68}Ga) najdete v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Pokud je plánováno podání radiofarmak ženě ve fertilním věku, je důležité zjistit, zda není těhotná. Každou ženu, u které se nedostavila menstruace, je třeba považovat za těhotnou, pokud se neprokáže opak. Pokud nelze vyloučit těhotenství pacientky (absence či značná nepravidelnost menstruace atd.), má být pacientce nabídnuta alternativní metoda vyšetření bez použití ionizujícího záření (pokud je k dispozici).

Těhotenství

Při vyšetřeních s radionuklidy provedených u těhotných žen je dávkou radioaktivity vystaven také plod. Proto lze během těhotenství provádět pouze nezbytná vyšetření, jejichž pravděpodobný přínos výsoce převyšuje riziko, které z nich pro matku a plod vyplývá.

Kojení

Před podáním radioaktivního léčivého přípravku kojící matce je třeba zvážit, zda není možné vyšetření odložit na období po ukončení kojení. Je-li podání považováno za nezbytné, je nutné přerušit kojení a mléko, které se v prsu vytvoří, je nutno odsát a zlikvidovat.

Další informace o použití léčivého přípravku značeného galliem (^{68}Ga) během těhotenství a kojení jsou uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci ke konkrétnímu přípravku, který má být radioaktivně označen.

Fertilita

Další informace o použití léčivého přípravku značeného galliem (^{68}Ga) a jeho vlivu na fertilitu jsou uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci ke konkrétnímu přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje po podání léčivých přípravků značených galliem (^{68}Ga) budou specifikovány v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.8 Nežádoucí účinky

Možné nežádoucí účinky po podání léčivého přípravku značeného galliem (^{68}Ga) budou záviset na konkrétním léčivém přípravku. Tyto informace budou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku či příbalové informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Náhodné podání eluátu obsahujícího 0,1 mol/l kyseliny chlorovodíkové může způsobit místní podráždění žíly a v případě paravenózní podané injekce nekrózu tkáně. Katetr nebo postižené místo opláchněte fyziologickým roztokem.

Neúmyslné podání eluátu s volným ^{68}Ga by nemělo mít žádné toxické účinky. Podané volné ^{68}Ga se téměř zcela rozpadá na stabilní ^{68}Zn během krátké doby (97 % se rozloží za 6 hodin). Během této doby je ^{68}Ga koncentrován zejména v krvi/plazmě (vázaný na transferin) a v moči. U pacienta zajistěte dostatečnou hydrataci k posílení vylučování ^{68}Ga ; doporučuje se forsírovaná diuréza a časté vyprazdňování močového měchýře.

Dávku radiace u člověka lze odhadnout pomocí informací uvedených v bodě 11.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná diagnostická radiofarmaka, ATC kód: V09X.

Farmakodynamické vlastnosti léčivých přípravků značených galliem (^{68}Ga) a připravených radioaktivním značením pomocí eluátu generátoru před jejich podáním budou záviset na charakteru léčivého přípravku, který bude radioaktivně označen. Další informace najdete v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci přípravku, který má být radioaktivně označen.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem GalliaPharm u všech podskupin pediatrické populace vzhledem k absenci významného léčebného účinku u dosavadní léčby (informace o pediatrickém použití viz bod 4.2). Toto zproštění se však nevztahuje na diagnostické nebo terapeutické použití přípravku, navázaného na molekule nosiče.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Roztok chloridu gallitého- (^{68}Ga) není určen k přímému použití u pacientů, ale používá se *in vitro* k radioaktivnímu značení různých nosičových molekul. Farmakokinetické vlastnosti léčivých přípravků značených galliem (^{68}Ga) budou tedy záviset na charakteru léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Ačkoli roztok chloridu gallitého- (^{68}Ga) není určen k přímému použití u pacientů, jeho farmakokinetické vlastnosti byly studovány u potkanů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické vlastnosti léčivých přípravků značených galliem (^{68}Ga) připravených radioaktivním značením pomocí roztoku chloridu gallitého- (^{68}Ga) budou záviset na charakteru léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

5 ml eluátu přípravku GalliaPharm obsahuje až 1850 MBq aktivity ^{68}Ga a 18,5 kBq ^{68}Ge (kontaminace 0,001 % v eluátu). To odpovídá 1,2 ng gallia a 0,07 ng germania.

Toxikologické studie prokázaly, že při jednorázové intravenózní injekci 20-38 mg Ga/kg u potkanů nebo 15-35 mg Ga/kg u králíků (ve formě gallium-laktátu) nebyl pozorován žádný úhyn zvířat. Dávka, která nezpůsobí žádnou toxicitu po opakovaném podávání, nebyla stanovena, LD₅₀ však činí 67,5 mg Ga/kg u potkanů a 80 mg Ga/kg u myši po každodenním podávání dusičnanu gallitého po dobu 10 dní. Tento léčivý přípravek není určen k pravidelnému nebo kontinuálnímu podávání.

Studie farmakodynamických vlastností na potkanech ukázaly, že po intravenózním podání potkanům je chlorid gallitý- (^{68}Ga) pomalu eliminován z krve s biologickým poločasem 188 hodin u samců a 254 hodin u samic potkana. To proto, že se volné Ga^{3+} chová podobným způsobem jako ionty Fe^{3+} . Protože je však biologický poločas ^{68}Ga mnohem delší než jeho fyzikální poločas rozpadu (67,71 minut), před uplynutím 188 resp. 254 hodin se téměř všechny izotop již rozpadl na neaktivní izotop ^{68}Zn . Například po 6 hodinách se rozpadlo cca 97 % z původního ^{68}Ga .

^{68}Ga je převážně vylučováno do moči, k jisté retenci dochází v játrech a ledvinách. Orgány s nejvyšší radioaktivitou ^{68}Ga (kromě krve, plazmy a moči) jsou játra (1,5 % z injikované dávky na gram u samic a 0,8 % u samců potkanů po 60 min) a dále plíce, slezina a kosti (0,8-1,1 % z injikované dávky na gram u samic a 0,5 % u samců potkanů po 60 min). U samic potkanů je radioaktivita ^{68}Ga v reprodukčních orgánech, tj. v děloze a vaječnících, srovnatelná s plícemi (1,1-1,3 % injikované dávky/g). Radioaktivita ^{68}Ga ve varlatech u samců potkanů je velmi nízká (≤ 2 % injikované dávky/g, bez ohledu na dobu od podání).

Radioaktivita z rozpadu ^{68}Ge je u potkanů extrémně nízká: nejvyšší hodnoty jsou v moči a játrech ($\leq 2 \times 10^{-4} \%$ podané dávky na gram, 5 minut až 3 hodiny po injekci).

Extrapolací hodnot ^{68}Ga od samic a samců potkanů byla stanovena odhadovaná efektivní dávka pro 57kg ženu 0,0483 mSv/MBq a pro 70kg muže 0,0338 mSv/MBq.

Žádné teratogenní účinky nebo výrazná toxicita u matek nebyly pozorovány u křečků, jimž bylo 8. den březosti intravenózně podáno 30 mg Ga nebo 40 mg Ge na kg.

Mutagenní nebo karcinogenní potenciál tohoto přípravku nebyl zjišťován.

Celkově byly účinky v neklinických studiích pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

- Matrice kolony: oxid titaničitý
- Eluční roztok: sterilní roztok ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l

6.2 Inkompatibility

Značení nosičových molekul pomocí chloridu gallitého- (^{68}Ga) je velmi citlivé na přítomnost stopových kovových nečistot.

Veškeré skleněné předměty, injekční jehly atd., používané při přípravě radioaktivně značených léčivých přípravků, musí být řádně očištěny, aby na nich nezůstaly stopové zbytky kovu. Aby se minimalizovaly hladiny stopových kovových nečistot, lze používat jen injekční jehly s prokázanou odolností vůči zředěné kyselině (například nekovové).

U lahvičky na eluát se nedoporučuje používat zátky z nepotahované chlorbutylové pryže, neboť mohou obsahovat značné množství zinku, který bude do kyselého eluátu extrahován.

6.3 Doba použitelnosti

Radionuklidový generátor: 12 měsíců od data kalibrace.
Datum kalibrace a doba použitelnosti jsou uvedeny na štítku.

Eluát chloridu gallitého- (^{68}Ga) : Eluát použijte ihned po eluci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Radionuklidový generátor: Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití

Skleněná kolona je zhotovena z borosilikátového trubicového skla (typ I dle Ph. Eur.) a zástrček z PEEK (polyetheretherketonu), které se připojují ke vstupní a výstupní lince z PEEK pomocí ručně utahovaných konektorů pro HPLC. Obě linky jsou připojeny ke dvěma konektorům, které procházejí vnějším obalem generátoru GalliaPharm.

Kolona je uzavřena v olověném štítu. Ten je fixován ve vnějším pouzdře z nerezové oceli se dvěma držadly.

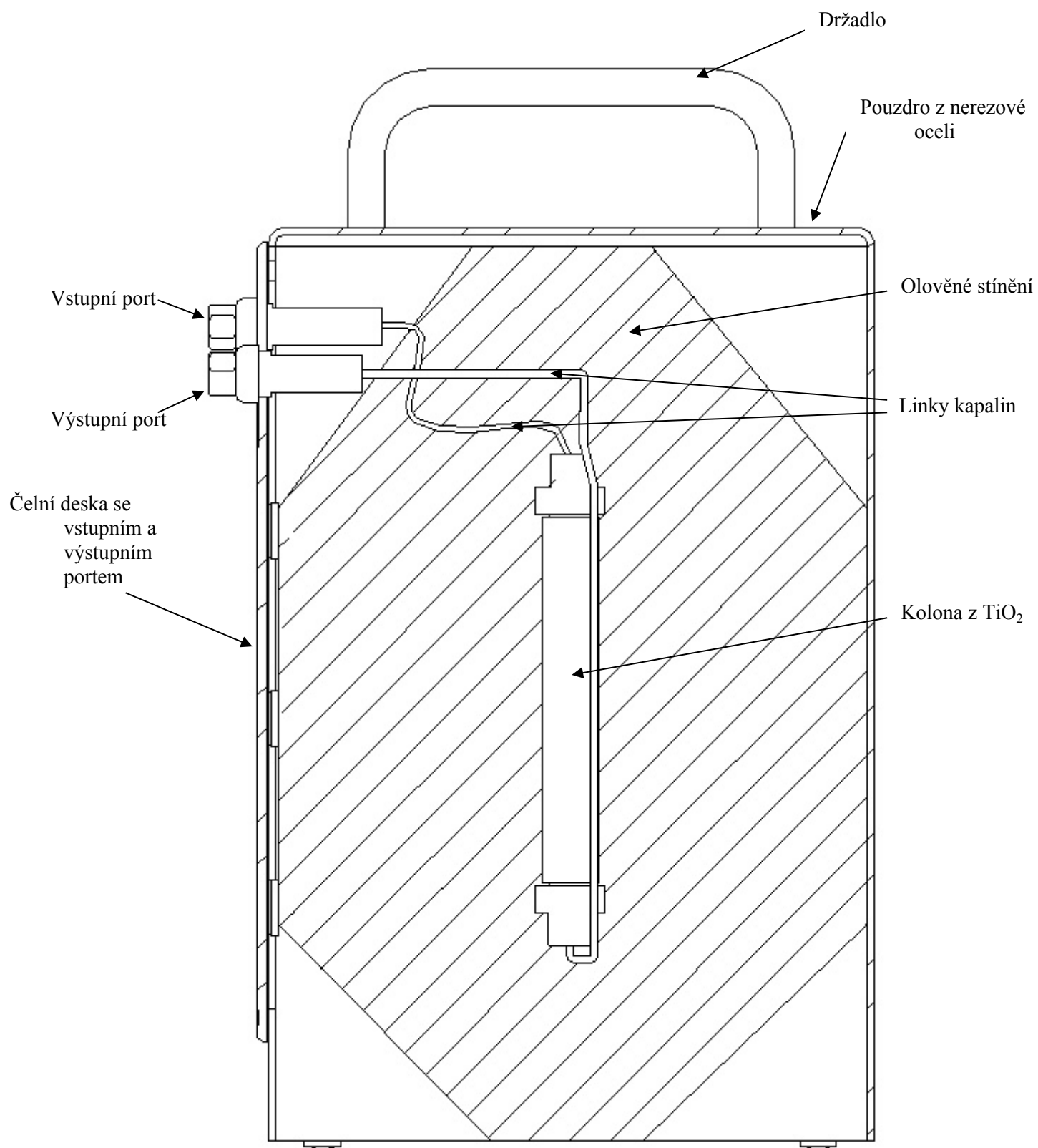
Příslušenství dodávané s generátorem:

1. 1x PP vak obsahující 250 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l (PP - polypropylen)
2. 1x odvětrávaný trn (ABS -akrylonitrilbutadienstyren/PE - polyethylen)
3. 2x adaptér 1/16“ na kónus LUER M (PEEK)
4. 2x hadička 60 cm (PEEK)
5. 1x hadička 40 cm (PEEK)
6. 1x hadička 20 cm (PEEK)
7. 3x ručně utahovaný konektor 1/16“ 10-32 (PEEK)
8. 1x ručně utahovaný konektor 1/16“ M6 (PEEK)
9. 1x uzavíratelná rozbočka (TPX – polymethylpenten/HDPE – polyethylen s vysokou hustotou)
10. 1x zasouvací spojka LUER (PP)

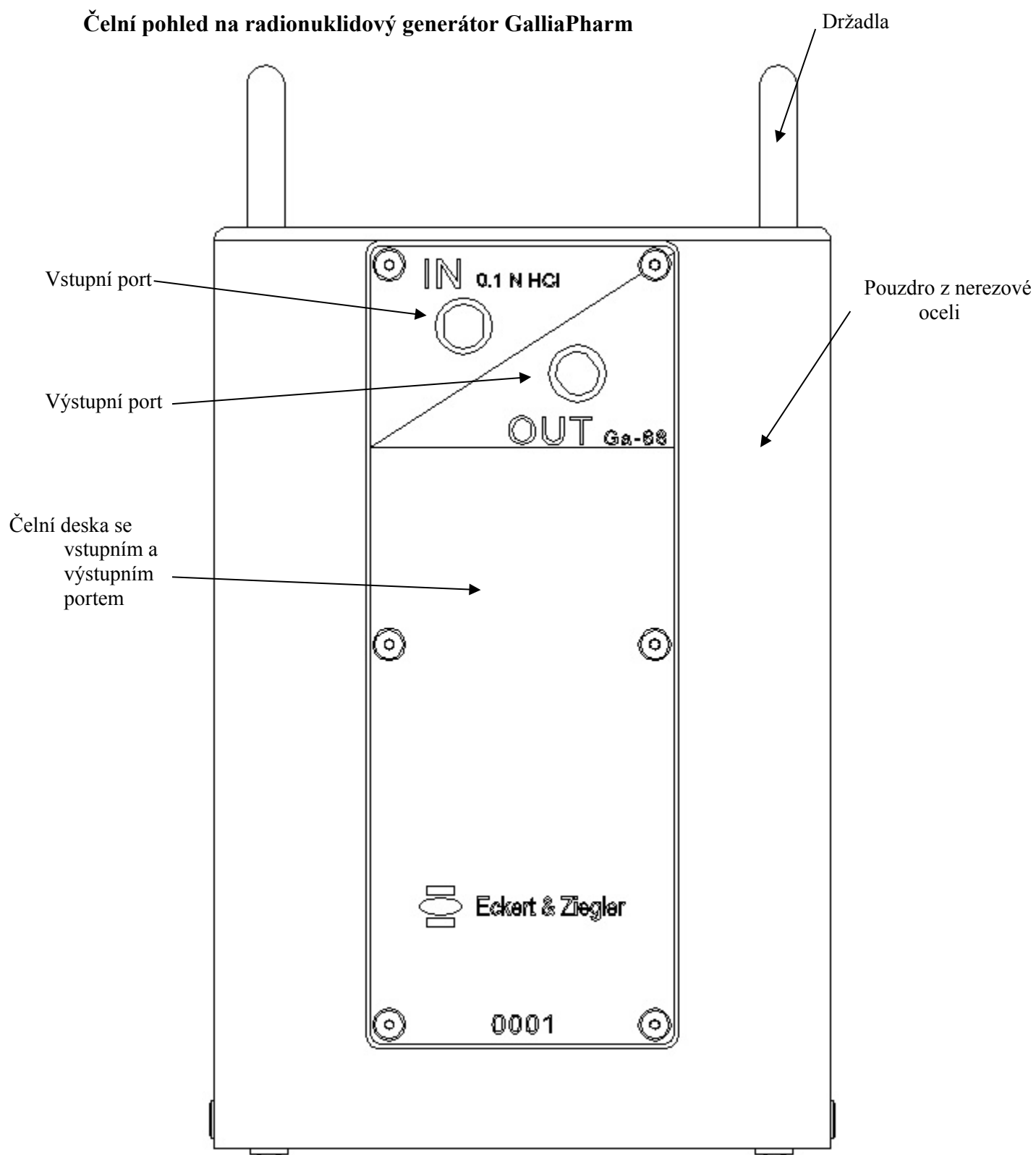
Velikosti balení:

Radionuklidové generátory mají k datu kalibrace následující aktivity ^{68}Ge : 0,74 GBq, 1,11 GBq, 1,48 GBq, 1,85 GBq.

Průřez radionuklidovým generátorem GalliaPharm



Čelní pohled na radionuklidový generátor GalliaPharm



Velikost: 230 × 132 × 133 mm (V × Š × H)

Hmotnost: asi 14 kg

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná upozornění

Radiofarmaka mohou získávat, používat a aplikovat pouze autorizované osoby v určených klinických podmínkách. Jejich příjem, uchovávání, použití, přesuny a likvidace podléhají předpisům a podmínkám povolení kompetentního orgánu.

Radiofarmaka je nutno připravovat způsobem, který splňuje požadavky na radiační bezpečnost a farmaceutickou kvalitu. Je třeba přijmout odpovídající aseptická opatření.

Generátor se nesmí z žádného důvodu rozebírat– mohlo by dojít k poškození vnitřních komponent a úniku radioaktivních látek. Kromě toho by demontáž pouzdra exponovala olověný štít obsluhy.

Podání musí být provedeno tak, aby bylo riziko kontaminace přípravku a ozáření obsluhy minimální. Je nutné zajistit adekvátní stínění.

Podání radiofarmak znamená riziko vnějšího ozáření nebo kontaminace z rozlité moči, zvratků apod. u osob v okolí. Je proto nutno podniknout opatření na ochranu proti ionizujícímu záření v souladu s národními předpisy.

Před likvidací je nutno odhadnout zbytkovou aktivitu generátoru.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

88/117/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 9. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 5. 2019

11. DOZIMETRIE

Dávky záření, které jednotlivé orgány obdrží po intravenózním podání léčivého přípravku značeného galliem (^{68}Ga), závisí na konkrétním léčivém přípravku, který být radioaktivně označen. Informace o radiační zátěži po podání konkrétního radioaktivně značeného přípravku naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

Dozimetrické tabulky 3 a 4 níže slouží k posouzení příspěvku nenavázaného gallia (^{68}Ga) k radiační zátěži po plánovaném podání radioaktivně (^{68}Ga) značeného léčivého přípravku nebo neúmyslné intravenózní aplikaci roztoku chloridu gallitého- (^{68}Ga).

Jednotlivé dozimetrické odhady vycházejí ze studie distribuce látky u potkanů a výpočty byly provedeny podle klasifikace OLINDA (Organ Level Internal Dose Assessment Code). Hodnoty byly měřeny po 5, 30, 60, 120 a 180 minutách.

Tabulka 3: Absorbovaná dávka na jednotku podaného množství – neúmyslné podání u žen

Orgán	Absorbovaná dávka na podanou jednotku aktivity (mGy/MBq)					
	Dospělí (57 kg)	15 let (50 kg)	10 let (30 kg)	5 let (17 kg)	1 rok (10 kg)	Novorozenec (5 kg)
Nadledviny	0,0114	0,0112	0,0164	0,0238	0,0403	0,0782
Mozek	0,0180	0,0159	0,0176	0,0206	0,0292	0,0667
Prsa	0,0059	0,0058	0,0110	0,0163	0,0269	0,0545
Stěna žlučníku	0,0096	0,0092	0,0127	0,0201	0,0390	0,0750
Stěna dolní části tlustého střeva	0,0032	0,0032	0,0050	0,0077	0,0133	0,0292
Tenké střevo	0,0039	0,0039	0,0062	0,0099	0,0178	0,0376
Stěna žaludku	0,0057	0,0056	0,0088	0,0133	0,0250	0,0502
Stěna horní části tlustého střeva	0,0040	0,0039	0,0067	0,0104	0,0199	0,0425
Srdeční stěna	0,1740	0,1940	0,3010	0,4830	0,8730	1,7200
Ledviny	0,0385	0,0421	0,0600	0,0888	0,1600	0,4150
Játra	0,0972	0,0974	0,1480	0,2200	0,4270	0,9890
Plíce	0,1860	0,2240	0,3190	0,4930	0,9840	2,7100
Sval	0,0073	0,0076	0,0131	0,0319	0,0622	0,0954
Vaječníky	0,0188	0,0203	0,0566	0,0988	0,2250	0,4590
Pankreas	0,0187	0,0218	0,0406	0,0547	0,1120	0,3400
Kostní dřeň	0,0225	0,0256	0,0415	0,0777	0,1770	0,5710
Osteogenní buňky	0,1160	0,1140	0,1840	0,3100	0,7350	2,3500
Kůže	0,0029	0,0029	0,0044	0,0067	0,0122	0,0271
Slezina	0,0055	0,0056	0,0086	0,0130	0,0238	0,0492
Brzlík	0,0100	0,0102	0,0133	0,0190	0,0297	0,0570
Štítná žláza	0,2210	0,2980	0,4600	1,0200	1,9300	2,6300
Stěna močového měchýře	0,0023	0,0022	0,0038	0,0063	0,0110	0,0222
Děloha	0,0792	0,0802	1,3400	2,0300	3,6900	1,4700
Celé tělo	0,0177	0,0178	0,0289	0,0468	0,0920	0,2340
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,0483	0,0574	0,1230	0,2090	0,4100	0,7170

Tabulka 4: Absorbovaná dávka na jednotku podaného množství – neúmyslné podání u mužů

Absorbovaná dávka na podanou jednotku aktivity (mGy/MBq)						
Orgán	Dospělí (70 kg)	15 let (50 kg)	10 let (30 kg)	5 let (17 kg)	1 rok (10 kg)	Novorozenec (5 kg)
Nadledviny	0,0093	0,0112	0,0165	0,0235	0,0377	0,0749
Mozek	0,0134	0,0137	0,0148	0,0170	0,0241	0,0563
Prsa	0,0062	0,0074	0,0142	0,0213	0,0350	0,0725
Stěna žlučníku	0,0081	0,0096	0,0137	0,0213	0,0409	0,0803
Stěna dolní části tlustého střeva	0,0015	0,0020	0,0031	0,0051	0,0091	0,0204
Tenké střevo	0,0022	0,0029	0,0048	0,0080	0,0146	0,0309
Stěna žaludku	0,0048	0,0066	0,0099	0,0153	0,0287	0,0560
Stěna horní části tlustého střeva	0,0027	0,0033	0,0058	0,0094	0,0182	0,0385
Srdeční stěna	0,3030	0,3930	0,6110	0,9830	1,7800	3,4900
Ledviny	0,0198	0,0241	0,0345	0,0510	0,0911	0,2310
Játra	0,0766	0,1030	0,1570	0,2330	0,4500	1,0400
Plíce	0,1340	0,2000	0,2850	0,4390	0,8720	2,3800
Sval	0,0051	0,0074	0,0129	0,0326	0,0636	0,0961
Pankreas	0,0187	0,0257	0,0480	0,0646	0,1310	0,4030
Kostní dřev	0,0138	0,0154	0,0243	0,0441	0,0980	0,3110
Osteogenní buňky	0,0431	0,0558	0,0901	0,1510	0,3560	1,1300
Kůže	0,0020	0,0024	0,0036	0,0057	0,0103	0,0232
Slezina	0,0041	0,0056	0,0084	0,0130	0,0227	0,0469
Varlata	0,0011	0,0018	0,0075	0,0094	0,0138	0,0239
Brzlík	0,0139	0,0158	0,0194	0,0276	0,0417	0,0794
Štítná žláza	0,1980	0,3250	0,5020	1,1200	2,1100	2,8800
Stěna močového měchýře	0,0011	0,0013	0,0022	0,0039	0,0070	0,0152
Celé tělo	0,0115	0,0147	0,0237	0,0383	0,0748	0,1900
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,0338	0,0506	0,0756	0,1340	0,2600	0,5550

Efektivní dávka při náhodném intravenózním podání látky s aktivitou 250 MBq činí 12,1 mSv pro dospělé 57kg ženy a 8,45 mSv pro dospělé 70kg muže.

Údaje o dávce radiace u pacientů po podání gallia-(⁶⁸Ga)-citrátu uvedené níže v tabulce 5 pocházejí z ICRP 53 a lze podle nich odhadnout distribuci látky po neúmyslné aplikaci nenavázaného gallia ⁶⁸Ga z eluátu generátoru, i když byly údaje získané na základě jiné soli látky.

Tabulka 5: Absorbovaná dávka na jednotku aktivity u neúmyslně podaného gallia-(⁶⁸Ga)-citrátu

Orgán	Absorbovaná dávka na podanou jednotku aktivity (mGy/MBq)				
	Dospělí	15 let	10 let	5 let	1 rok
Nadledviny	0,034	0,044	0,064	0,088	0,140
Povrch kosti	0,037	0,048	0,080	0,140	0,310
Prs	0,014	0,014	0,023	0,037	0,074
Stěna dolní části tlustého střeva	0,018	0,022	0,036	0,059	0,110
Tenké střevo	0,064	0,080	0,140	0,230	0,450
Stěna žaludku	0,014	0,017	0,027	0,044	0,084
Stěna horní části tlustého střeva	0,053	0,064	0,110	0,180	0,360
Ledviny	0,026	0,032	0,046	0,068	0,120
Játra	0,027	0,035	0,053	0,079	0,150
Plíce	0,013	0,016	0,025	0,041	0,080
Pankreas	0,014	0,018	0,029	0,047	0,089
Kostní dřeň	0,046	0,064	0,110	0,210	0,450
Slezina	0,036	0,051	0,080	0,130	0,240
Varlata	0,013	0,015	0,024	0,039	0,077
Štítná žláza	0,012	0,015	0,025	0,042	0,081
Stěna močového měchýře	0,014	0,016	0,026	0,044	0,081
Jiné tkáně	0,013	0,015	0,025	0,041	0,080
Efektivní dávka (mSv/MBq)	0,027	0,034	0,056	0,095	0,190

Expozice externímu ozáření

Průměrné ozáření povrchu nebo při kontaktu generované radionuklidovým generátorem (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) činí méně než 0,14 µSv/h na MBq ⁶⁸Ge. Například generátor o aktivitě 1,85 GBq vyvolá maximální povrchovou dávku 260 µSv/h. Obecně se doporučuje generátor uchovávat za pomocným stíněním, aby byla expozice provozního personálu minimální.

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Všeobecnou manipulaci, připevnění hadiček, výměnu nádoby se sterilním roztokem ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l, eluci generátoru a další činnosti, které potenciálně vystaví generátor GalliaPharm prostředí, je nutné provádět za použití aseptických technik ve vhodně čistém prostředí podle platné národní legislativy. Navíc je nutno všechny tyto manipulační kroky provádět v prostorách odpovídajících národním předpisům o bezpečném použití radioaktivních přípravků.

Vybalení generátoru

1. Zkontrolujte přepravní obal, zda nedošlo k jeho poškození při přepravě. Pokud ano, proveďte stěry poškozené části a změřte, zda nedošlo k úniku radioaktivního materiálu. Pokud aktivita překročí 40 impulzů za sekundu na 100 cm², informujte místního bezpečnostního technika.
2. Přerážněte bezpečnostní pečeť na horní části přepravního obalu. Z obalu vyjměte vnitřní pěnové pouzdro a opatrně oddělte pěnové prvky.
3. Opatrně vyjměte generátor. Zkontrolujte, zda nedošlo k úniku radioaktivního materiálu.
UPOZORNĚNÍ: Riziko pádu: Generátor GalliaPharm váží přibližně 14 kg. Manipulujte s ním opatrně, aby nedošlo ke zranění. Při pádu generátoru nebo při poškození přepravního obalu přepravou zkontrolujte těsnost, proveďte zkušební stěry poškozené oblasti a změřte, zda nedošlo k úniku radioaktivity. Zkontrolujte také, zda nedošlo k poškození uvnitř – nakloňte generátor pomalu o 90° a poslouchejte, zda neuslyšíte pohyb ulomených či uvolněných součástí.
4. Proveďte zkušební stěry vložek v přepravním obalu a vnějšího povrchu generátoru. Pokud aktivita na utěrkách překročí 40 impulzů za sekundu na 100 cm², informujte místního bezpečnostního technika.
5. Zkontrolujte, zda není poškozený vstupní a výstupní port (jsou uzavřeny zátkou). Neodstraňujte zátky z portů, dokud nejsou eluční linky připraveny k instalaci.

Optimální umístění:

1. Při instalaci radionuklidového generátoru GalliaPharm do konečné polohy, tj. k propojení se syntetizační aparaturou nebo pro ruční eluci, se doporučuje, aby byly linky co nejkratší – jejich délka může mít vliv na výtěžek ve sběrové či reakční injekční lahvičce. Z tohoto důvodu se generátor GalliaPharm dodává se třemi délkami hadiček pro výběr vhodné délky.
2. Při umístění generátoru GalliaPharm používejte pomocné stínění.

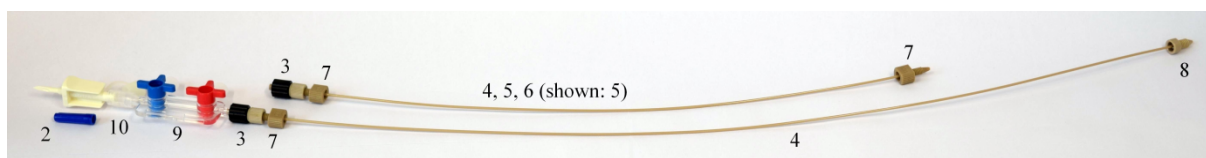
Příprava:

1. Příslušenství dodávané s generátorem:
 1. 1x nádoba s 250 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l (PP - polypropylen)
 2. 1x odvětrávaný trn (ABS -akrylonitrilbutadienstyren/PE - polyetylen)
 3. 2x adaptér 1/16“ na kónus LUER M (PEEK)
 4. 2x hadička 60 cm (PEEK)
 5. 1x hadička 40 cm (PEEK)
 6. 1x hadička 20 cm (PEEK)
 7. 3x ručně utahované konektory 1/16“ 10-32 (PEEK) pro výstupní porty a adaptéry
 8. 1x ručně utahovaný konektor 1/16“ M6 (PEEK) pro vstupní port
 9. 1x uzavíratelná rozbočka (TPX – polymethylpenten/HDPE – polyetylen s vysokou hustotou)
 10. 1x zasouvací spojka LUER (PP)

Při sestavování hadiček a připojování linky s elučním roztokem ke generátoru za použití aseptických technik ve vhodně čistém prostředí používejte rukavice.

2. Vstupní port a linka: Pozor: vstupní port je vybaven speciálním závitem, který brání nesprávnému zapojení. Lze do něj proto zapojit pouze ručně utahované konektory 1/16" M6. Při sestavování vstupní linky připojte odvětrávaný trn k jednomu konci uzavíratelné rozbočky. Na druhém konci rozbočky připojte adaptér kónusu luer (male, 1/16"). Pomocí ručně utahovaného konektoru (1/16" 10-32) připojte jednu 60 cm dlouhou PEEK hadičku. Zamáčkněte do ní ručně utahovaný konektor 1/16" M6, ale ještě hadičku nezapojujte.
3. Výstupní port a linka: Při sestavování výstupní linky vyberte vhodnou délku hadičky (20 cm, 40 cm nebo 60 cm) pro místní nastavení. Použijte prosím nejkratší možné linky. Připojte konec vybrané PEEK hadičky k adaptéru kónusu luer (male, 1/16") pomocí ručně utahovaného konektoru (1/16" 10-32). Třetí ručně utahovaný konektor 1/16" 10-32 zamáčkněte do připravené výstupní linky, ale ještě ji nezapojujte.

Obrázek sestaveného příslušenství k elučnímu systému před připojením ke generátoru GalliaPharm



4. PP nádobku s 250 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l zavěste v blízkosti vstupního portu, ale nad generátorem.
5. Otočte ventily na uzavíratelné rozbočce tak, aby přes trn nemohla protékat žádná kapalina. Zatlačte trn do konektoru PP nádoby. Následně pomalu odvzdušněte všechny ventily rozbočky i připojenou vstupní linku a naplňte je sterilním roztokem ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l. Jakmile je systém naplněn, uzavřete ventily a kapalinu tak zastavte.
6. Vyjměte záslepku ze vstupního portu generátoru GalliaPharm a připojte připravenou a naplněnou vstupní linku k ručně utahovanému konektoru 1/16" M6. Dejte pozor, aby nedošlo k zalomení nebo přiskřípnutí linky.
7. Vyjměte záslepku z výstupního portu generátoru GalliaPharm a připojte připravenou výstupní linku k ručně utahovanému konektoru 1/16" 10-32. Dejte pozor, aby nedošlo k zalomení nebo přiskřípnutí linky.
8. Tím je generátor připraven k první eluci.
9. Generátor je zkonstruován tak, aby z něj – pokud ke vstupnímu a výstupnímu portu nejsou připojeny hadičky – nevytekla žádná kapalina, přesto se však nedoporučuje nechávat porty otevřené. Pokud je ke generátoru připojena nádobka se sterilním roztokem ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l a dráha kapaliny je otevřena, k eluci dojde samospádem, takže je nutné zajistit správně připojené vstupní a výstupní linky a správné pozice ventilů na rozbočce.

Obrázek sestaveného generátoru GalliaPharm připraveného k eluci:



První eluce:

1. Při instalaci radionuklidového generátoru GalliaPharm do konečné polohy, tj. k propojení se syntetizační aparaturou nebo pro ruční eluci, se doporučuje, aby byly linky co nejkratší – jejich délka může mít vliv na výtěžek ve sběrové či reakční injekční lahvičce.
2. Při sestavování systému je nutno pracovat za aseptických podmínek, zvláště při manipulaci s porty. Dodržení tohoto bodu je klíčové k zachování sterility.
3. Připravte další potřebné materiály:
 - Osobní ochranné prostředky: při eluci je nutno používat ochranné brýle a rukavice i náležitý laboratorní oděv.
 - Sterilní stříkačka o objemu 10 ml.
 - Stíněná injekční lahvička nebo jiná nádobka o objemu minimálně 10 ml. Nepoužívejte zátky z nepotahované chlorbutylové pryže – mohou obsahovat značné množství zinku, který bude do kyselého eluátu extrahován.
4. Připojte stříkačku k hornímu bočnímu portu rozbočky a naplňte jej 10 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l z PP nádobky. Dbejte, aby ve stříkačce nebyl žádný vzduch.
5. K výstupní lince připojte injekční lahvičku nebo jinou nádobku na eluát pomocí odpovídajícího konektoru. Nádobka musí mít dostatečnou kapacitu na celý objem eluátu.

6. Na uzavíratelné rozbočce otočte ventilem u stříkačky směrem ke vstupnímu portu generátoru. Aplikujte 10 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l rychlostí maximálně 2 ml/min. Rychlejší eluce může snížit životnost generátoru. Generátor lze zcela naplnit 5 ml eluátu, při první eluci se však doporučuje použít 10 ml. Pokud narazíte na silný odpor, neaplikujte roztok silou. Při eluci pomocí peristaltické pumpy, nastavte ji na průtok maximálně 2 ml/min. Ověřte také, zda kapalina vytéká bez neobvyklého odporu. Pokud zjistíte silný odpor, eluci přerušte.

UPOZORNĚNÍ:

- Eluát vždy aplikujte přes vstupní port – nikdy neprovádějte eluci v opačném směru.
 - Pokud se do kolony generátoru dostane vzduch, účinnost eluce (výtěžek ^{68}Ga) se může snížit.
7. Eluát shromážděte do odstíněné nádoby a změřte jeho aktivitu pomocí kalibrovaného kalibrátoru ke stanovení výtěžku. Pokud získáte méně než 5 ml eluátu, nedosáhli jste maximálního výtěžku generátoru. Proveďte korekci naměřené hodnoty podle času zahájení eluce. K zajištění optimálního výtěžku definitivně umístěného generátoru se doporučuje stanovit eluční píky sběrem malých frakcí po 0,5 ml.
 8. Doporučuje se zlikvidovat první eluát – může být kontaminován izotopem ^{68}Ge .
 9. Po prvních elucích se doporučuje kontaminaci ^{68}Ge vyloučit porovnáním aktivity obou izotopů, ^{68}Ga a ^{68}Ge . Další informace najdete v monografii Evropského lékopisu č. 2464.

Další průběžné eluce:

1. Opakujte postup první eluce, použijte však pouze 5 ml. Konstrukce generátoru GalliaPharm zajišťuje vyplavení veškeré dostupné aktivity izotopu ^{68}Ga v 5 ml roztoku.
2. Každý pracovní den radionuklidový generátor GalliaPharm eluujte 5 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l.
3. Eluát je čirý, sterilní a bezbarvý roztok chloridu gallitého- (^{68}Ga) s pH mezi 0,5 a 2,0 a radiochemickou čistotou vyšší než 95 %. Před použitím zkontrolujte čistotu eluátu a pokud není čirý, zlikvidujte jej.
4. Pokud generátor nebyl používán po dobu 3 dnů či více, v koloně se nahromadí volné ionty izotopu ^{68}Ge . Doporučuje se proto 7–24 hodin před následující provozní elucí kolonu jednorázově propláchnout. K propláchnutí použijte 10 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l, abyste plně odstranili nahromaděné nečistoty v koloně.
5. Při dalších elucích se doporučuje vyloučit kontaminaci ^{68}Ge porovnáním aktivity obou izotopů, ^{68}Ga a ^{68}Ge . Další informace najdete v monografii Evropského lékopisu č. 2464.

UPOZORNĚNÍ:

Pokud kdykoli zjistíte únik kapaliny, okamžitě eluci zastavte a snažte se únik kapaliny zastavit.

Ke generátoru $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ je dodáváno 250 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l. Toto množství obvykle dostačuje nejméně na 40 elucí. K eluci generátoru používejte pouze sterilní roztok ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l od držitele rozhodnutí o registraci. Od tohoto držitele lze zakoupit i další nádoby jako spotřební materiál.

Výměna nádoby se sterilním roztokem ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l

UPOZORNĚNÍ:

Aseptické techniky jsou klíčové k zachování sterility a musí být během výměny používány.

1. Jakmile sterilní roztok ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l začne docházet, lze jej nahradit novou nádobkou se sterilním roztokem ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l .
UPOZORNĚNÍ: Dbejte, aby nedošlo ke vniknutí vzduchu do generátoru. Před odpojením prázdné nádoby uzavřete všechny ventily na uzavíratelné rozbočce, aby se do ní a trnu nedostal žádný vzduch. Odpojte nádobku z trnu. Ke každé nádobce se sterilním roztokem ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l se doporučuje použít nový sterilní trn.
2. V blízkosti vstupního portu, ale nad generátorem zavěste novou nádobku s 250 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l.
3. Zatlačte trn do zátky nádoby, pečlivě zjistěte všechny vzduchové bubliny a pomocí ventilů uzavíratelnou rozbočku pomalu odvzdušněte. Přívodní linku přitom není nutné odpojovat – ani z generátoru, ani z rozbočky. Dbejte, aby nedošlo k zavzdušnění generátoru.
4. Jakmile je linka i rozbočka naplněna, uzavřete ventily a kapalinu tak zastavte. Tím je generátor připraven k použití.

Výtěžek eluce ze systému GalliaPharm:

Radioaktivní aktivita uvedená na etiketě generátoru GalliaPharm je vyjádřena v hodnotách izotopu ^{68}Ge , jakých bylo dosaženo v den kalibrace (12:00 h SEČ). Dostupná aktivita izotopu ^{68}Ga závisí na aktivitě ^{68}Ge v době eluce a času, který uplynul od předchozí eluce.

Generátor GalliaPharm v plně rovnovážném stavu generuje více než 60 % ^{68}Ga při eluci 5 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l.

Výtěžek bude postupně klesat, jak se postupně rozpadá mateřský nuklid ^{68}Ge . Například po 9 měsících (39 týdnech) rozpadu bude aktivita ^{68}Ge nižší o 50 % (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Tabulka rozpadu izotopu ^{68}Ge

Uplynulý čas v týdnech	Rozpadový koeficient	Uplynulý čas v týdnech	Rozpadový koeficient
1	0,98	27	0,62
2	0,96	28	0,61
3	0,95	29	0,59
4	0,93	30	0,58
5	0,91	31	0,57
6	0,90	32	0,56
7	0,88	33	0,55
8	0,87	34	0,54
9	0,85	35	0,53
10	0,84	36	0,52
11	0,82	37	0,52
12	0,81	38	0,51
13	0,79	39	0,50
14	0,78	40	0,49
15	0,76	41	0,48
16	0,75	42	0,47
17	0,74	43	0,46
18	0,72	44	0,45
19	0,71	45	0,45
20	0,70	46	0,44
21	0,69	47	0,43
22	0,67	48	0,42
23	0,66	49	0,42
24	0,65	50	0,41
25	0,64	51	0,40
26	0,63	52	0,39

Po eluci generátoru GalliaPharm se bude v koloně postupně hromadit izotop ^{68}Ga vznikající kontinuálním rozpadem mateřského nuklidu ^{68}Ge . K zajištění téměř maximálního výtěžku je třeba vyčkat nejméně sedm hodin po poslední eluci, v praxi lze však eluci provést už po čtyřech hodinách.

Tabulka 7 ukazuje aktivitu izotopu ^{68}Ga (formou akumulačních koeficientů), kterou lze získat v různých časech (0 až 410 minut) od předchozí eluce:

Tabulka 7: Akumulační koeficienty izotopu ^{68}Ga

Uplynulý čas v minutách	Akumulační koeficient	Uplynulý čas v minutách	Akumulační koeficient
0	0,00	210	0,88
10	0,10	220	0,89
20	0,19	230	0,91
30	0,26	240	0,91
40	0,34	250	0,92
50	0,40	260	0,93
60	0,46	270	0,94
70	0,51	280	0,94
80	0,56	290	0,95
90	0,60	300	0,95
100	0,64	310	0,96
110	0,68	320	0,96
120	0,71	330	0,97
130	0,74	340	0,97
140	0,76	350	0,97
150	0,78	360	0,97
160	0,81	370	0,98
170	0,82	380	0,98
180	0,84	390	0,98
190	0,86	400	0,98
200	0,87	410	0,98

Příklady

Generátor s kapacitou 1,85 GBq je 12 týdnů starý. Aktivitu izotopu ^{68}Ge v jeho koloně lze vypočítat (podle tabulky 6) takto:

$$1,85 \text{ GBq} \times 0,81 = 1,499 \text{ GBq}$$

V plně rovnovážném stavu činí aktivita ^{68}Ga v koloně rovněž 1,499 GBq.

Po eluci generátoru získaná aktivita ^{68}Ga činí 1,049 GBq, což odpovídá typickému výtěžku 70 %.

Stejný generátor bude eluován znovu o čtyři hodiny později. Sedm hodin nutných k dosažení rovnováhy mezi izotopy ^{68}Ge a ^{68}Ga ještě neuplynulo, akumulovanou aktivitu izotopu ^{68}Ga však lze vypočítat podle tabulky 7 takto:

$$1,499 \text{ GBq} \times 0,91 = 1,364 \text{ GBq}$$

Při typické výtěžnosti 70 % ^{68}Ga bude získaná aktivita izotopu:

$$1,364 \text{ GBq} \times 0,70 = 955 \text{ MBq}$$

Poznámka:

Aktivitu ^{68}Ga v eluátu lze měřit ke kontrole kvality (k ověření množství a identity izotopu). Aktivitu je nejlépe měřit bezprostředně po eluci, je to však možné ještě 5 poločasů rozpadu po eluci.

Vzhledem ke krátkému poločasu rozpadu ^{68}Ga (67,71 minuty) je nutno k určení skutečné výtěžnosti v čase eluce provést korekci na rozpad izotopu za dobu od eluce do měření aktivity podle tabulky 8.

Příklad

K eluci je použit nový generátor s aktivitou 1,85 GBq. Aktivita izotopu ^{68}Ga měřená 10 minut po eluci činila 1,169 GBq.

Výtěžek v době eluce lze zjistit vydělením naměřené aktivity faktorem podle uplynulého času uvedeného v tabulce 8:

$$1,169 \text{ GBq} / 0,903 = 1,295 \text{ GBq}$$

Tato hodnota odpovídá výtěžku 70 % ^{68}Ga v době eluce:

$$1,295 \text{ GBq} / 1,85 \text{ GBq} \times 100 \% = 70 \%$$

Tabulka 8: Tabulka rozpadu izotopu ^{68}Ga

Uplynulý čas v minutách	Poločas rozpadu	Uplynulý čas v minutách	Poločas rozpadu
1	0,990	35	0,700
2	0,980	36	0,693
3	0,970	37	0,686
4	0,960	38	0,679
5	0,950	39	0,672
6	0,941	40	0,665
7	0,931	41	0,658
8	0,922	42	0,652
9	0,912	43	0,645
10	0,903	44	0,639
11	0,894	45	0,632
12	0,885	46	0,626
13	0,876	47	0,619
14	0,867	48	0,613
15	0,868	49	0,607
16	0,850	50	0,601
17	0,841	51	0,595
18	0,832	52	0,589
19	0,824	53	0,583
20	0,816	54	0,577
21	0,807	55	0,571
22	0,799	56	0,565
23	0,791	57	0,559
24	0,783	58	0,554
25	0,775	59	0,548
26	0,767	60	0,543
27	0,759	61	0,537
28	0,752	62	0,532
29	0,744	63	0,526
30	0,737	64	0,521
31	0,729	65	0,516
32	0,722	66	0,510
33	0,714	67	0,505
34	0,707	68	0,500

Kontrola kvality

Před použitím izotopu ke značení je nutno zkontrolovat čistotu, pH a radioaktivitu roztoku.

Kontaminace ^{68}Ge

Při každé eluci je z kolony vypláchnuto malé množství izotopu ^{68}Ge . Kontaminace izotopem ^{68}Ge je vyjádřena jako procento z celkové aktivity ^{68}Ga získané elucí z kolony po korekci na rozpad izotopu. Kontaminace izotopem ^{68}Ge činí maximálně 0,001 % eluované aktivity ^{68}Ga . Kontaminace u tohoto generátoru při dodání činí pouhých 0,0001 % a při pozdějších elucích se může mírně zvýšit. K zajištění co nejnižší kontaminace je třeba generátor vymývat alespoň jednou za pracovní den. Při dodržování těchto pokynů by měla kontaminace po 12 měsících zůstat pod 0,001 %. Chcete-li ověřit kontaminaci izotopem ^{68}Ge , je nutno porovnat radioaktivitu obou izotopů, ^{68}Ga a ^{68}Ge , v eluátu. Další informace najdete v monografii Evropského lékopisu č. 2464.

Upozornění: Pokud generátor není vypláchnut po více než dva dny, kontaminace izotopem ^{68}Ge se může zvýšit nad 0,001 %. Po tří a vícedenní přestávce vypláchněte generátor 7-24 hodin před použitím 10 ml sterilního roztoku ultračisté kyseliny chlorovodíkové 0,1 mol/l.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.



Stanovisko České společnosti nukleární medicíny

Stanovisko ke stanovení výše a podmínek úhrady SÚKL pro radiofarmakum SomaKit Toc (^{68}Ga -edotreotid)

Vyšetření PET/CT, popř. PET/MR k vizualizaci distribuce somatostatinových receptorů pomocí ^{68}Ga značených analog somatostatinu významně přispívá ke spolehlivé lokalizaci a charakterizaci nádorových ložisek u neuroendokrinních tumorů (NET) a představuje výrazné zpřesnění diagnostiky. Jedná se o neoddiskutovatelný zahraniční trend, podepřený dostatečným množstvím literárních důkazů, který se stal široce akceptovaným standardem. Velmi výhodná se jeví možnost zapojení tohoto vyšetření do tzv. "teranostického konceptu" pro péči o NET.

Poté, co přípravek SomaKit TOC (edotreotid) získal registraci centralizovanou procedurou, považuje ČSNM za velmi naléhavé implementovat toto radiofarmakum do klinické praxe v ČR a rozšířit tak spektrum vyšetřovacích možností konvenčních scintigrafických metod (s přípravky pentetreotid a HYNIC-TOC). ČSNM již dlouhou dobu vnímá výraznou poptávku kliniků po tomto vyšetření, které bude jistě mít zásadní pozitivní dopad na kvalitu péče o nemocné s NET. ČSNM společně s Českou onkologickou společností odhaduje v budoucnosti počet pacientů indikovaných k tomuto vyšetření iniciálně cca. 300 ročně s postupným nárůstem na cca. 500 ročně.

ČSNM z výše uvedených důvodů podporuje:

1. zařazení radiofarmaka ^{68}Ga -edotreotid (SomaKit TOC) do systému úhrad z prostředků veřejného zdravotního pojištění ČR
2. souhlasí s názvem IPRF ^{68}Ga edotreotid inj. a zařazením pod nový kód IPRF 0002108
3. zařazení pracovního kódu 000210X zahrnující náklady na přípravu eluátu ^{68}Ga určeného ke značení neaktivního kitu
4. souhlasí s návrhem textu podmínek úhrady pro potřeby Opatření obecné povahy:
Individuálně připravované radiofarmakum určené pro diagnostiku pouze na pracovištích nukleární medicíny pomocí PET, resp. PET/CT, PET/MRI skenerů, k zobrazení nadměrné exprese somatostatinových receptorů u dospělých pacientů s potvrzenými nebo suspektními dobře diferencovanými GEP-NET pro lokalizaci primárních nádorů a jejich metastáz
5. navázání uvedeného RF na výkony:
 - a. 47351 Pozitronová emisní tomografie (PET) trupu,
 - b. 47353 Pozitronová emisní tomografie (PET) limitované oblasti,
 - c. 47355 Hybridní výpočetní a pozitronová emisní tomografie (PET/CT),
 - d. 47357 Hybridní vyšetření magnetickou rezonancí a pozitronovou emisní tomografií (PET/MRI)
6. stanovení základních aplikovaných aktivit RF vztažených k výše uvedeným výkonům na 150 - 200 MBq pro 70 kg pacienta, iniciálně předpokládá podávání aktivit cca. 200 MBq. Konkrétní aplikované aktivity však bude nutné na pracovišti příslušným



způsobem upravit (dle hmotnosti pacienta, specifikace používaného přístroje apod., se
zohledněním obecných principů používaných v NM).

Schváleno Výborem ČSNM ke dni 2.5.2019

2019.05.09

19:04:22

+02'00'

MUDr. David Zogala
předseda ČSNM