1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SomaKit TOC® 40 Mikrogramm Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 40 Mikrogramm Edotreotid.

Das Radionuklid ist nicht in diesem Kit enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Das Kit für ein radioaktives Arzneimittel enthält:

- Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Die Durchstechflasche enthält ein weißes lyophilisiertes Pulver.
- Reaktionspuffer: Die Durchstechflasche enthält eine klare, farblose Lösung.

Zur radioaktiven Markierung mit [^{68}Ga]Galliumchloridlösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Nach der radioaktiven Markierung mit [^{68}Ga]Galliumchloridlösung ist die erhaltene [^{68}Ga]Galliumedotreotidlösung angezeigt zur Bildgebung per Positronenemissionstomographie (PET) von überexprimierten Somatostatinrezeptoren bei erwachsenen Patienten mit bestätigten oder Verdacht auf gut differenzierte gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET) zur Lokalisierung von Primärtumoren und deren Metastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur von geschulten medizinischen Fachkräften mit technischer Kompetenz in der Verwendung und Handhabung nuklearmedizinischer Diagnostika verabreicht werden und nur in einer speziellen nuklearmedizinischen Einrichtung.

Dosierung

Die empfohlene Aktivität für einen 70 kg schweren Erwachsenen beträgt 100 bis 200 MBq, verabreicht mittels einer direkten, langsamen intravenösen Injektion.
Die Aktivität ist ggf. an die Merkmale des Patienten, den verwendeten PET-Kameratyp und den jeweiligen Bildgebungsmodus anzupassen.

Ältere Menschen
Für ältere Patienten ist keine spezielle Dosierung erforderlich.

Einschränkung der Leber-/Nierenfunktion
Die Sicherheit und Wirksamkeit von [^{68}Ga]Galliumedotreotid wurden an Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von [^{68}Ga]Galliumedotreotid bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen, da die wirksame Dosis eine andere sein kann als bei Erwachsenen. Es gibt keine Empfehlungen für die Anwendung von SomaKit TOC bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

SomaKit TOC ist zur intravenösen Anwendung und nur zum Einmalgebrauch.
Dieses Arzneimittel muss vor der Verabreichung an den Patienten radioaktiv markiert werden.

Die Aktivität von [^{68}Ga]Galliumedotreotid muss unmittelbar vor der Injektion mit einem Aktivimeter gemessen werden.

Die [^{68}Ga]Galliumedotreotid-Injektion muss intravenös verabreicht werden, um eine lokale Extravasation, die zu einer unbeabsichtigten Strahlenexposition beim Patienten führt, sowie Bildgebungsartefakte zu verhindern.

Hinweise zur Radiomarkierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6 und 12.

Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Bildgebung
Radioaktiv markiertes SomaKit TOC ist geeignet für die medizinische Bildgebung mittels PET. Die Bilderfassung muss eine Erfassung des gesamten Körpers von der Schädelkalotte bis zum mittleren Oberschenkel beinhalten. Die empfohlene Zeit für die Bildgebung beträgt 40 bis 90 Minuten nach der Injektion. Um die bestmögliche Bildqualität zu erzielen, sind die Startzeit und die Dauer der Bilderfassung an die verwendeten Geräte, den Patienten und die Tumormerkmale anzupassen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen der Bestandteile des radioaktiv markierten radioaktiven Arzneimittels.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen

Wenn Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Verabreichung des Arzneimittels sofort abgebrochen und ggf. eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall sofort handeln zu können, müssen die notwendigen Arzneimittel und Geräte, wie z. B. ein Endotrachealtubus, sofort verfügbar sein.

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenbelastung durch den wahrscheinlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so niedrig wie realistischerweise möglich sein, um die erforderlichen diagnostischen Informationen zu erhalten.

Einschränkung der Leber-/Nierenfunktion

Bei diesen Patienten ist eine genaue Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da eine erhöhte Strahlenexposition möglich ist.

Kinder und Jugendliche

Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, siehe Abschnitt 4.2.

Vorbereitung des Patienten

Der Patient sollte vor Beginn der Untersuchung gut hydriert sein und dringend dazu aufgefordert werden, während der ersten Stunden nach der Untersuchung die Blase so häufig wie möglich zu entleeren, um die Strahlenexposition zu verringern.

Fehler bei der Auswertung der [^{68}Ga]Galliumedotreotid-Bildgebung

PET-Bilder mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid zeigen das Vorhandensein von Somatostatinrezeptoren im Gewebe.

Organe mit starker physiologischer Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid sind die Milz, die Nieren, die Leber, die Hirnanhangdrüse, die Schilddrüse und die Nebennieren. Auch kann eine starke physiologische Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid durch den Processus uncinatus der Bauchspeicheldrüse beobachtet werden.

Eine vermehrte Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid ist nicht spezifisch für GEP-NET. Angehörige von Gesundheitsberufen sollten sich darüber im Klaren sein, dass weitere bildgebende oder histologische und/oder andere relevante Untersuchungen erforderlich sein können, um die Diagnose zu sichern.

Aufgrund der physiologischen Aufnahme von [^{68}Ga]Galliumedotreotid können eine Splenose und eine akzessorische intrapankreatische Milz zufällig durch eine auf Somatostatinrezeptoren gerichtete Diagnostik detektiert werden. Es wurden Fälle berichtet, in denen eine derartige Aufnahme als neuroendokrine Tumoren fehldiagnostiziert wurden, was zu einer unnötigen Intervention führte. Störungen der Milz (z. B. Splenektomie, Splenose und akzessorische intrapankreatische Milz) sollten daher als relevanter Faktor berücksichtigt werden, wenn über das Ergebnis einer auf Somatostatinrezeptoren gerichteten Diagnostik berichtet wird.

Bei positiven Ergebnissen muss auch die Möglichkeit geprüft werden, dass eine andere Erkrankung vorliegen kann, die durch eine hohe lokale Konzentration von Somatostatinrezeptoren gekennzeichnet ist. Zum Beispiel kann eine Erhöhung der Dichte von Somatostatinrezeptoren auch bei folgenden pathologischen Zuständen vorkommen: subakute Entzündungen (Bereiche mit Lymphozytenkonzentration, einschließlich reaktiver Lymphknoten, z. B. nach einer Impfung), Schilddrüsenerkrankungen (z. B. Schilddrüsenautonomie und Hashimoto-Thyreoiditis), Tumoren der Hypophyse, Lungenneoplasmen (kleinzelliges Karzinom), Meningeome, Mammakarzinome, lymphoproliferative Erkrankungen (z. B. Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome) und Tumoren aus dem Gewebe, das embryologisch aus der Neuralleiste hervorgeht (z. B. Paragangliome, medulläre Schilddrüsenkarzinome, Neuroblastome, Phäochromozytome).

Bei Morbus Cushing kann die Langzeitexposition durch endogenen Hyperkortisolismus die Expression der Somatostatinrezeptoren herunterregulieren und so die Ergebnisse der Somatostatinrezeptor-Bildgebung mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid negativ beeinflussen. Daher sollte bei Patienten mit GEP-NET und Morbus Cushing eine Normalisierung des Hyperkortisolismus vorgeschlagen werden, ehe eine PET-Untersuchung mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid durchgeführt wird.

Anwendungsbeschränkungen der [^{68}Ga]Galliumedotreotid-Bildgebung

Bei GEP-NET wird im Vergleich zum Hintergrund in der Regel eine intensivere Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid beobachtet. GEP-NET-Läsionen, die keine ausreichende Dichte an Somatostatinrezeptoren exprimieren, können allerdings mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid nicht visualisiert werden. Die PET-Aufnahmen mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid sollten visuell ausgewertet werden. Eine semiquantitative Messung der Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid sollte hingegen nicht für die klinische Auswertung der Bilder herangezogen werden.

Die Daten zum Beleg der Wirksamkeit von [^{68}Ga]Galliumedotreotid zur Vorhersage und Überwachung des therapeutischen Ansprechens auf eine Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) bei histologisch bestätigten metastasierenden NET sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Gleichzeitige Anwendung von Somatostatinanaloga

Die Untersuchung mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid sollte vorzugsweise vor der nächsten Verabreichung eines Somatostatinanalogons durchgeführt werden. Siehe Abschnitt 4.5.

Nach dem Verfahren

Enger Kontakt mit Säuglingen und schwangeren Frauen ist während der ersten 12 Stunden nach der Verabreichung zu vermeiden.

Spezifische Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

Aufgrund des niedrigen pH-Werts der radioaktiv markierten [^{68}Ga]Galliumedotreotid-Lösung kann eine versehentliche Extravasation lokale Reizungen hervorrufen. Im Falle von Extravasation muss die Injektion abgebrochen und die Injektionsstelle gewechselt werden. Die betroffene Stelle ist mit Natriumchloridlösung zu spülen.

Vorsichtsmaßnahmen bezüglich möglicher Gefahren für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Somatostatin und seine Analoga konkurrieren aller Voraussicht nach um die Bindung an dieselben Somatostatinrezeptoren. Die Untersuchung mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid sollte daher bei der Behandlung von Patienten mit Somatostatinanaloga vorzugsweise am Tag (in den Tagen) vor der nächsten Verabreichung eines Somatostatinanalogons durchgeführt werden.
Eine Langzeitexposition mit endogenem Kortisol kann die Expression von Somatostatinrezeptoren herunterregulieren und so die Ergebnisse der Somatostatinrezeptorbildgebung mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid negativ beeinflussen. Bei Patienten mit Morbus Cushing sollte daher der Hypercortisolismus behandelt werden, ehe eine PET mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid durchgeführt wird.

Es gibt Hinweise, dass Glucocorticoide eine Downregulation der Somatostatinrezeptoren vom Subtyp 2 (SSTR2) verursachen können. Eine wiederholte, hoch dosierte Gabe von Glucocorticoiden vor der Anwendung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid kann dazu führen, dass die SSTR2-Expression unzureichend für eine adäquate Darstellung Somatostatinrezeptor-positiver NET ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel angewendet werden soll, dann ist es wichtig, vorher festzustellen, ob sie schwanger ist oder nicht. Bei jeder Frau, bei der eine Regelblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft angenommen werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Bei Zweifeln über eine mögliche Schwangerschaft (falls eine Monatsblutung ausgeblieben ist, ihre Regel sehr unregelmäßig ist etc.) müssen der Patientin alternative Techniken, bei denen keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird, angeboten werden (sofern es diese gibt).

Schwangerschaft

Zur Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft liegen keine Daten vor. An schwangeren Frauen durchgeführte Radionuklidverfahren beinhalten Strahlendosen an den Fötus. Daher dürfen während einer Schwangerschaft nur unerlässliche Untersuchungen durchgeführt werden, bei denen der wahrscheinliche Nutzen bei Weitem das von Mutter und Fötus eingegangene Risiko übersteigt.

Stillzeit

Vor der Verabreichung von radioaktiven Arzneimitteln an eine stillende Mutter sollte geprüft werden, ob eine Verschiebung der Verabreichung des Radionuklids auf einen Zeitpunkt nach Beendigung der Stillperiode möglich ist, und ob im Hinblick auf die Ausscheidung von Radioaktivität in die Muttermilch das am besten geeignete radioaktive Arzneimittel gewählt wurde. Falls eine Verabreichung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen für 12 Stunden unterbrochen und die abgepumpte Milch entsorgt werden.

Enger Kontakt mit Kleinkindern sollte während der ersten 12 Stunden nach der Injektion eingeschränkt werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Auswirkungen auf die Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

[^{68}Ga]Galliumedotreotid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die effektive Dosis 4,5 mSv beträgt, wenn die maximal empfohlene Aktivität von 200 MBq verabreicht wird, sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Nebenwirkungen werden nach der Häufigkeit in Gruppen gemäß der MedDRA-Konvention eingeteilt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Nicht bekannt: Schmerzen an der Injektionsstelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es wurden Fälle berichtet, in denen die physiologische Aufnahme von [^{68}Ga]Galliumedotreotid in Milzgewebe als neuroendokrine Tumoren fehldiagnostiziert wurde, was zu einer unnötigen Intervention führte (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Belgien
Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
www.afmps.be
Abteilung Vigilanz:
Website: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Luxemburg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website : www.guichet.lu/pharmakovigilanz

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Im Falle der Verabreichung einer Strahlenüberdosis sollte die vom Patienten absorbierte Strahlendosis durch eine Erhöhung der Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper mittels verstärkter Flüssigkeitszufuhr und häufiger Blasenentleerung soweit möglich reduziert werden. Es kann hilfreich sein, die verabreichte effektive Strahlendosis abzuschätzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diagnostische radioaktive Arzneimittel; andere diagnostische radioaktive Arzneimittel zur Tumorerkennung. ATC-Code: V09IX09.

Wirkmechanismus

[^{68}Ga]Galliumedotreotid bindet an Somatostatinrezeptoren. *In vitro* bindet dieses radioaktive Arzneimittel mit einer hohen Affinität vorwiegend an SSTR2, aber auch, nur in geringerem Maße, an SSTR5 Rezeptoren.
Die Korrelation zwischen der Tumor-Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid und der Dichte des SSTR Rezeptoren in histopathologischen Proben wurde *in vivo* weder bei Patienten mit GEP-NET noch in normalen Organen halbquantitativ untersucht. Außerdem ist nicht bekannt, inwieweit eine *In-vivo*-Bindung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid an andere Strukturen oder Rezeptoren als die SSTR Rezeptoren möglich ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei den für diagnostische Untersuchungen zur Anwendung kommenden chemischen Konzentrationen, sind keine klinisch relevanten pharmakodynamischen Wirkungen von [^{68}Ga]Galliumedotreotid zu erwarten.
Edotreotid ist ein Somatostatinanalogon. Somatostatin ist ein Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Es ist aber auch ein Hormon, das an Zellen neuroendokrinen Ursprungs bindet und die Freisetzung von Wachstumshormon, Insulin, Glucagon und Gastrin hemmt. Es gibt keine Daten, ob die intravenöse Verabreichung von Edotreotid zu einer Veränderung der Gastrin- und Glucagonspiegel im Serum führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Lokalisierung von primären GEP-NET Tumoren bei erhöhtem biochemischen Tumormarker-Spiegel oder bestätigten NET-Metastasen betrug die patientenbezogene Sensitivität und Spezifität der [^{68}Ga]Galliumedotreotid-PET in der prospektiven Studie von Gabriel et al. 2007 100 % (4/4) bzw. 89 % (8/9). Die Nachweisrate für Läsionen lag in der prospektiven Studie von Frilling et al. 2010 bei der Untergruppe der Patienten mit unbekannter Lokalisierung des Primärtumors bei 75 % (3/4). In der retrospektiven Untersuchung von Schreiter et al. 2014 zeigte der intraindividuelle Vergleich in einer Subgruppe von 20 Patienten, dass [^{68}Ga]Galliumedotreotid PET den Primärtumor bei 9/20 Patienten (45 %) lokalisierte, während [^{111}In]Indiumpentetreotid dies bei 2/20 (10 %) zeigte.

In einer prospektiven intraindividuellen Vergleichsstudie konnte [^{68}Ga]Galliumedotreotid Läsionen besser als [^{111}In]Indiumpentetreotid nachweisen. In der Studie von Hofmann et al. 2001 an Patienten mit histologisch nachgewiesenen Bronchial- (n = 2) oder Mitteldarm-NET (n = 6) lag die Nachweisrate von Läsionen bei 100 % (40/40) im Vergleich zu 85 % (34/40). In der Studie von Buchmann et al. 2007 an 27 Patienten mit mehrheitlich GEP-NET (59 %) oder NET mit unbekanntem Primärtumor (30 %), konnten durch [^{68}Ga]Galliumedotreotid PET 279 Läsionen und durch [^{111}In]Indiumpentetreotid 157 Läsionen nachgewiesen werden. In der Studie von Van Binnebeek et al. 2015 an 53 Patienten mit metastasierenden GEP-NET Tumoren [mehrheitlich GEP-NET (n = 39) oder NET unbekannten Ursprungs (n = 6)] wurden durch [^{68}Ga]Galliumedotreotid PET Scans der Nachbeobachtung 99,9 % (1 098/1 099) und durch [^{111}In]Indiumpentetreotid 60 % (660/1 099) der Läsionen nachgewiesen. In der Studie von Lee et al. 2015 an 13 Patienten mit GEP-NET Tumoren wurden insgesamt 35 positive Läsionen bei 10 Patienten unter entweder [^{68}Ga]Galliumedotreotid oder [^{111}In]Indiumpentetreotid nachgewiesen, während bei 3 Patienten bei keiner der bildgebenden Methoden Läsionen gefunden wurden. [^{68}Ga]Galliumedotreotid PET zeigte 35/35 Läsionen (100 %), während [^{111}In]Indiumpentetreotid SST-SPECT 19/35 (54 %) zeigte. In der Studie von Kowalski et al. 2003 an 4 Patienten mit GEP-NET zeigte [^{68}Ga]Galliumedotreotid eine bessere patientenbasierte Nachweisrate von 100 % gegenüber [^{111}In]Indiumpentetreotid mit 50 %.

Es gibt nur begrenzte Daten zur klinischen Wirksamkeit von [^{68}Ga]Galliumedotreotid bei der Vorhersage und Überwachung des therapeutischen Ansprechens auf eine Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) bei histologisch bestätigten metastasierenden NET. Hierzu wurden fünf Studien vorgelegt, wovon eine prospektiv (Gabriel et al. 2009) und vier retrospektiv waren (Kroiss et al. 2013, Ezziddin et al. 2012, Kratochwil et al. 2015 und Luboldt et al. 2010a). In der Studie von Gabriel et al. 2009 wurde [^{68}Ga]Galliumedotreotid vor einer PRRT mit CT oder MRT mithilfe von Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) verglichen. PET und CT mit [^{68}Ga]Galliumedotreotid zeigten ein übereinstimmendes Ergebnis bei 32 Patienten (70 %) und unterschiedliche Ergebnisse bei 14 Patienten (30 %), von denen 9 eine fortschreitende Erkrankung und 5 eine Remission zeigten.

Die retrospektive Studie von Kroiss et al. 2013 unter Beteiligung von 249 Patienten mit NET zeigte, dass eine PRRT keinen signifikanten Einfluss auf die halbquantitative Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid, außer bei Lebermetastasen bei Patienten mit NET, hatte. Der Studie mangelte es allerdings an einer Verifikation durch Histopathologie. Die drei weiteren retrospektiven Studien umfassten eher kleine Stichproben (zwischen 20 und 28 Patienten mit GEP-NET oder Tumore unbekannten Ursprungs) mit dem Ergebnis, dass die halbquantitative [^{68}Ga]Galliumedotreotid Anreicherung vor einer PRRT mit der vom Tumor aufgenommenen Aktivität des folgenden ersten Behandlungszyklus korrelierte, sich aber zwischen Läsionen, die als auf die Behandlung ansprechend eingestuft wurden, und jenen, die als auf die Behandlung nicht ansprechend eingestuft wurden, nach drei PRRT-Zyklen unterschied und schließlich dabei half, Lebermetastasen von normalem Lebergewebe zu unterscheiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Injektion wird [^{68}Ga]Galliumedotreotid schnell entsprechend einer biexponentiellen Elimination mit Halbwertszeiten von 2,0 ± 0,3 min bzw. 48 ± 7 min wieder aus dem Körper ausgeschieden.

Anreicherung in den Organen

Das Organ mit der stärksten physiologischen Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid ist die Milz, gefolgt von den Nieren; die Anreicherung in der Leber und der Hirnanhangdrüse, in der Schilddrüse und den Nebennieren ist geringer. Eine starke physiologische Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid findet beim Processus uncinatus der Bauchspeicheldrüse statt. Etwa 50 Minuten nach der intravenösen Verabreichung zeigt sich bei der Anreicherung von [^{68}Ga]Galliumedotreotid ein Plateau in allen Organen.
Es ist belegt, dass die Anreicherung im normalen erwachsenen menschlichen Gewebe altersunabhängig und vorwiegend geschlechtsunabhängig (außer Schilddrüse und Pankreaskopf) ist.

Elimination

Innerhalb von 4 Stunden nach der intravenösen Injektion von [^{68}Ga]Galliumedotreotid wurden keine radioaktiven Metaboliten im Serum nachgewiesen.
In den ersten vier Stunden nach der Injektion werden ca. 16 % der [^{68}Ga]Galliumedotreotid-Aktivität über den Urin aus dem Körper eliminiert. Das Peptid wird als intakte Verbindung über die Nieren ausgeschieden.

Halbwertszeit

Da die Eliminationsrate deutlich geringer ist als die physikalische Halbwertszeit von [^{68}Ga]Galliumedotreotid von 68 min, hat die biologische Halbwertszeit kaum Auswirkungen auf die effektive Halbwertszeit des Arzneimittels, die erwartungsgemäß etwas unter 68 Minuten liegen würde.

Einschränkung der Leber-/Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten haben keine spezielle Gefahr von [^{68}Ga]Galliumedotreotid für Menschen gezeigt.

Die lokale Verträglichkeitsbeurteilung ergab bei manchen Tieren leichte bis mittelschwere Entzündungszeichen in der perivaskulären Region, die dem sauren pH-Wert der Lösung zugeschrieben werden können.

Es wurden keine Studien zur Fertilität, Embryologie, Mutagenität oder langfristigen Karzinogenität durchgeführt.

Was den neuartigen Hilfsstoff (1,10-Phenanthrolin) angeht, so wurden während der mit der Kit-Zusammensetzung von SomaKit TOC mit 1,10-Phenanthrolin durchgeführten Toxizitätsstudie in einer 400-fach höheren Dosis als der Humandosis keine Toxizitätszeichen festgestellt.

Genotoxizitätsstudien zu 1,10-Phenanthrolin aus der Literatur zeigen negative Ergebnisse im bakteriellen Mutationstest (Ames-Test), wohingegen bei 750-mal höheren Konzentrationen als der maximal erreichbaren Konzentration an 1,10-Phenanthrolin im Blut von Patienten in einem Mauslymphom-Test ein Hinweis auf mögliche Genotoxizität gefunden wurde. Aber wenn man als Bezugsgröße für den schlimmsten Fall die Grenzwerte für genotoxische und karzinogene Verunreinigungen heranzieht, dann kann das Risiko durch Spuren von 1,10-Phenanthrolin in der SomaKit TOC-Zusammensetzung in der Patienten zu verabreichenden Dosis als vernachlässigbar angesehen werden: Die Exposition gegenüber 1,10-Phenanthrolin (5 µg/Dosis) ist 24-mal geringer als die erlaubte Tagesdosis für eine genotoxische Verunreinigung (120 µg/Tag für Expositionszeiten < 1 Monat).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

1,10-Phenanthrolin
Gentisinsäure
Mannitol (E 421)

Puffer

Ameisensäure
Natriumhydroxid (E 524)
Wasser für Injektionszwecke

Nach der radioaktiven Markierung enthält die erhaltene Lösung auch, als sonstigen Bestandteil, Salzsäure aus dem Generator-Eluat.

6.2 Inkompatibilitäten

Die radioaktive Markierung von Trägermolekülen mit [^{68}Ga]Galliumchlorid ist sehr empfindlich gegen das Vorhandensein von Verunreinigungen mit Spurenmetallen. Es sollten nur Spritzen und Spritzennadeln eingesetzt werden, die den Grad der Verunreinigung mit Spurenmetallen minimieren (z. B. Plastikspritzen und nicht metallische oder mit Silikon beschichtete Nadeln).

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Kit in der Verkaufspackung

2 Jahre.

Nach der radioaktiven Markierung

4 Stunden.
Nach der radioaktiven Markierung nicht über 25 °C lagern.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach radioaktiver Markierung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Aufbewahrung radioaktiver Arzneimittel muss in Übereinstimmung mit den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

und spezielles Zubehör für den Gebrauch

Jede Packung enthält:

- Eine Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: 10-ml-Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einem Flip-Off-Schnappdeckel. Jede Durchstechflasche enthält 40 Mikrogramm Edotreotid.
- Eine Durchstechflasche mit Reaktionspuffer: 10-ml-Durchstechflasche aus Cycloolefin-Polymer, verschlossen mit einem Teflonstopfen und versiegelt mit einem Flip-Off-Schnappdeckel. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml Reaktionspuffer.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den Bestimmungen der zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Entsprechende aseptische Vorsichtsmaßnahmen müssen getroffen werden.

Der Inhalt der Durchstechflaschen ist zur Herstellung einer [^{68}Ga]Galliumedotreotid-Injektionslösung vorgesehen und darf ohne Radiomarkierung dem Patienten nicht direkt verabreicht werden.

Jede 40-Mikrogramm-Durchstechflasche enthält eine überschüssige Menge des Arzneimittels. Es wird jedoch empfohlen, dass die Durchstechflasche nach Anleitung vorbereitet und, basierend auf der zu injizierenden Aktivität, für eine einzelne Patientendosis verwendet wird. Reste des Materials sind nach der radioaktiven Markierung und Anwendung zu entsorgen.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur radioaktiven Markierung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Falls die Unversehrtheit der Durchstechflaschen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels beeinträchtigt ist, darf es nicht mehr verwendet werden.

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination und einer Strahlenexposition des medizinischen Personals durch das Arzneimittel minimiert wird. Eine angemessene Abschirmung ist daher unbedingt vorzusehen.

Der Inhalt des Kits ist vor der radioaktiven Markierung nicht radioaktiv. Nach der Zugabe von [^{68}Ga]Galliumchloridlösung muss eine angemessene Abschirmung der Zubereitung aufrechterhalten bleiben.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt ein Risiko für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder aufgrund von Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Zur Vermeidung der Exposition von Dritten und zur Vermeidung von Kontaminationen sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Vorschriften zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1141/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Dezember 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. DOSIMETRIE

Gallium-68 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 68 min zu stabilem Zink-68, zu 89 % durch Positronenemission mit einer durchschnittlichen Energie von 836 keV, gefolgt von Photonenvernichtungsstrahlung von 511 keV (178 %), 10 % durch orbitalen Elektroneneinfang (Röntgen- oder Auger-Emissionen) und 3 % durch 13 Gamma-Transitionen aus 5 angeregten Niveaus.

Die Dosimetrie von [^{68}Ga]Galliumedotreotid wurde von Sandstrom et al. (2013) mithilfe der Software OLINDA/EXM 1.1 berechnet (Tabelle 1).

Tabelle 1 Dosimetrie von [^{68}Ga]Galliumedotreotid

In auswählten Organen resorbierte Dosis	**mGy/MBq**
Organe	**Mittelwert**
Nebennieren	0,077
Gehirn	0,010
Brust	0,010
Gallenblasenwand	0,015
Untere Dickdarmwand	0,015
Dünndarm	0,023
Magenwand	0,013
Obere Dickdarmwand	0,020
Herzwand	0,020
Nieren	0,082
Leber	0,041
Lunge	0,007
Muskeln	0,012
Ovarien	0,015
Pankreas	0,015
Rotes Knochenmark	0,016
Osteogene Zellen	0,021
Haut	0,010
Milz	0,108
Hoden	0,011
Thymus	0,011
Schilddrüse	0,011
Harnblasenwand	0,119
Uterus	0,015
Gesamter Körper	0,014
Effektive Dosis mSv/MBq	0,021

Die effektive Dosis aus der Verabreichung einer Aktivität von 200 MBq [^{68}Ga]Galliumedotreotid an einen Erwachsenen mit 70 kg liegt bei etwa 4,2 mSv.
Bei einer verabreichten Aktivität von 200 MBq liegt die typische absorbierte Strahlendosis für die kritischen Organe bei 24 mGy für die Harnblase, 22 mGy für die Milz, 16 mGy für die Nieren und 15 mGy für die Nebennieren.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Strahlensicherheit – Handhabung des Arzneimittels

Wasserdichte Handschuhe, effektive Strahlenabschirmung und angemessene Sicherheitsmaßnahmen bei der Handhabung des radioaktiv markierten SomaKit TOC sind notwendig, um eine unnötige Strahlenbelastung des Patienten, von Mitarbeitern, klinischem Personal und anderen Personen zu vermeiden.

Radioaktive Arzneimittel sind von bzw. unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal zu verwenden, die durch spezifische Schulung qualifiziert und in der sicheren Anwendung und Handhabung von Radionukliden erfahren sind, und deren Erfahrung und Ausbildung durch die zuständige Aufsichtsbehörde bestätigt wurden.

Die [^{68}Ga]Galliumedotreotidlösung darf nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Entsprechende aseptische Vorsichtsmaßnahmen müssen getroffen werden. Falls die Unversehrtheit der Durchstechflaschen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels beeinträchtigt ist, darf es nicht mehr verwendet werden.

Eine 1-ml-Kunststoffspritze mit wenig Totraum ist zu verwenden, um das angemessene Volumen des während der Zubereitung hinzuzufügenden Reaktionspuffers präzise abzumessen. Es darf keine Glasspritze verwendet werden.

Zur Verabreichung ist die Lösung mit dem Stopper in eine Einzeldosisspritze mit geeigneter Abschirmung und steriler Einmalnadel aufzuziehen bzw. mithilfe eines zugelassenen automatisierten Applikationssystems.

Methode zur Zubereitung

SomaKit TOC wird als Kit mit zwei Durchstechflaschen geliefert. Es muss mit einer [^{68}Ga]Galliumchloridlösung aus einem als Arzneimittel zugelassenen Generator mit einer eluierten Aktivität von bis zu 1 295 MBq (35 mCi) rekonstituiert und radioaktiv markiert werden.

Die Kompatibilität mit SomaKit TOC wurde für folgende zugelassene Generatoren nachgewiesen:

- GalliaPharm, Germanium-68/Gallium-68 (^{68}Ge/^{68}Ga) Radionuklidgenerator (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH),
- Galli Ad, Germanium-68/Gallium-68 (^{68}Ge/^{68}Ga) Radionuklidgenerator (IRE-ELiT).

Für weitere Informationen siehe Fachinformation des jeweiligen Generators.

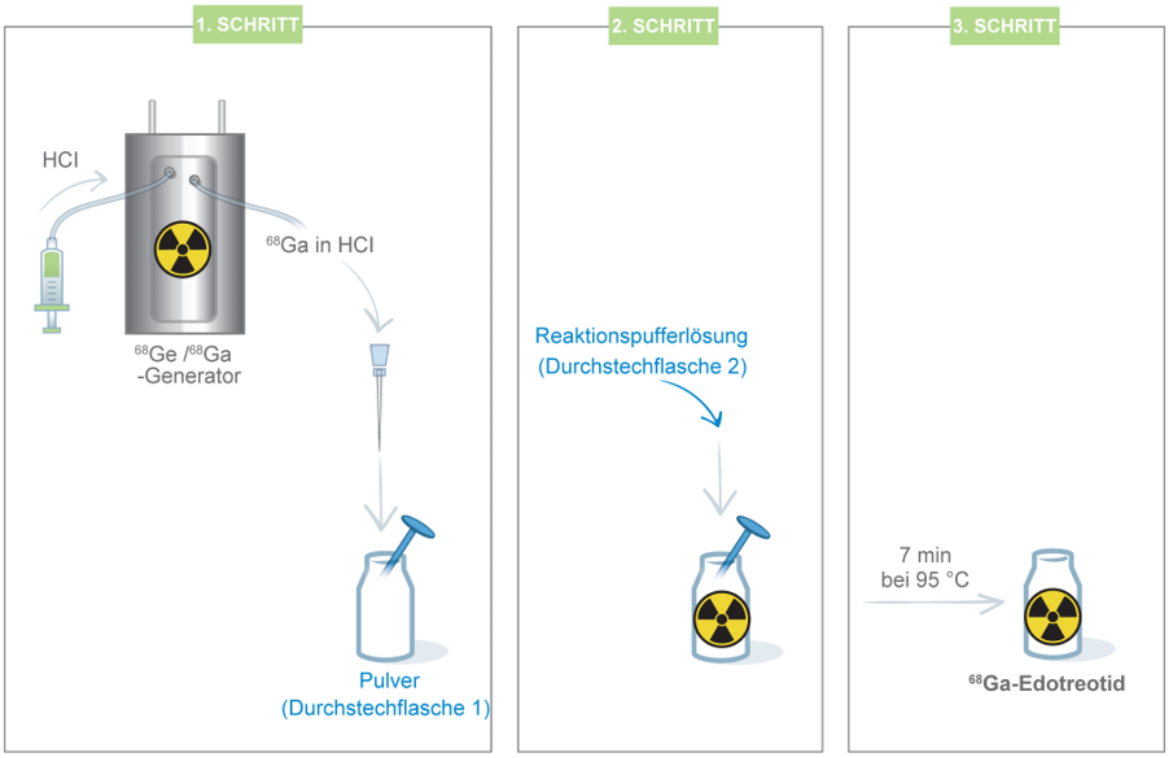
Die [^{68}Ga]Galliumedotreotidlösung zur intravenösen Injektion muss unter aseptischen Bedingungen, gemäß nationaler Bestimmungen und folgender Anleitung hergestellt werden.

Rekonstitution und radioaktive Markierung mit dem GalliaPharm-Generator:

a. Falls möglich, sollte die Heizplattform zur Erleichterung der Herstellung des radioaktiv markierten SomaKit TOC direkt neben dem Generator platziert werden.
b. Die Temperatur des abgeschirmten Trockenbads mit Öffnungen von 25 mm Durchmesser auf 95 °C bringen. Bevor der Rekonstitutionsprozess beginnt, mithilfe eines Thermometers sicherstellen, dass die Temperatur erreicht ist und sich stabilisiert hat.
c. Den Schnappdeckel von der Durchstechflasche mit dem Pulver (Durchstechflasche 1) lösen und die Oberseite des Verschlusses der Durchstechflasche mit einem geeigneten Antiseptikum abreiben, um diese zu desinfizieren. Dann den Stopper trocknen lassen.
d. Das Septum von Durchstechflasche 1 (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) mit einem sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter durchstechen, um den atmosphärischen Druck innerhalb der Durchstechflasche während der radioaktiven Markierung aufrechtzuerhalten. Um Kontaminationen mit Metall zu vermeiden darf die Nadel des sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilters zu keinem Zeitpunkt mit dem Eluat in Kontakt kommen.
e. Den Schnappdeckel von Durchstechflasche 2 (Reaktionspuffer) lösen und die Oberseite des Verschlusses der Durchstechflasche mit einem geeigneten Antiseptikum abreiben, um diese zu desinfizieren. Dann den Stopper trocknen lassen. Mit einer 1-ml-Spritze mit wenig Totraum vorsichtig 0,5 ml Reaktionspuffer aufziehen und den Reaktionspuffer für Schritt „i“ in der Spritze belassen.
f. Das männliche Luer-Lock der Auslassleitung des ^{68}Ge/^{68}Ga-Generators mit einer sterilen Nadel verbinden (silikonbeschichtet oder anderes geeignetes Material zur Reduktion der Verunreinigung mit Spurenmetallen).
g. Die Elutionsnadel durch das Gummiseptum stechen und so Durchstechflasche 1 mit der Auslassleitung des Generators verbinden. Die Elutionsnadel unterhalb der Nadel des sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilters halten. Sicherstellen, dass sich die Nadeln nicht gegenseitig berühren und zu keinem Zeitpunkt in das Eluat eintauchen.
h. Den Generator nach der Gebrauchsanweisung des Herstellers direkt in Durchstechflasche 1 (durch die Nadel) eluieren, um das Pulver mit einer eluierten Aktivität von bis zu 1 295 MBq (35 mCi) zu rekonstituieren. Die Elution kann entweder manuell erfolgen oder mit einer Pumpe.
i. Am Ende der Elution wird der Generator von Durchstechflasche 1 getrennt, indem die Nadel aus dem Gummiseptum gezogen wird und sofort danach der vordosierte Reaktionspuffer aus der sterilen 1-ml-Spritze hinzugefügt wird. Die Spritze und den sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter entfernen und die Durchstechflasche mit einer Zange in die Öffnung des Trockenbads bei 95 °C bringen. Die Durchstechflasche mindestens 7 Minuten (und nicht länger als 10 Minuten) ohne Schütteln oder Rühren bei 95 °C erhitzen.
j. Nach 7 Minuten wird die Durchstechflasche aus dem Trockenbad genommen, hinter eine entsprechend etikettierte Bleiabschirmung gebracht und etwa 10 Minuten lang auf Raumtemperatur abgekühlt.
k. Die Radioaktivität der Durchstechflasche wird mit einem geeigneten Kalibriersystem für Radioaktivität getestet und das Ergebnis notiert. Den Aktivitätswert, die Kalibrierungszeit, die Chargennummer und das Verfallsdatum auf das Etikett schreiben, das der Packung beiliegt und das nach der radioaktiven Markierung auf den Abschirmbehälter aus Blei aufgebracht werden soll.
l. Nach den empfohlenen Methoden eine Qualitätskontrolle durchführen, um die Einhaltung der Vorgaben zu prüfen (siehe Abschnitt „Qualitätskontrolle“).
m. Die Lösung ist vor Gebrauch einer Sichtprüfung zu unterziehen. Es darf nur eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel verwendet werden. Die Sichtprüfung ist zum Strahlenschutz hinter einer Abschirmung durchzuführen.
n. Die Durchstechflasche mit der [^{68}Ga]Galliumedotreotidlösung bis zum Gebrauch unter 25 °C lagern. Zum Zeitpunkt der Anwendung muss das Arzneimittel aseptisch entnommen werden, wobei die Strahlenschutzstandards einzuhalten sind. Die Patientendosis ist unmittelbar vor der Verabreichung an den Patienten mit einem geeigneten Kalibriersystem für Radioaktivität zu messen. Auch die Daten zur Arzneimittelverabreichung sind zu notieren.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Verfahrens zur radioaktiven Markierung.

Abbildung 1 Verfahren zur radioaktiven Markierung mit dem GalliaPharm-Generator



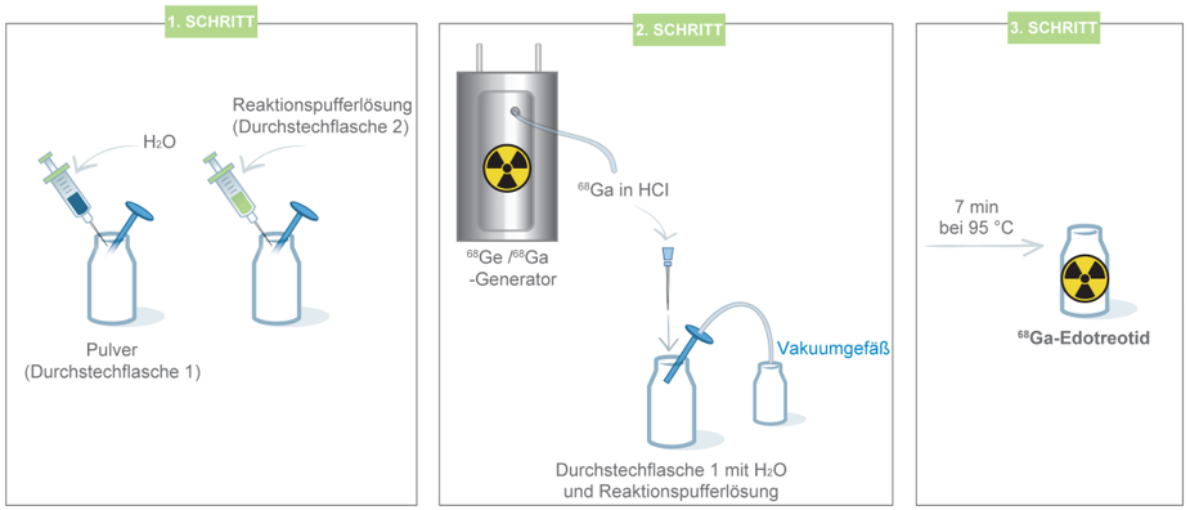
Rekonstitution und radioaktive Markierung mit dem Galli Ad-Generator

a. Falls möglich, sollte die Heizplattform zur Erleichterung der Herstellung des radioaktiv markierten SomaKit TOC direkt neben dem Generator platziert werden.
b. Die Temperatur des abgeschirmten Trockenbads mit Öffnungen von 25 mm Durchmesser auf 95 °C bringen. Bevor der Rekonstitutionsprozess beginnt, mithilfe eines Thermometers sicherstellen, dass die Temperatur erreicht ist und sich stabilisiert hat.
c. Den Schnappdeckel von der Durchstechflasche mit dem Pulver (Durchstechflasche 1) lösen und die Oberseite des Verschlusses der Durchstechflasche mit einem geeigneten Antiseptikum abreiben, um diese zu desinfizieren. Dann den Stopper trocknen lassen.
d. Das Septum von Durchstechflasche 1 (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) mit einem sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter durchstechen, um den atmosphärischen Druck innerhalb der Durchstechflasche während der radioaktiven Markierung aufrechtzuerhalten. Um Kontaminationen mit Metall zu vermeiden, darf die Nadel des sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilters zu keinem Zeitpunkt mit dem Eluat in Kontakt kommen.
e. Den Schnappdeckel von Durchstechflasche 2 (Reaktionspuffer) lösen und die Oberseite des Verschlusses der Durchstechflasche mit einem geeigneten Antiseptikum abreiben, um diese zu desinfizieren. Dann den Stopper trocknen lassen. Mit einer 1-ml-Spritze mit wenig Totraum vorsichtig 100 µl aufziehen und den Reaktionspuffer für Schritt „g“ in der Spritze belassen.
f. Mit einer sterilen 5-ml-Spritze mit steriler Nadel (silikonbeschichtet oder anderes geeignetes Material zur Reduktion der Verunreinigung mit Spurenmetallen) vorsichtig 4 ml Wasser für Injektionszwecke aufziehen und das Pulver in Durchstechflasche 1 rekonstituieren.
g. Den in Schritt „e“ in die sterile 1-ml-Spritze aufgezogenen Reaktionspuffer hinzugeben.
h. Das männliche Luer-Lock der Auslassleitung des ^{68}Ge/^{68}Ga-Generators mit einer sterilen Nadel verbinden (silikonbeschichtet oder anderes geeignetes Material zur Reduktion der Verunreinigung mit Spurenmetallen).
i. Die Elutionsnadel durch das Gummiseptum stechen und so Durchstechflasche 1 mit der Auslassleitung des Generators verbinden. Die Elutionsnadel unterhalb der Nadel des sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilters halten. Sicherstellen, dass sich die Nadeln nicht gegenseitig berühren und zu keinem Zeitpunkt in das Eluat eintauchen. Drehen Sie den Schalter um 90° in die Ladeposition und warten Sie dann 10 Sekunden, bevor Sie den Schalter wieder in die Ausgangsposition drehen, entsprechend der Gebrauchsanweisung des Generators.
j. Durchstechflasche 1 über den sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter an ein Vakuumgefäß oder eine Pumpe anschließen, um die Elution zu starten. Den Generator direkt (durch die Nadel) in Durchstechflasche 1 eluieren mit einer eluierten Aktivität von bis zu 1 295 MBq (35 mCi).

k. Am Ende der Elution zunächst die Nadel aus dem Vakuumgefäß ziehen, um atmosphärischen Druck in Durchstechflasche 1 aufzubauen, dann wird der Generator von Durchstechflasche 1 getrennt, indem die Nadel aus dem Gummiseptum gezogen wird. Schließlich den sterilen 0,2-µm-Lüftungsfilter entfernen und die Durchstechflasche mit einer Zange in die Öffnung des Trockenbads bei 95 °C bringen. Die Durchstechflasche mindestens 7 Minuten (und nicht länger als 10 Minuten) ohne Schütteln oder Rühren bei 95 °C erhitzen.
l. Nach 7 Minuten wird die Durchstechflasche aus dem Trockenbad genommen, hinter eine entsprechend etikettierte Bleiabschirmung gebracht und etwa 10 Minuten lang auf Raumtemperatur abgekühlt.
m. Die Radioaktivität der Durchstechflasche wird mit einem geeigneten Kalibriersystem für Radioaktivität getestet und das Ergebnis notiert. Den Aktivitätswert, die Kalibrierungszeit, die Chargennummer und das Verfallsdatum auf das Etikett schreiben, das der Packung beiliegt und das nach der radioaktiven Markierung auf den Abschirmbehälter aus Blei aufgebracht werden soll.
n. Nach den empfohlenen Methoden eine Qualitätskontrolle durchführen, um die Einhaltung der Vorgaben zu prüfen (siehe Abschnitt „Qualitätskontrolle").
o. Die Lösung ist vor Gebrauch einer Sichtprüfung zu unterziehen. Es darf nur eine klare Lösung ohne sichtbare Partikel verwendet werden. Die Sichtprüfung ist zum Strahlenschutz hinter einer Abschirmung durchzuführen.
p. Die Durchstechflasche mit der [^{68}Ga]Galliumedotreotidlösung bis zum Gebrauch unter 25 °C lagern. Zum Zeitpunkt der Anwendung muss das Arzneimittel aseptisch entnommen werden, wobei die Strahlenschutzstandards einzuhalten sind. Die Patientendosis ist unmittelbar vor der Verabreichung an den Patienten mit einem geeigneten Kalibriersystem für Radioaktivität zu messen. Auch die Daten zur Arzneimittelverabreichung sind zu notieren.

Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung des Verfahrens zur radioaktiven Markierung mit dem Galli Ad-Generator.

Abbildung 2 Verfahren zur radioaktiven Markierung mit dem Galli Ad-Generator



[^{68}Ga]Galliumedotreotidlösung ist bis zu 4 Stunden nach der Zubereitung stabil. Deshalb kann die radioaktiv markierte Lösung innerhalb von 4 Stunden nach der Herstellung entsprechend der für die Verabreichung erforderlichen Radioaktivität verwendet werden.

Radioaktive Abfälle müssen in Übereinstimmung mit den entsprechenden nationalen Vorschriften entsorgt werden.

Nach der radioaktiven Markierung mit dem richtigen Volumen des Reaktionspuffers und des Generator-Eluats ist jegliche weitere Verdünnung mit egal welchem Verdünnungsmittel untersagt.

Qualitätskontrolle

Tabelle 2 Spezifikationen von [^{68}Ga]Galliumedotreotid

Test	Freigabekriterien	Methode
Aussehen	Klare Lösung ohne sichtbare Teilchen	Sichtprüfung
pH-Wert	3,2–3,8	pH-Indikatorstreifen
Markierungseffizienz kolloidale Gallium-68-Spezies	≤ 3 %	Dünnschichtchromatografie (iTLC 1, siehe Details unten)
Markierungseffizienz % freies Gallium-68	≤ 2 %	Dünnschichtchromatografie (iTLC 2, siehe Details unten)

Die Qualitätskontrollen sind zum Schutz vor Strahlung hinter einer Abschirmung durchzuführen.

Empfohlene Methode zur Bestimmung der Markierungseffizienz von [^{68}Ga]Galliumedotreotid:

ITLC 1:
Material

- iTLC-Glasfaserpapier (z. B. Agilent ITLC SGI001), zugeschnitten auf 1 cm x 12 cm Streifen
- Mobile Phase: Ammoniumacetat 1M: Methanol (1:1 V/V)
- Entwicklungstank
- Radiometrischer TLC-Scanner

Probenanalyse

a. Der TLC-Entwicklungstank wird vorbereitet, indem die mobile Phase auf eine Tiefe von 3 bis 4 mm hineingegeben wird. Dann wird der Tank verschlossen, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat.
b. Ein Tropfen [^{68}Ga]Galliumedotreotid auf eine Bleistiftlinie 1 cm vom unteren Rand des iTLC-Streifens.
c. Der iTLC-Streifen kommt dann in den Entwicklungstank, bis eine Bewegung von 9 cm ab dem Anbringungspunkt stattgefunden hat.
d. Scan des iTLC mit einem radiometrischen TLC-Scanner
e. Die Vorgaben für den Retentionsfaktor (Rf) sind:
Nicht komplexiertes Gallium (^{68}Ga) = 0 bis 0,1
[^{68}Ga]Galliumedotreotid = 0,8 bis 1

Die Markierungseffizienz wird berechnet durch Integration des Peaks mit Rf = 0 bis 0,1 – muss bei ≤ 3 % liegen.

ITLC 2:
Material

- iTLC-Glasfaserpapier (z. B. Agilent ITLC SGI001), zugeschnitten auf 1 cm x 12 cm Streifen
- Mobile Phase: Natriumcitrat 0,1 M (pH 5) in Wasser
- Entwicklungstank
- Radiometrischer TLC-Scanner

Probenanalyse

a. Der TLC-Entwicklungstank wird vorbereitet, indem die mobile Phase auf eine Tiefe von 3 bis 4 mm hineingegeben wird. Dann wird der Tank verschlossen, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat.
b. Ein Tropfen [^{68}Ga]Galliumedotreotidlösung auf eine Bleistiftlinie 1 cm vom unteren Rand des iTLC-Streifens.
c. Der iTLC-Streifen kommt dann in den Entwicklungstank, bis eine Bewegung von 9 cm ab dem Anbringungspunkt stattgefunden hat.
d. Scan des TLC mit einem radiometrischen TLC-Scanner
Die Vorgaben für den Retentionsfaktor (Rf) sind: [^{68}Ga]Galliumedotreotid = 0,1 bis 0,2
Freies Gallium-68 = 0,9 bis 1

Die Markierungseffizienz wird berechnet durch Integration des Peaks mit Rf = 0,9 bis 1,0 und muss bei ≤ 2 % liegen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

13. VERKAUFSABGRENZUNG: VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Deutschland
Verschreibungspflichtig

Österreich
Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz.

14. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

V007