

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

SomaKit TOC 40 microgramas *kit* para preparação radiofarmacêutica

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó contém 40 microgramas de edotreotido.

O radionuclídeo não faz parte do *kit*.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

*Kit* para preparação radiofarmacêutica que contém:

- Pó para solução injetável: o frasco para injetáveis contém um pó liofilizado branco.
- Tampão de reação: o frasco para injetáveis contém uma solução transparente, incolor.

Para marcação radioativa com solução de cloreto de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Após a marcação radioativa com a solução de cloreto de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ), a solução de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido obtida é indicada para a realização de tomografia por emissão de positrões (PET) da sobreexpressão do recetor de somatostatina em doentes adultos com tumores neuroendócrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE-GEP) bem diferenciados, confirmados ou suspeitos, para localizar tumores primários e as suas metástases.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O medicamento só deve ser administrado por profissionais de saúde formados e com conhecimentos técnicos na utilização e manuseamento de agentes de diagnóstico de medicina nuclear e apenas em instalações destinadas a medicina nuclear.

#### Posologia

A atividade recomendada para um adulto que pese 70 kg é de 100 a 200 MBq, administrada por injeção intravenosa lenta direta.

A atividade será adaptada às características do doente, ao tipo de câmara PET utilizado e ao modo de aquisição.

#### *Idosos*

Não é necessário qualquer regime posológico especial para doentes idosos.

#### *Compromisso hepático e renal*

A segurança e eficácia de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido não foram estudadas em doentes com compromisso hepático ou renal.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido não foram estabelecidas em populações pediátricas, nas quais a dose eficaz pode ser diferente do que em adultos. Não há recomendação para a utilização de SomaKit TOC em doentes pediátricos.

### Modo de administração

SomaKit TOC é para utilização por via intravenosa e destina-se a uma única utilização. Este medicamento deverá ser radiomarcado antes da administração ao doente.

A atividade do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido tem de ser medida com um medidor de atividade imediatamente antes da injeção.

A injeção de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido deve ser administrada por via intravenosa a fim de evitar o extravasamento local, resultando em radiação inadvertida para o doente bem como artefactos imagiológicos.

Para instruções acerca da preparação extemporânea do medicamento antes da administração, ver secções 6.6 e 12.

Para a preparação do doente, ver secção 4.4.

### *Aquisição de imagem*

O SomaKit TOC radiomarcado é adequado para a realização de exames médicos de imagiologia por PET. A aquisição deve incluir uma aquisição de corpo inteiro, desde o crânio até ao meio da coxa. O tempo recomendado para o exame imagiológico é de 40 a 90 minutos após a injeção. O momento do início da aquisição de imagem e a duração da mesma devem ser adaptados de acordo com o equipamento utilizado, o doente e as características do tumor, a fim de obter a melhor qualidade de imagem possível.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a qualquer um dos componentes do radiofármaco marcado.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Potencial de hipersensibilidade ou reações anafiláticas

Em caso de ocorrência de hipersensibilidade ou reações anafiláticas, a administração do medicamento deve ser interrompida imediatamente, e iniciado tratamento intravenoso, caso seja necessário. Para permitir uma ação imediata em situações de emergência, devem estar imediatamente disponíveis medicamentos e equipamentos necessários, tais como tubo endotraqueal.

### Justificação individual da relação benefício/risco

Em cada doente, a exposição à radiação deve ser justificada pelo benefício provável. A atividade administrada deve, em todos os casos, ser tão baixa quanto razoavelmente possível para a obtenção das informações de diagnóstico necessárias.

### Compromisso renal/hepático

É necessária uma análise cuidadosa da relação benefício/risco nestes doentes, uma vez que é possível um aumento da exposição à radiação.

## População pediátrica

Para informação sobre utilização na população pediátrica, ver secção 4.2.

A segurança e eficácia de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido não foram estabelecidas em populações pediátricas, nas quais a dose eficaz pode ser diferente do que em adultos.

## Preparação do doente

O doente deve estar bem hidratado antes do início do exame e deve ser aconselhado a eliminar a urina tão frequentemente quanto possível durante as primeiras horas após o exame, a fim de reduzir a radiação.

## Erros de interpretação das imagens com gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido

As imagens de PET com gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido refletem a presença de recetores de somatostatina nos tecidos.

Os órgãos com elevada captação fisiológica de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido incluem o baço, os rins, o fígado, a glândula pituitária, a glândula tiroide e as glândulas suprarrenais. Também pode ser observada uma elevada captação fisiológica de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido pelo processo uncinado do pâncreas.

Um aumento da captação de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido não é específica de TNE-GEP. Os profissionais de saúde devem estar cientes que para estabelecer o diagnóstico podem ser necessários exames imagiológicos ou histológicos adicionais e/ou outras avaliações relevantes.

Devido à captação fisiológica do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido, esplenose e baço acessório intrapancreático podem ser detetados por casualidade com exames de diagnóstico dirigidos aos recetores da somatostatina. Foram notificados casos em que esta captação foi diagnosticada erradamente como tumores neuroendócrinos, resultando em intervenção desnecessária. Alterações no baço (por ex. esplenectomia, esplenose e baço acessório intrapancreático) devem por isso ser consideradas um fator relevante ao reportar resultados de exames de diagnóstico dirigidos aos recetores da somatostatina.

Os resultados positivos também requerem que seja avaliada a possibilidade de estar presente uma outra doença, caracterizada por concentrações elevadas de recetores de somatostatina a nível local. A título de exemplo, um aumento da densidade dos recetores de somatostatina pode também ocorrer nas seguintes condições patológicas: inflamações subagudas (zonas de concentração de linfócitos, incluindo nódulos linfáticos reativos, por exemplo após vacinação), doenças da tiroide (por exemplo autonomia da tiroide e doença de Hashimoto), tumores da glândula pituitária, neoplasias dos pulmões (carcinoma de pequenas células), meningiomas, carcinomas mamários, doença linfoproliferativa (por ex., doença de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin) e tumores com origem em tecido com derivação embriológica da crista neural (por ex., paragangliomas, carcinomas medulares da tiroide, neuroblastomas, e feocromocitomas).

No caso da síndrome de Cushing, uma exposição a longo prazo ao hipercortisolismo endógeno pode reduzir a expressão do recetor de somatostatina e influenciar negativamente os resultados do exame imagiológico do recetor de somatostatina com gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido. Assim, em doentes com TNE-GEP e síndrome de Cushing, deve ser sugerida a normalização do hipercortisolismo antes de realizar PET com gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido.

### Limitações da imagiologia com gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido

Nos TNE-GEP, verifica-se consistentemente um fundo com uma captação do gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido mais intensa que o normal. No entanto, as lesões TNE-GEP que não expressem densidade suficiente de recetores de somatostatina não podem ser visualizadas com gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido. As imagens de PET com gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido devem ser interpretadas visualmente, e não deve ser utilizada uma medição semiquantitativa da captação do gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido na interpretação clínica das imagens.

Os dados que suportam a eficácia do gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido na previsão e monitorização de resposta terapêutica à terapia com péptidos marcados com radionuclídeos (TPMR) em TNE metastáticos confirmados histologicamente, são limitados (ver secção 5.1).

### Utilização concomitante de análogos da somatostatina

É preferível realizar o exame imagiológico com gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido no(s) dia(s) antes da próxima administração de um análogo da somatostatina. Ver secção 4.5.

### Após o procedimento

O contacto próximo com crianças e mulheres grávidas deve ser limitado durante as primeiras 12 horas após a administração.

### Advertências específicas

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Devido ao pH ácido da solução de gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido radiomarcada, o extravasamento acidental pode provocar irritação local. No caso de extravasamento, a injeção deve ser interrompida, o local de injeção deve ser mudado e a área afetada deve ser irrigada com uma solução de cloreto de sódio.

Precauções relativas aos perigos para o ambiente, ver secção 6.6.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

A somatostatina e os seus análogos irão provavelmente competir para se ligar aos mesmos recetores da somatostatina. Assim, no tratamento de doentes com análogos de somatostatina, é preferível realizar o exame imagiológico com gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido no(s) dia(s) antes da próxima administração do análogo da somatostatina.

Uma exposição a longo prazo ao hipercortisolismo endógeno pode reduzir a expressão do recetor de somatostatina e influenciar negativamente os resultados do exame imagiológico do recetor de somatostatina com gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido. Em doentes com síndrome de Cushing, deve ser considerada a normalização do hipercortisolismo antes de realizar PET com SomaKit TOC.

Existe alguma evidência de que os corticosteroides podem induzir a redução dos recetores do subtipo 2 da somatostatina (SSTR2). A administração repetida de doses elevadas de glucocorticosteroides antes da administração de gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotretotido pode causar a expressão insuficiente de SSTR2 para a visualização adequada de TNE positivos para os recetores da somatostatina.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende proceder à administração de radiofármacos a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se a mulher em causa está ou não grávida. Qualquer mulher que apresente um atraso na menstruação deve ser considerada grávida, até prova em contrário. Em caso de dúvida acerca de uma potencial gravidez (se a mulher apresentar um atraso na menstruação, se a menstruação for muito irregular, etc.), devem ser disponibilizadas à doente técnicas alternativas que não envolvam radiação ionizante (caso existam).

### Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento durante a gravidez. Os procedimentos com radionuclídeos realizados em mulheres grávidas envolvem igualmente doses de radiação para o feto. Por conseguinte, apenas investigações essenciais devem ser levadas a cabo durante a gravidez, quando o benefício provável exceder em muito o risco incorrido pela mãe e pelo feto.

### Amamentação

Antes da administração de radiofármacos a uma mulher a amamentar, deve ser considerada a possibilidade de adiamento da administração do radionuclídeo até a mãe deixar de amamentar, sendo ainda necessário escolher os radiofármacos mais apropriados, tendo em conta a secreção da atividade no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida durante 12 horas e o leite materno recolhido eliminado.

O contacto próximo com crianças deve ser limitado durante as primeiras 12 horas após a injeção.

### Fertilidade

Não foram realizados estudos para avaliar o impacto sobre a fertilidade.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

A exposição a radiação ionizante está associada à indução de neoplasias e ao potencial de desenvolvimento de defeitos hereditários. Considerando que a dose eficaz é de cerca de 4,5 mSv quando se administra a atividade máxima recomendada de 200 MBq, é de prever uma baixa probabilidade de ocorrência destas reações adversas.

As reações adversas são divididas em grupos, de acordo com as frequências convencionadas no MedDRA: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

### *Perturbações gerais e alterações no local de administração*

Desconhecido: dor no local de injeção

## Descrição de reações adversas selecionadas

Foram notificados casos em que a captação fisiológica do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido pelo tecido esplênico foi erradamente diagnosticada como tumor neuroendócrino, resultando em intervenção desnecessária (ver secção 4.4).

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

No caso da administração de uma sobredosagem de radiação, a dose absorvida pelo doente deve ser reduzida, sempre que possível, aumentando a eliminação do radionuclídeo pelo organismo por meio de hidratação reforçada e micturição frequente. Pode ser útil calcular a dose eficaz aplicada.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Radiofármacos de diagnóstico; outros radiofármacos de diagnóstico para a deteção de tumores. Código ATC: V09IX09.

#### Mecanismo de ação

O gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido liga-se aos recetores de somatostatina. *In vitro*, este radiofármaco liga-se, com elevada afinidade, principalmente ao SSTR2 (subtipo do recetor de somatostatina), mas também, em menor grau, ao SSTR5.

Não foi avaliada *in vivo* a correlação semiquantitativa, entre a captação do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido em tumores e a densidade de SSTR em amostras histopatológicas nem em doentes TNE-GEP, nem em órgãos normais. Além disso, a ligação *in vivo* de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido a estruturas ou recetores além de SSTR, continua a ser desconhecida.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nas concentrações químicas utilizadas para exames de diagnóstico, o gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido não parece ter qualquer efeito farmacodinâmico clinicamente relevante.

O edotreotido é um análogo de somatostatina. A somatostatina é um neurotransmissor do sistema nervoso central, mas também uma hormona que se liga a células de origem neuroendócrina e inibe a libertação da hormona do crescimento, insulina, glucagom e gastrina. Não existem dados sobre se a administração intravenosa de edotreotido produz alteração nos níveis sanguíneos de gastrina e de glucagom.

## Eficácia e segurança clínicas

Para a detecção do local primário de TNE-GEP, em caso de níveis de elevação de um marcador bioquímico de tumor relevante ou em caso de metástase comprovada de TNE, a sensibilidade com base no doente e a especificidade de PET de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido foi de 100% (4/4) e 89% (8/9), respetivamente, no estudo prospetivo de Gabriel et al. 2007. A taxa de detecção de lesões foi de 75% (3/4) no subgrupo de doentes com um local de tumor primário desconhecido no estudo prospetivo de Frilling et al. 2010. No trabalho de investigação retrospectivo de Schreiter et al. 2014, a comparação intraindividual num subgrupo de 20 doentes mostrou que o gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido permitiu a localização do tumor primário em 9/20 (45%) doentes enquanto que a pentetreótido de índio ( $^{111}\text{In}$ ) o fez em 2/20 (10%).

Uma comparação prospetiva intraindividual demonstrou que o gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido tem uma maior capacidade de detetar lesões que a pentetreótido de índio ( $^{111}\text{In}$ ). Foi observada uma taxa de detecção de 100% (40/40) em comparação com 85% (34/40) no estudo de Hofmann et al. 2001, onde foram recrutados doentes com TNE brônquicos (n=2) ou mesentéricos (n=6) histologicamente comprovados. No estudo de Buchmann et al. 2007, realizado em 27 doentes, a maioria apresentando TNE-GEP (59%) ou TNE de origem primária desconhecida (30%), o gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido identificou 279 lesões em comparação com as 157 lesões detetadas pela pentetreótido de índio ( $^{111}\text{In}$ ). No estudo de Van Binnebeek et al. 2015, em 53 doentes com TNE-GEP metastáticos [a maioria TNE-GEP (n=39) ou TNE de origem desconhecida (n=6)], a taxa de detecção, com base em lesões, de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido foi de 99,9% (1098/1099), em comparação com 60% (660/1099) para pentetreótido de índio ( $^{111}\text{In}$ ), com base nas radiografias de acompanhamento. No estudo de Lee et al. 2015, num universo de 13 doentes TNE-GEP, foram detetadas, no total, 35 lesões positivas em 10 doentes com PET/TAC de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido ou SPECT/TAC de pentetreótido de índio ( $^{111}\text{In}$ ), enquanto 3 doentes não apresentaram lesões positivas em qualquer um dos métodos de imagiologia. Gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido detetou 35/35 (100%) lesões em comparação com 19/35 (54%) de lesões detetadas com SPECT/TAC de pentetreótido de índio ( $^{111}\text{In}$ ). No estudo de Kowalski et al. 2003, em 4 doentes com TNE-GEP, o gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido apresentou uma melhor taxa de detecção com base em doentes (100%) do que a pentetreótido de índio ( $^{111}\text{In}$ ).

Os dados disponíveis, em relação à eficácia de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido para a indicação de previsão e monitorização da resposta terapêutica à terapia com péptidos marcados com radionuclídeos (TPMR) em TNE metastáticos histologicamente confirmados, são limitados. Foram apresentados cinco estudos, um deles prospetivo (Gabriel et al. 2009) e quatro retrospectivos (Kroiss et al. 2013, Ezziddin et al. 2012, Katochwil et al. 2015 e Luboldt et al. 2010a). No estudo de Gabriel et al. 2009, o gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido pré-TPMR foi comparado a uma TAC ou ressonância magnética utilizando RECIST (Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos). O gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido em PET e TAC apresentaram um resultado concordante em 32 doentes (70%) e discrepâncias em 14 doentes (30%), apresentando 9 com doença progressiva e 5 com remissão.

O estudo retrospectivo de Kroiss et al. 2013, em 249 doentes que apresentavam TNE, demonstrou que a TPMR não teve influência semiquantitativa, de modo significativo, na captação de PET de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido, exceto em metástases no fígado de doentes com TNE, mas o estudo não apresentava confirmação histológica. Os três restantes estudos retrospectivos recrutaram amostras pequenas (de 20 a 28 doentes que apresentavam TNE-GEP ou aqueles com cancro de origem desconhecida) e demonstraram que a captação semiquantitativa de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido pré-TPMR em imagem PET apresentava uma relação com as doses absorvidas por tumor, devido a atividade injetada do primeiro ciclo de tratamento subsequente, diferia entre as lesões classificadas como tendo resposta e não tendo resposta após três ciclos de TPMR, e ajudava a separar as metástases hepáticas do tecido do fígado normal.



## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Distribuição

Depois de injeção intravenosa, o gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretotido é rapidamente depurado do sangue após a eliminação biexponencial da atividade com semividas de  $2,0 \pm 0,3$  min e  $48 \pm 7$  min, respetivamente.

### Captação pelos órgãos

O órgão com a maior captação fisiológica de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretotido é o baço, seguido pelos rins. A captação no fígado e nas glândulas pituitária, tiroide e suprarrenais é mais baixa. A elevada captação fisiológica de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretotido pelo processo uncinado do pâncreas também pode ser observado. Cerca de 50 minutos após a administração intravenosa, verifica-se uma estabilização da acumulação de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretotido em todos os órgãos.

A captação pelos órgãos foi demonstrada como sendo independente da idade, em tecidos de humanos adultos normais, e também predominantemente independente do sexo (exceto para a tiroide e para a cabeça do pâncreas).

### Eliminação

Não foram detetados metabolitos radioativos no soro 4 horas após a injeção intravenosa de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretotido.

Cerca de 16% da atividade do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretotido é removida do corpo pela urina no prazo de 2 a 4 horas. O peptídeo é excretado por via renal como um composto intacto.

### Semivida

Dado que a taxa de eliminação é substancialmente mais lenta do que a semivida física do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ) (68 min), a semivida biológica terá pouco impacto sobre a semivida efetiva do medicamento que, consequentemente, deverá ser inferior a 68 minutos.

### Compromisso hepático e renal

As farmacocinéticas não foram caracterizadas em doentes com compromisso hepático ou renal.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretotido para o ser humano.

A avaliação de tolerância local resultou em sinais de inflamação leves a moderados na região perivascular de alguns animais que podem ser atribuídos ao pH ácido da solução.

Não foram realizados estudos de fertilidade, embriologia, mutagenicidade ou carcinogenicidade a longo prazo.

Em relação ao excipiente novo (1,10-fenantrolina), durante o estudo de toxicidade realizado com a formulação do *kit* de SomaKit TOC, incluindo uma dose de 1,10-fenantrolina 400 vezes mais elevada do que a dose humana, não foram observados sinais de toxicidade.

Os estudos de genotoxicidade com 1,10-fenantrolina disponíveis na literatura mostram resultados negativos no ensaio de mutação bacteriana (teste de Ames), enquanto num ensaio de linfoma do rato verificou-se uma indicação de possível genotoxicidade com concentrações 750 vezes mais elevadas do que a concentração sanguínea máxima de 1,10-fenantrolina viável em doentes. No entanto, mesmo tomando como referência mais desfavorável os limites para impurezas genotóxicas e cancerígenas, o risco relacionado com as quantidades vestigiais de 1,10-fenantrolina na formulação de SomaKit TOC é considerado desprezável na dose a ser administrada aos doentes: a exposição a 1,10-fenantrolina (5 µg/dose) é 24 vezes menor do que a ingestão diária aceitável para uma impureza genotóxica (120 µg/dia para exposições <1 mês).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Pó

1,10-fenantrolina  
Ácido gentísico  
Manitol (E421)

#### Solução tampão

Ácido fórmico  
Hidróxido de sódio (E524)  
Água para preparações injetáveis

Após a marcação radioativa, a solução obtida contém também, como excipiente, ácido clorídrico do eluído do gerador.

### **6.2 Incompatibilidades**

A marcação radioativa de moléculas de transporte com cloreto de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ) é muito sensível à presença de vestígios de impurezas metálicas. Só devem ser utilizadas seringas e agulhas de seringa capazes de minimizar os níveis de vestígios de impurezas metálicas (por exemplo, agulhas não metálicas ou revestidas com silicone).

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 12.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Kit conforme embalado para venda

2 anos.

#### Após a marcação radioativa

4 horas.

Não conservar acima de 25°C após a marcação radioativa.

Do ponto vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após a marcação radioativa, ver secção 6.3.

A conservação dos radiofármacos deve fazer-se de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização**

Cada embalagem contém:

- Um frasco para injetáveis de pó para solução injetável: Frasco para injetáveis de vidro de tipo I de 10 ml fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo com um selo destacável. Cada frasco para injetáveis contém 40 microgramas de edotreotido.
- Um frasco para injetáveis de solução tampão: Frasco para injetáveis de polímero de ciclo-olefina de 10 ml fechado com uma rolha de teflon com um selo destacável. Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de tampão de reação.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

##### Advertências gerais

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas, em ambientes clínicos designados. A sua receção, armazenamento, utilização, transferência e eliminação estão sujeitos aos regulamentos e/ou licenças adequados da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de forma a satisfazerem os requisitos tanto de segurança de radiação, como de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

O conteúdo do frasco para injetáveis destina-se apenas a ser utilizado na preparação de solução injetável de gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotreotido, não devendo ser administrado diretamente ao doente sem antes ser sujeito ao procedimento de preparação.

Cada frasco para preparações injetáveis de 40 microgramas contém um excesso de medicamento. No entanto, recomenda-se que o frasco para injetáveis seja preparado de acordo com as instruções e utilizado para uma dose individual, com base na atividade a ser injetada; qualquer material restante deve ser eliminado após a marcação radioativa e utilização.

##### Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Para instruções acerca da marcação radioativa do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Se, em algum momento da preparação deste medicamento, a integridade dos frascos para injetáveis for comprometida, o mesmo não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser levados a cabo de uma forma que minimize o risco de contaminação do medicamento e irradiação dos operadores. É obrigatória uma blindagem adequada.

O conteúdo do *kit* antes da marcação radioativa não é radioativo. No entanto, depois da adição da solução de cloreto de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ), a blindagem adequada da preparação final tem de ser mantida.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas, derivados da radiação externa ou contaminação decorrente de derrames de urina, vômito, sangue, etc. Têm de ser tomadas precauções de proteção contra a radiação, de acordo com os regulamentos nacionais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1141/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 08/12/2016

Data da última renovação: 12/11/2021

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 11. DOSIMETRIA

O gálio-68 desintegra-se com uma semivida de 68 minutos em zinco-68 estável, 89% por meio de emissão de positrões com uma energia média de 836 keV seguida de radiações de aniquilação de fótons de 511 keV (178%), 10% através de captura de elétrons orbitais (raios X ou emissões Auger) e 3% através de 13 transições gama de 5 níveis excitados.

A dosimetria do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido foi calculada por Sandstrom et al. (2013), utilizando software OLINDA/EXM 1.1 (Tabela 1).

**Tabela 1: Dosimetria de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido**

<b>Dose absorvida em órgãos selecionados</b>	<b>mGy / MBq</b>
<b>Órgãos</b>	<b>Média</b>
Suprarrenais	0,077
Cérebro	0,010
Mamas	0,010
Parede da vesícula biliar	0,015
Parede inferior do intestino grosso	0,015
Intestino delgado	0,023
Parede do estômago	0,013
Parede superior do intestino grosso	0,020
Parede do coração	0,020
Rins	0,082
Fígado	0,041
Pulmões	0,007
Músculo	0,012
Ovários	0,015
Pâncreas	0,015
Medula vermelha	0,016
Células osteogénicas	0,021
Pele	0,010
Baço	0,108
Testículos	0,011
Timo	0,011
Tiroide	0,011
Parede da bexiga	0,119
Útero	0,015
Corpo total	0,014
<b>Dose eficaz mSv / MBq</b>	0,021

A dose eficaz, resultante da administração de uma atividade de 200 MBq a um adulto de 70 kg, é de cerca de 4,2 mSv.

Para uma atividade administrada de 200 MBq, a dose de radiação típica para os órgãos críticos, que são a parede da bexiga, o baço, os rins e as glândulas suprarrenais, é de cerca de 24, 22, 16 e 15 mGy, respetivamente.

## 12. INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

### Segurança de radiação - manuseamento do medicamento

Utilize luvas impermeáveis, blindagem eficaz contra radiações e medidas de segurança adequadas ao manusear o SomaKit TOC, para evitar a exposição desnecessária à radiação do doente, funcionários, pessoal clínico e outras pessoas.

Os radiofármacos devem ser utilizados por ou sob o controlo de profissionais de saúde devidamente qualificados por formação e experiência específicas na utilização e manuseamento seguros de radionuclídeos, e cuja experiência e formação foram aprovadas pelo órgão governamental competente autorizado a licenciar o uso de radionuclídeos.

A solução de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido deve ser preparada de acordo com as normas de proteção contra radiações e de qualidade farmacêutica, especialmente no que diz respeito à técnica asséptica. Se, em algum momento da preparação deste medicamento, a integridade dos frascos para injetáveis for comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

Tem de ser utilizada uma seringa de plástico de 1 ml com espaço morto reduzido, a fim de medir com precisão o volume adequado de tampão de reação a ser adicionado durante a preparação. Não podem ser utilizadas seringas de vidro.

Para a administração, a solução deve ser retirada através da rolha utilizando uma seringa unidose com blindagem de proteção adequada e uma agulha estéril descartável, ou utilizando um sistema de aplicação automatizada autorizado.

### Método de preparação

SomaKit TOC é fornecido como um *kit* contendo dois frascos para injetáveis. Destina-se a ser radiomarcado com uma solução de cloreto de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ) que esteja conforme com a monografia da Farmacopeia Europeia 2464 *Solução de cloreto de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ) para a marcação radioativa* e que, além disso, seja estéril e cuja compatibilidade com o SomaKit TOC tenha sido testada. Só devem ser utilizados geradores que tenham sido autorizados como medicamentos na UE. Consulte o Resumo das Características do Medicamento do gerador específico para obter mais informações.

Os seguintes geradores autorizados demonstraram ser compatíveis com o SomaKit TOC:

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

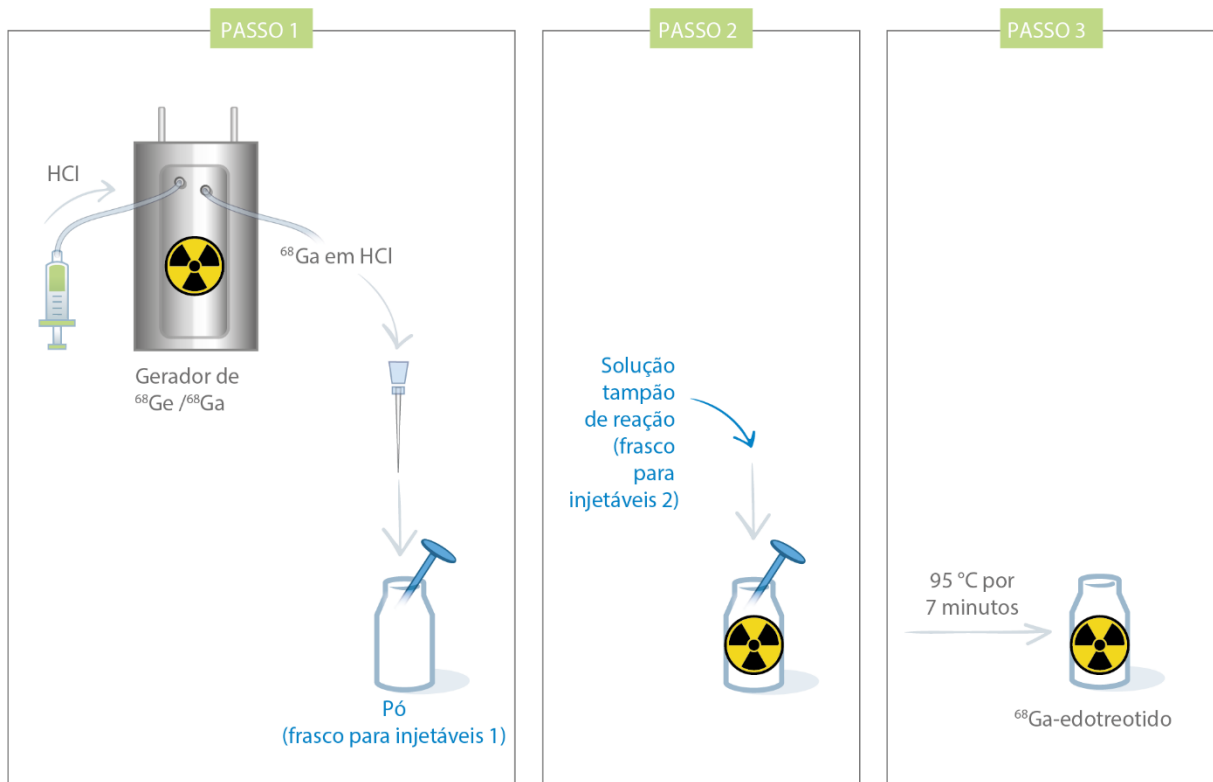
A solução de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido para injeção intravenosa deve ser preparada de acordo com um procedimento asséptico, os regulamentos locais e as seguintes instruções:

*Reconstituição com o gerador GalliaPharm:*

- a. Se possível, para maior conveniência na preparação de SomaKit TOC radiomarcado, a plataforma de aquecimento deve ser colocada ao lado do gerador.
- b. Regule a temperatura do banho seco blindado com orifícios de 25 mm de diâmetro para 95°C. Utilizando um termómetro, assegure que a temperatura atinge o valor da regulação e estabilize antes de iniciar o processo de reconstituição.
- c. Destaque o selo do frasco para injetáveis de pó (frasco para injetáveis 1) e limpe o topo da tampa do frasco para injetáveis com um antisséptico apropriado para desinfetar a superfície, deixe a rolha secar.
- d. Fure o septo do frasco para injetáveis 1 (pó para solução injetável) com um filtro de ventilação estéril de 0,2  $\mu\text{m}$ , a fim de manter a pressão atmosférica no interior do frasco para injetáveis durante o processo de marcação radioativa. A agulha do filtro de ventilação estéril de 0,2  $\mu\text{m}$  não deve entrar em contacto com o eluído em nenhum momento para evitar contaminação por metal.
- e. Destaque o selo do frasco para injetáveis 2 (tampão de reação) e limpe o topo da tampa do frasco para injetáveis com um antisséptico apropriado para desinfetar a superfície, deixe a rolha secar. Com uma seringa estéril de 1 ml com espaço morto reduzido, retire cuidadosamente 0,5 ml de tampão de reação, e mantenha o tampão de reação na seringa para o passo "i".
- f. Ligue o luer macho da linha de saída do gerador de  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  com uma agulha estéril (revestida com silicone ou outro material adequado capaz de reduzir os vestígios de impurezas metálicas).
- g. Ligue o frasco para injetáveis 1 à linha de saída do gerador, empurrando a agulha de eluição através do septo de borracha. Mantenha a agulha de eluição por baixo da agulha do filtro de ventilação estéril de 0,2  $\mu\text{m}$ . Assegure que as agulhas não entram em contacto entre si e não submergem no eluído em nenhum momento.
- h. Proceda à eluição do gerador diretamente para dentro do frasco para injetáveis 1 (através da agulha) de acordo com as instruções de utilização do fabricante do gerador, a fim de reconstituir o pó com o eluído. A eluição pode ser realizada manualmente ou por meio de bomba.
- i. No final da eluição, separe o gerador do frasco para injetáveis 1 retirando a agulha do septo de borracha e adicione imediatamente o tampão de reação previamente doseado na seringa estéril de 1 ml. Retire a seringa e o filtro de ventilação estéril de 0,2  $\mu\text{m}$  e transfira o frasco para injetáveis para o orifício do banho seco a 95 °C, utilizando pinças. Deixe o frasco para injetáveis a 95 °C durante, pelo menos, 7 minutos (não ultrapasse 10 minutos de aquecimento) sem agitar nem mexer.
- j. Após 7 minutos, retire o frasco para injetáveis do banho seco, coloque-o numa blindagem de chumbo devidamente rotulada e deixe arrefecer à temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos.
- k. Proceda ao ensaio da radioatividade do frasco para injetáveis utilizando um sistema de calibração de radioatividade adequado e registe o resultado. Anote no rótulo de blindagem incluído na embalagem o valor de atividade, o tempo de calibração, o número de lote e o prazo de validade, e aplique-o no recipiente com blindagem de chumbo após a marcação radioativa.
- l. Proceda ao controlo de qualidade de acordo com os métodos recomendados, a fim de verificar a conformidade com as especificações (ver secção "Controlo de qualidade").
- m. A solução deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções transparentes, isentas de partículas visíveis. A inspeção visual deve ser realizada sob uma divisória blindada para fins de radioproteção.
- n. Conserve o frasco para injetáveis que contém a solução de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido abaixo de 25°C até à sua utilização. No momento da administração, o medicamento deve ser retirado asépticamente e as normas de radioproteção devem ser cumpridas. A dose do doente deve ser medida por um sistema de calibração de radioatividade adequado imediatamente antes da administração ao doente. Os dados de administração do medicamento também devem ser registados.

É mostrada uma representação esquemática do procedimento de marcação radioativa na Figura 1.

**Figura 1: Procedimento de marcação radioativa ao utilizar o gerador GalliaPharm**





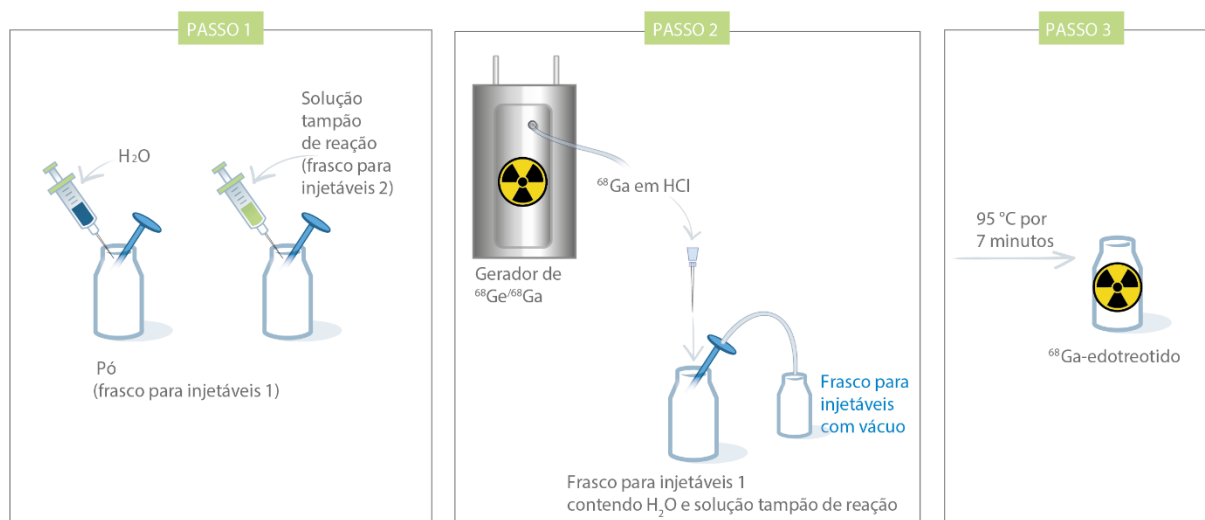
*Reconstituição com o gerador Galli Ad:*

- a. Se possível, para uma maior conveniência na preparação de SomaKit TOC radiomarcado, a plataforma de aquecimento deve ser colocada ao lado do gerador.
- b. Regule a temperatura do banho seco blindado com orifícios de 25 mm de diâmetro para 95 °C. Utilizando um termómetro, assegure que a temperatura atinge o valor da regulação e estabilize antes de iniciar o processo de reconstituição.
- c. Destaque o selo do frasco para injetáveis de pó (frasco para injetáveis 1) e limpe o topo da tampa do frasco para injetáveis com um antisséptico apropriado para desinfetar a superfície, e deixe a rolha secar.
- d. Fure o septo do frasco para injetáveis 1 (pó para solução injetável) com um filtro de ventilação estéril de 0,2 µm, a fim de manter a pressão atmosférica no interior do frasco para injetáveis durante o processo de marcação radioativa. A agulha do filtro de ventilação estéril de 0,2 µm não deve entrar em contacto com o eluído em nenhum momento para evitar contaminação por metal.
- e. Destaque o selo do frasco para injetáveis 2 (tampão de reação) e limpe o topo da tampa do frasco para injetáveis com um antisséptico apropriado para desinfetar a superfície, e deixe a rolha secar. Com uma seringa estéril de 1 ml com espaço morto reduzido, retire cuidadosamente 100 µl e mantenha o tampão de reação na seringa para o passo “g”.
- f. Com uma seringa estéril de 5 ml e uma agulha estéril (revestida com silicone ou outro material apropriado capaz de reduzir os vestígios de impurezas metálicas) retire cuidadosamente 4 ml de água para preparações injetáveis e reconstitua o pó no frasco para injetáveis 1.
- g. Adicione o tampão de reação previamente medido na seringa estéril de 1 ml.
- h. Ligue o luer macho da linha de saída do gerador de  $^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$  com uma agulha estéril (revestida com silicone ou outro material adequado capaz de reduzir os vestígios de impurezas metálicas).
- i. Ligue o frasco para injetáveis 1 à linha de saída do gerador, empurrando a agulha de eluição através do septo de borracha. Mantenha a agulha de eluição por baixo da agulha do filtro de ventilação estéril de 0,2 µm. Assegure que as agulhas não entram em contacto entre si e não submergem no eluído em nenhum momento. Gire o botão 90° para a posição de carregamento e aguarde 10 segundos antes de rodar o botão para a posição inicial, de acordo com as instruções de utilização do gerador.
- j. Ligue o frasco para injetáveis 1 através do filtro de ventilação estéril de 0,2 µm a um frasco para injetáveis com vácuo ou a uma bomba para iniciar a eluição. Elua o gerador diretamente para o frasco para injetáveis 1 (através da agulha).
- k. No final da eluição, retire primeiro a agulha do frasco para injetáveis com vácuo, de forma a estabelecer a pressão atmosférica no frasco para injetáveis 1; depois, desfaça a ligação entre o frasco para injetáveis 1 e o gerador, retirando a agulha do septo de borracha. Finalmente, remova o filtro de ventilação estéril de 0,2 µm e transfira o frasco para injetáveis para o orifício do banho seco a 95 °C, utilizando uma pinça. Deixe o frasco para injetáveis a 95 °C durante, pelo menos, 7 minutos (não ultrapasse 10 minutos de aquecimento) sem agitar nem mexer.
- l. Após 7 minutos, retire o frasco para injetáveis do banho seco, coloque-o numa blindagem de chumbo devidamente rotulada e deixe arrefecer à temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos.
- m. Proceda ao ensaio da radioatividade do frasco para injetáveis utilizando um sistema de calibração de radioatividade adequado e registe o resultado. Anote no rótulo de blindagem incluído na embalagem o valor de atividade, o tempo de calibração, o número de lote e o prazo de validade, e aplique-o no recipiente com blindagem de chumbo após a marcação radioativa.
- n. Proceda ao controlo de qualidade de acordo com os métodos recomendados, a fim de verificar a conformidade com as especificações (ver secção "Controlo de qualidade").
- o. A solução deve ser inspecionada visualmente antes da utilização. Só devem ser utilizadas soluções transparentes, isentas de partículas visíveis. A inspeção visual deve ser realizada sob uma divisória blindada para fins de radioproteção.

- p. Conserve o frasco para injetáveis que contém a solução de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido abaixo de  $25^\circ\text{C}$  até à sua utilização. No momento da administração, o medicamento deve ser retirado assepticamente e as normas de radioproteção devem ser cumpridas. A dose do doente deve ser medida por um sistema de calibração de radioatividade adequado imediatamente antes da administração ao doente. Os dados de administração do medicamento também devem ser registados.

É mostrada uma representação esquemática do procedimento de marcação radioativa na Figura 2.

**Figura 2: Procedimento de marcação radioativa ao utilizar o gerador Galli Ad**



A solução de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido é estável até 4 horas após a preparação. Assim, a solução radiomarcada pode ser utilizada até 4 horas após a preparação de acordo com a radioatividade necessária para a administração.

Os resíduos radioativos devem ser eliminados de acordo com os regulamentos nacionais relevantes.

Após a marcação radioativa com o volume correto de tampão de reação e eluído do gerador, é proibida qualquer diluição adicional com qualquer diluente.

#### Controlo de qualidade

**Tabela 2: Especificações de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotretido**

Teste	Critérios de aceitação	Método
Aspeto	Solução límpida sem partículas visíveis	Inspeção visual
pH	3,2 – 3,8	Tiras indicadoras de pH
Eficiência da marcação espécie coloidal gálio-68	$\leq 3\%$	Cromatografia de camada fina (ITLC1, ver detalhes abaixo)
Eficiência da marcação % gálio-68 livre	$\leq 2\%$	Cromatografia de camada fina (ITLC2, ver detalhes abaixo)

O controlo de qualidade deve ser realizado sob uma divisória blindada para fins de radioproteção.

Método recomendado para determinação da eficiência da marcação de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido:

#### **ITLC1:**

##### Material

- Papel para ITLC de fibra de vidro (por exemplo, Agilent ITLC SGI001) pré-cortado em tiras de 1 cm x 12 cm
- Fase móvel: 77 g/l de solução de acetato de amónio em água/metanol 50:50 V/V
- Tina para revelação
- *Scanner* de ITLC radiométrico

##### Análise de amostras

- a. A tina de revelação de TLC é preparada vertendo a fase móvel a uma profundidade de 3 a 4 mm. Cobre a tina e deixe equilibrar.
- b. Aplique uma gota do gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido sobre uma linha de lápis a 1 cm da parte inferior da tira de ITLC.
- c. Coloque a tira de ITLC na tina de revelação e deixe que se revele até uma distância de 9 cm do ponto de aplicação.
- d. Analise a ITLC com um *scanner* de ITLC radiométrico
- e. As especificações do fator de retenção ( $R_f$ ) são as seguintes:  
Gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ) não complexado = 0 a 0,1  
Gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido = 0,8 a 1

A eficiência da marcação é calculada por integração do pico com  $R_f = 0$  a 0,1 que tem de ser  $\leq 3\%$ .

#### **ITLC2:**

##### Material

- Papel para ITLC de fibra de vidro (por exemplo, Agilent ITLC SGI001) pré-cortado em tiras de 1 cm x 12 cm.
- Fase móvel: citrato de sódio 0,1 M (pH 5) em água
- Tina para revelação
- *Scanner* de ITLC radiométrico

##### Análise de amostras

- a. A tina de revelação de TLC é preparada vertendo a fase móvel a uma profundidade de 3 a 4 mm. Cobre a tina e deixe equilibrar.
- b. Aplique uma gota da solução de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido sobre uma linha de lápis a 1 cm da parte inferior da tira de ITLC.
- c. Coloque a tira de ITLC na tina de revelação e deixe que se revele até uma distância de 9 cm do ponto de aplicação.
- d. Analise a ITLC com um *scanner* de ITLC radiométrico  
As especificações do fator de retenção ( $R_f$ ) são as seguintes:  
Gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido = 0,1 a 0,2  
Gálio-68 livre = 0,9 a 1

A eficiência da marcação é calculada por integração do pico com  $R_f = 0,9$  a 1,0 que tem de ser  $\leq 2\%$ .

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l.

Via Crescentino snc,

13040 Saluggia (VC),

Itália

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

SomaKit TOC 40 microgramas *kit* para preparação radiofarmacêutica edotreotido

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de pó contém 40 microgramas de edotreotido

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó: 1,10-fenantrolina, ácido gentísico, manitol (E421)

Tampão: ácido fórmico, hidróxido de sódio (E524), água para preparações injetáveis

Ver folheto para mais informações.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

*Kit* para preparação radiofarmacêutica

Cada embalagem contém:

- 1 frasco para injetáveis de pó para solução injetável
- 1 frasco para injetáveis de solução tampão

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para ser radiomarcado com o tampão de reação e uma solução de gálio-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) em HCl fornecida por um gerador de germânio ( $^{68}\text{Ge}$ )/gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ).

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização por via intravenosa, após marcação radioativa.

Destina-se apenas a uma única utilização.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Medicamento radioativo após a marcação radioativa.



**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a marcação radioativa, utilizar no prazo de 4 horas.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a marcação radioativa, conservar abaixo de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os resíduos radioativos devem ser eliminados de acordo com os regulamentos nacionais relevantes.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1141/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Não aplicável.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS DE PÓ**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

SomaKit TOC 40 microgramas pó para solução injetável  
edotreotido  
Via IV após marcação radioativa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

40 microgramas

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLUÇÃO TAMPÃO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

SomaKit TOC  
tampão de reação

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DE BLINDAGEM A APLICAR APÓS A MARCAÇÃO RADIOATIVA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

SomaKit TOC 40 microgramas solução injetável  
Gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotreotido  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

Após a marcação radioativa, utilizar no prazo de 4 horas.

VAL: \_\_\_\_\_ Hora/data

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Atividade total: \_\_\_\_\_ MBq

Volume total: \_\_\_\_\_ ml

Tempo de calibração: \_\_\_\_\_ Hora/Data

**6. OUTRAS**

Não conservar acima de 25°C.



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### SomaKit TOC 40 microgramas *kit* para preparação radiofarmacêutica edotreotido

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico de medicina nuclear. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é SomaKit TOC e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de SomaKit TOC ser utilizado
3. Como é utilizado SomaKit TOC
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como SomaKit TOC é conservado
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é SomaKit TOC e para que é utilizado**

Este medicamento é um radiofarmacêutico apenas para uso em diagnóstico. Contém a substância ativa edotreotido. Antes de poder ser utilizado, o pó no frasco para injetáveis é misturado com uma substância radioativa chamada cloreto de gálio ( $^{68}\text{Ga}$ ) para fazer gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido (este procedimento designa-se marcação radioativa).

O gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido contém uma pequena quantidade de radioatividade. Após a injeção numa veia, pode tornar visíveis para os médicos partes do corpo durante um procedimento de imagiologia médica chamado tomografia por emissão de positrões (PET). Este procedimento médico obtém imagens dos seus órgãos, para ajudar a localizar as células anormais ou tumores, fornecendo informações importantes sobre a sua doença.

A utilização de SomaKit TOC envolve a exposição a pequenas quantidades de radioatividade. O seu médico e o médico de medicina nuclear consideraram que o benefício clínico que obterá do procedimento com o radiofármaco é superior ao risco da radiação.

## **2. O que precisa de saber antes de SomaKit TOC ser utilizado**

### **SomaKit TOC não pode ser utilizado**

- Se tiver alergia a edotreotido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico de medicina nuclear antes de receber SomaKit TOC:

- se sentiu quaisquer sinais de reação alérgica (indicados na secção 4) após a administração prévia de SomaKit TOC;
- se tiver problemas nos rins ou fígado (doença renal ou hepática);
- se tiver menos de 18 anos de idade;
- se apresentar sinais de desidratação antes e após o exame;
- se sofrer de outros problemas de saúde, como nível elevado de cortisol no corpo (síndrome de Cushing), inflamação, doença da tiroide, outro tipo de tumor (da glândula pituitária, pulmão, cérebro, mama, sistema imunológico, tiroide, glândula suprarrenal ou outros) ou doença do baço (incluindo trauma anterior ou cirurgia envolvendo o baço). Estas condições podem ser visíveis e afetar a interpretação das imagens. O seu médico pode por isso realizar exames e testes adicionais para confirmar os resultados obtidos com imagens com gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotreotido.
- se tiver sido recentemente vacinado. Os nódulos linfáticos aumentados devido à vacinação podem ser visíveis durante os exames de imagem com gálio (<sup>68</sup>Ga)-edotreotido.
- se tiver estado a tomar outros medicamentos, tais como análogos de somatostatina e glicocorticoides, suscetíveis de interagir com SomaKit TOC;
- se estiver grávida ou pensa que pode estar grávida;
- se estiver a amamentar.

O seu médico de medicina nuclear irá informá-lo se tiver de tomar qualquer outra precaução especial antes ou depois de utilizar SomaKit TOC.

### **Antes da administração de SomaKit TOC**

Deve beber muita água antes do início do exame, a fim de urinar tão frequentemente quanto possível durante as primeiras horas após o procedimento, para garantir que SomaKit TOC é removido o mais rapidamente possível do seu corpo.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é recomendado em doentes com idade inferior a 18 anos, porque a sua segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população de doentes.

### **Outros medicamentos e SomaKit TOC**

Informe o seu médico de medicina nuclear se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo análogos de somatostatina ou glucocorticoides (também chamados de corticosteroides), uma vez que podem interferir com a interpretação das imagens. Se estiver a tomar análogos da somatostatina, poder-lhe-á ser pedido que interrompa o tratamento por um curto período de tempo.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico de medicina nuclear antes de receber este medicamento.

Deve informar o médico de medicina nuclear antes da administração de SomaKit TOC se existir a possibilidade de estar grávida, se tiver um atraso na menstruação ou se estiver a amamentar. Em caso de dúvida, é importante consultar o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.



Não há nenhuma informação sobre a segurança e a eficácia da utilização deste medicamento durante a gravidez. Apenas investigações essenciais devem ser levadas a cabo durante a gravidez, quando o benefício provável exceder em muito qualquer risco para a mãe e para o feto.

Se estiver a amamentar, o médico de medicina nuclear poderá atrasar o procedimento médico até que deixe de amamentar ou pedir-lhe para interromper a amamentação e eliminar o leite recolhido até que não haja radioatividade no seu corpo (12 horas após a administração de SomaKit TOC). Pergunte ao seu médico de medicina nuclear quando poderá retomar a amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Considera-se improvável que SomaKit TOC afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **SomaKit TOC contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como é utilizado SomaKit TOC**

Existem leis rigorosas relativas à utilização, ao manuseamento e à eliminação dos radiofármacos. SomaKit TOC só será utilizado em áreas especiais controladas. Este medicamento só será manuseado e administrado por pessoas com formação para um uso em segurança. Essas pessoas tomarão precauções especiais para garantir uma utilização segura deste medicamento e irão mantê-lo informado das suas ações.

O médico de medicina nuclear que supervisiona o procedimento decidirá qual a quantidade de SomaKit TOC a utilizar no seu caso. Será a menor quantidade necessária para obter a informação desejada.

A quantidade a ser administrada geralmente recomendada para um adulto varia entre 100 MBq e 200 MBq (megaBecquerel, a unidade utilizada para expressar a radioatividade).

### **Administração de SomaKit TOC e realização do procedimento**

Após a marcação radioativa, SomaKit TOC é administrado por injeção intravenosa.

Uma única injeção é suficiente para realizar o exame que o seu médico precisa.

Após a injeção, ser-lhe-á oferecido algo para beber e pedido para urinar imediatamente antes do exame.

### **Duração do procedimento**

O seu médico de medicina nuclear irá informá-lo sobre a duração habitual do procedimento.

### **Após a administração de SomaKit TOC deverá:**

- evitar qualquer contacto próximo com crianças pequenas e mulheres grávidas durante 12 horas após a injeção
- urinar com frequência, a fim de eliminar o medicamento do seu corpo.

O médico de medicina nuclear informá-lo-á se tiver de tomar precauções especiais depois de receber o medicamento. Contacte o seu médico de medicina nuclear se tiver dúvidas.

### **Se recebeu mais SomaKit TOC do que deveria**

É improvável a ocorrência de uma sobredosagem (dose em excesso), porque receberá apenas uma dose única sob condições controladas pelo médico de medicina nuclear responsável pelo procedimento. Contudo, no caso de uma sobredosagem, receberá o tratamento adequado. Beber e esvaziar a bexiga com frequência ajudará a remover a substância radioativa do seu corpo mais rapidamente.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização de SomaKit TOC, fale com o médico de medicina nuclear responsável pela supervisão do procedimento.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Embora não tenham sido comunicados efeitos indesejáveis, existe um risco potencial de reações alérgicas (hipersensibilidade) com SomaKit TOC. Os sintomas podem incluir: afrontamentos, vermelhidão da pele, inchaço, comichão, náuseas e dificuldade em respirar. No caso de uma reação alérgica, irá receber o tratamento adequado do seu pessoal médico.

Desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Picadas perto do local de injeção

O baço é um órgão localizado no abdómen (barriga). Algumas pessoas nascem com um baço adicional (um baço acessório). Tecido adicional do baço pode também ser encontrado no abdómen após cirurgia ou trauma do baço (isto é conhecido como esplenose). O gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido pode tornar um baço acessório ou a esplenose visíveis durante exames médicos de imagem. Foram relatados casos onde tal foi incorretamente identificado como um tumor. O seu médico pode por isso realizar exames e testes adicionais para confirmar os resultados das imagens com gálio ( $^{68}\text{Ga}$ )-edotreotido (ver secção 2).

Este radiofármaco fornecerá pequenas quantidades de radiação ionizante associada ao menor risco de cancro e anomalias hereditárias.

#### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico de medicina nuclear. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como SomaKit TOC é conservado

Não terá de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob responsabilidade do especialista, em instalações adequadas. A conservação dos radiofármacos far-se-á de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

As informações seguintes destinam-se somente ao especialista.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

SomaKit TOC não pode ser utilizado após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a marcação radioativa, SomaKit TOC deve ser utilizado no prazo de 4 horas. Não conservar acima de 25°C após a marcação radioativa.

SomaKit TOC não deve ser utilizado se verificar sinais visíveis de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Aguarde até que o nível de radioatividade se desintegre de forma adequada antes de deitar fora produtos radioativos. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de SomaKit TOC

- A substância ativa é edotreotido. Cada frasco para injetáveis de pó para solução injetável contém 40 microgramas de edotreotido.
- Os outros componentes são: 1,10-fenantrolina, ácido gentísico, manitol, ácido fórmico, hidróxido de sódio, água para preparações injetáveis.

Após a marcação radioativa, a solução obtida contém também ácido clorídrico.

### Qual o aspeto de SomaKit TOC e conteúdo da embalagem

SomaKit TOC é um *kit* para preparação radiofarmacêutica que contém:

- Um frasco para injetáveis de vidro com um selo destacável preto contendo um pó branco.
- Um frasco para injetáveis de polímero de olefina cíclica com um selo destacável amarelo contendo uma solução transparente e incolor.

A substância radioativa não faz parte do *kit* e deve ser adicionada durante as etapas de preparação antes da injeção.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark**

SAM Nordic  
Sverige  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Lietuva**

SAM Nordic  
Švedija  
Tel: +46 8 720 58 22

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SAM Nordic  
Rootsi  
Tel: +46 8 720 58 22

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

SAM Nordic  
Svíþjóð  
Sími: +46 8 720 58 22

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SAM Nordic  
Zviedrija  
Tel: +46 8 720 58 22

**Norge**

SAM Nordic  
Sverige  
Tlf: +46 8 720 58 22

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

SAM Nordic  
Tel: +46 8 720 58 22

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O RCM completo do SomaKit TOC é fornecido como um documento separado na embalagem do medicamento, com o objetivo de fornecer aos profissionais de saúde informações científicas e práticas adicionais sobre a administração e utilização deste radiofármaco.

Consulte o RCM.