

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

OctreoScan

(Katalogové číslo Mallinckrodt Medical: DRN 4920)

### 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### 2.1 Obecný popis

Fyzikální charakteristiky  $^{111}\text{In}$ :

Indium-111 se vyrábí v cyklotronu a přeměňuje se s poločasem 2,83 dní na stabilní kadmium.

Charakteristika emitovaného záření:

záření gama: 172 keV (90 % relat.zastoupení)

247 keV (94 % relat.zastoupení)

rentgenové záření: 23 - 26 keV

Radionuklidová čistota: Indium-111  $\geq 99$  %, jiné nuklidy emitující záření gama:  $\leq 0,1$  %

Indium-114m: max. 500 Bq/1 MBq Indium-111 k datu a hodině kalibrace

poločas India-114m: 49,51 dní

#### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Přípravek OctreoScan se skládá ze dvou lahviček, které není možno použít odděleně.

Lahvička 4920/A obsahuje:

Indii ( $^{111}\text{In}$ ) chloridum 122 MBq/1,1 ml

k datu a hodině kalibrace

Lahvička 4920/B obsahuje:

Pentetreotidum 10  $\mu\text{g}$

Po přípravě dle návodu roztok obsahuje  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid.

Úplný seznam pomocných látek viz. bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Lahvička A: Prekurzor radiofarmaka.

Lahvička B: Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Lahvička A: Skleněná lahvička uzavřená pryžovou zátkou s teflonovým povlakem a hliníkovou objímkou, lahvička je stíněná olovem. Obsahuje čirý bezbarvý roztok.

Lahvička B: Skleněná lahvička uzavřená pryžovou zátkou a hliníkovou objímkou. Obsahuje bílý lyofilizát.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Indium-(<sup>111</sup>In) pentetretid se specificky váže na somatostatinové receptory. OctreoScan je indikován pro diagnostiku, sledování a upřesnění lokalizace gastro-entero-pankreatických neuroendokrinních (GEP) nádorů a karcinoidů s přítomností somatostatinových receptorů. Tumory bez somatostatinových receptorů nelze zobrazit.

U části pacientů s GEP tumory a karcinoidy neumožňuje nízká hustota receptorů zobrazení přípravkem OctreoScan<sup>R</sup>. Obzvláště asi u 50 % pacientů s inzulinomy není možné tumor zobrazit.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Aplikovaná aktivita pro planární zobrazení je 110 MBq jedinou intravenózní injekcí. Aplikaci je nutné provádět se zvláštní opatrností a vyvarovat se paravazální depozice aktivity.

Pro SPECT závisí dávka na použitém zařízení. Obecně bývá dávka 110 - 220 MBq jedinou intravenózní injekcí dostačující.

Pro starší osoby není potřeba dávkování upravovat.

Jsou omezené zkušenosti s podáním pediatrickým pacientům; je-li aplikace dítěti nezbytná, aktivitu k aplikaci je nutné snížit podle tělesné hmotnosti nebo povrchu těla. Je výhodné použít doporučení Pediatric Task Group EANM:

3 kg = 0,1	4 kg = 0,14	6 kg = 0,19	8 kg = 0,23
10 kg = 0,27	12 kg = 0,32	14 kg = 0,36	16 kg = 0,40
18 kg = 0,44	20 kg = 0,46	22 kg = 0,50	24 kg = 0,53
26 kg = 0,56	28 kg = 0,58	30 kg = 0,62	32 kg = 0,65
34 kg = 0,68	36 kg = 0,71	38 kg = 0,73	40 kg = 0,76
42 kg = 0,78	44 kg = 0,80	46 kg = 0,82 4	48 kg = 0,85
50 kg = 0,88	52-54kg= 0,90	56-58kg= 0,92	60-62kg= 0,96
64-66kg= 0,98	68 kg = 0,99		

Scintigrafické zobrazení se provádí asi za 24 hodin po aplikaci. Pokud je aktivita v břišní oblasti taková, že nelze s jistotou odlišit aktivitu ve střevním obsahu od vychytání v tumoru, je vhodné provést zobrazení ještě po 48 hodinách.

Ve slezině, játrech, ledvinách a močovém měchýři nastává fyziologické vychytání. U většiny pacientů je patrná štítná žláza, hypofýza a střeva.

#### 4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na účinnou látku nebo nakteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Vzhledem k možným rizikům v souvislosti s ionizujícím zářením by neměl být indium-(<sup>111</sup>In) pentetretid aplikován dětem mladším 18 let, pokud předpokládaný přínos vyšetření nepřevyší možná rizika.

Pokud pacient netrpí průjmami, je nezbytné podat laxativa, aby bylo možné odlišit aktivitu v lézích od aktivity ve střevním obsahu.

Nedoporučuje se aplikace pacientům se selháním ledvin, které jsou hlavní eliminační cestou indium-(<sup>111</sup>In) pentetretidu z organismu. V takovém případě dochází ke zvýšení absorbované dávky (efektivní dávkový ekvivalent 1,9E-01 mSv/MBq). Aplikace je možná pouze v případě, že očekávaný přínos vyšetření převyší možná rizika. Scintigramy v dostačující kvalitě je možné získat po provedení hemodialýzy, kdy může být zvýšená aktivita pozadí alespoň částečně odstraněna. I po provedení dialýzy je přesto možné zaznamenat v játrech, slezině, střevech i krevním oběhu zvýšenou aktivitu než je obvyklé.

Indium-(<sup>111</sup>In) pentetretid nenavázaný na receptory a aktivita india-111 navázaná na nepeptidové struktury se rychle vylučuje ledvinami. V zájmu urychlení vylučování a tím snížení aktivity pozadí a v zájmu snížení absorbované dávky pro ledviny a močový měchýř, se pacientovi doporučuje dostatečný příjem tekutin 2 - 3 dny po aplikaci.

Přechodnou inhibicí sekrece glukagonu může aplikace indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotidu způsobit hypoglykémii u diabetických pacientů užívajících vysoké dávky inzulínu.

Na základě empirických poznatků se doporučuje dočasně vysadit terapii oktreotidem, aby nemohlo dojít k případné bloádě somatostatinových receptorů, přestože tato nutnost nebyla prokázána. U některých pacientů může vysazení terapie oktreotidem způsobit návrat předchozích obtíží. To je možné obzvláště u inzulinomů, kde je nutné uvážit nebezpečí náhlé hypoglykémie, a u pacientů s karcinoidy. Je-li možné terapii oktreotidem přerušit, je doporučeno 3-denní vysazení.

Pozitivní výsledek scintigrafie indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotidem odráží spíše pouze přítomnost zvýšené hustoty somatostatinových receptorů než maligní proces. Zvýšené vychytávání diagnostika není specifické pouze pro GEP tumory a karcinoidy. Pozitivní výsledek scintigrafie vyžaduje zvážit možnost přítomnosti jiné choroby s vysokou hustotou somatostatinových receptorů. Zvýšená hustota somatostatinových receptorů se může vyskytovat u následujících patologických procesů: u tumorů vzniklých z tkání embryonálně vyvinutých z neurální trubice (paragangliomy, medulární karcinomy štítné žlázy, neuroblastomy, feochromocytomy), tumorů hypofýzy, endokrinních tumorů plic (malobuněčný karcinom plic), meningiomů, karcinomů prsu, lymfoproliferativních chorob (maligní lymfogramulomy, ne Hodgkinské lymfomy). Vedle toho je nutné pamatovat na skutečnost, že vychytání diagnostika se může objevit v oblastech, kde je zvýšená kumulace lymfocytů (subakutní záněty).

Manipulace s radiofarmaky je možná pouze kvalifikovaným personálem s příslušným povolením pro využívání radioizotopů.

Manipulace s radiofarmaky a jejich aplikace je možná pouze osobami patřičně kvalifikovanými na pracovištích k tomu určených. Při skladování, přípravě a aplikaci radiofarmak a likvidaci odpadu je nutno dbát příslušných předpisů pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením SÚJB (Zákon č. 18/1997 Sb. v platném znění a navazující vyhlášky), tak požadavků na kvalitu farmaceutického preparátu.

Příprava radiofarmak musí být v souladu jak s příslušnými předpisy pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením, tak s požadavky na kvalitu IVLP. Je nutné dodržovat zásady aseptické práce a správné výrobní praxe pro radiofarmaka.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Dosud nebyly popsány.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Ženy v reprodukčním věku

Pokud je nezbytné aplikovat radioaktivní látku ženám v reprodukčním věku, je nutno vždy pátrat po možném těhotenství. Každá žena, které vynechala menstruaci, je v tomto kontextu považována za těhotnou pokud se neprokáže opak. Kde trvá nejistota, radiační zátěž pacientky musí být minimalizována při zachování klinického přínosu vyšetření. Je nutno uvážit alternativní metodiky bez ionizujícího záření.

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje k hodnocení možných rizik při aplikaci v těhotenství. Aplikace radiofarmaka těhotným ženám způsobí i radiační zátěž plodu. Proto se nezbytná vyšetření provádějí v případě, že předpokládaný přínos vyšetření převáží možná rizika pro matku a plod.

Kojení

Nejsou k dispozici údaje k hodnocení možných rizik při aplikaci během kojení. Před aplikací kojícím ženám je nutné uvážit, zda je možné vyšetření odložit na dobu, kdy bude kojení ukončeno a zda je vzhledem k možnosti sekrece do mateřského mléka dané radiofarmakum vhodné. Je-li aplikace

nezbytná, je nutné přerušit kojení a mléko, které se v prsu vytvoří, je nutno odsát a znehodnotit. Kojení je možné obnovit za předpokladu, že úroveň v mléku nezpůsobí radiační zátěž dítěte větší než 1 mSv.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky ve spojitosti s aplikací OctreoScanu jsou řídké. Nebyly pozorovány žádné specifické reakce, pouze symptomy připomínající vasovagové reakce nebo anafylaktoidní vedlejší účinky léků. Vysazení terapie oktretotidem jako příprava pro provedení scintigrafického vyšetření může způsobit těžké reakce spočívající obecně v návratu příznaků předcházejících terapií.

Vystavení pacienta ionizujícímu záření musí být vždy odůvodněné v souvislosti s přínosem vyšetření. Aplikovaná aktivita musí být co nejmenší aniž je ovlivněn správný výsledek vyšetření.

Vystavení účinkům ionizujícího záření je vždy spojeno s rizikem vzniku nádorových procesů a s možným vznikem dědičných poškození. Pro vyšetřovací metody nukleární medicíny je frekvence těchto nežádoucích účinků nízká vzhledem k nízké radiační zátěži pacientů.

Pro většinu vyšetření metodami nukleární medicíny je efektivní dávkový ekvivalent nižší než 20 mSv. V případě vyšetření přípravkem OctreoScan metodou SPECT může být i tato hodnota zvýšena. Nejvyšší hodnota efektivního dávkového ekvivalentu pro 70 kg pacienta s normální funkcí ledvin je 26 mSv. Nicméně v daných klinických souvislostech mohou být i vyšší dávky odůvodněné.

#### **4.9 Předávkování**

Předávkování je vzhledem k lékové formě (balení jako jedna dávka) nepravděpodobné. Vyloučení indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotidu nenavázaného na receptory a india-111 navázaného na nepeptidické struktury může být v ledvinách urychleno dostatečným příjmem tekutin.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: diagnostická radiofarmaka, detekce nádorů, indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotid  
ATC kód: V09I B01

OctreoScan je vázán na somatostatinové receptory v tkáních, kde - v závislosti na onemocnění - vykazuje povrch buněk zvýšenou hustotu těchto receptorů, než je tomu za fyziologických podmínek. Scintigrafický nález bude negativní, není-li v daném případě zvýšena hustota somatostatinových receptorů.

Prevalence zvýšeného počtu receptorů v tumorózní tkáni u GEP tumorů a karcinoidů je poměrně vysoká.

Existuje pouze omezené množství studií zabývajících se farmakodynamikou přípravku. Biologická účinnost pentetreotidu *in vitro* dosahuje asi 30 % účinnosti somatostatinu. Biologická aktivita *in vivo* při studiích na krysách je nižší než odpovídající množství oktretotidu. Intravenózní aplikace 20 µg pentetreotidu způsobila u některých pacientů měřitelný, ale omezený pokles hladin gastrinu a glukagonu v séru s dobou trvání kratší než 24 hodin.

#### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Přibližně 80 % i.v. podaného indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotidu se vyloučí ledvinami během 24 hodin (90 % během 48 hodin). Indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotid se vychytává v játrech (asi 2 % za 24 hodin) a ve slezině (asi 2,5 % za 24 hodin). Vychytání ve štítné žláze a v hypofýze je možné, ale není reprodukovatelné. Akumulace v ledvinách je zčásti způsobena probíhající eliminací močí a zčásti

zpožděnou exkrecí ledvinami. U pacientů s normální funkcí střev představuje vylučování žlučovým měchýřem a následně stolicí asi 2 % aplikované aktivity.

Do 6 hodin po aplikaci se močí vylučuje především samotný indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotid. Následně se zvyšuje množství vyloučené aktivity navázané na nepeptidické struktury.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V preklinických studiích nebyly zjištěny významné skutečnosti.

Nebyly prováděny studie karcinogenního potenciálu, embryotoxicity, ani vlivu pentetreotidu na fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Připravený roztok obsahuje dihydrát natrium-citrátu, monohdrát kyseliny citrónové, inositol, gentisovou kyselinu, hexahdrát chloridu železitého, roztok kyseliny chlorovodíkové 0,02 mol/l, vodu pro injekci. pH připraveného roztoku je 3,8 - 4,3.

Roztok neobsahuje konzervační látky.

### **6.2 Inkompatibility**

Nejsou známy.

OctreoScan může být po označení naředěn 0,9 % roztokem chloridu sodného.

Roztok k injekční aplikaci nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 12.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Doba použitelnosti lahvičky A a lahvičky B přípravku OctreoScan je 24 hodin po datu a hodině kalibrace. Datum a hodina kalibrace a datum a hodina expirace jsou uvedeny na oloveném kontejneru a v průvodních dokladech.

Po označení je nutné roztok použít do 6 hodin.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Lahvičku A a B skladujte při 15-25°C (obyčejná teplota).

Žádné zvláštní požadavky nejsou specifikovány. Pouze nutno zajistit patřičné stínění emitovaného záření.

Připravený injekční roztok skladujte při 15-25°C (obyčejná teplota) v rámci doby použitelnosti roztoku za podmínek pro RA látky.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Lahvička s pentetreotidem je uzavřena pryžovou zátkou.

Lahvička s roztokem chloridu inditého-(<sup>111</sup>In) je uzavřena pryžovou zátkou s teflonovým povlakem.

Obě lahvičky uzavřeny hliníkovou objímkou.

OctreoScan je dodáván ve dvou lahvičkách, jedna s oloveným stíněním. Lahvičky jsou umístěny v uzavřeném plechovém obalu.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Nevyužitá aktivita indium-111 nebo nevyužitý roztok přípravku OctreoScan musí být skladován do té doby, než je obsah považován dle platných vyhlášek za neaktivní. Poté je možná likvidace tohoto materiálu jako neškodný odpad. Nevyužitá lahvičky s lyofilizátem pentetreotidu je možné odstraňovat jako neškodný odpad.

Likvidace odpadu musí být v souladu s příslušnými předpisy týkajícími se radioaktivního materiálu.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mallinckrodt Medical B.V.

Westerduinweg 3  
1755 ZG Petten  
Nizozemsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

88/143/94-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16.2.1994 / 27.10.2010

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

3.3.2011

## 11. DOZIMETRIE

Níže uvedené dozimetrické údaje jsou založeny na měřeních u pacientů. Výpočty byly prováděny metodikou MIRD.

Do výpočtu efektivního dávkového ekvivalentu bylo zahrnuto i sedm běžně neuváděných orgánů. Pět nejvíce exponovaných orgánů je označeno hvězdičkou.

Odhady absorbovaných dávek po aplikaci indium-(<sup>111</sup>In) pentetrotidu zahrnují podíl asi 0,1 % india-114m.

orgán	mGy/MBq (rad/mCi)	
Nadledviny	6,7E-02	(2,5E-01)
Mozek	1,2E-02	(4,5E-02)
Prsní žlázy	1,3E-02	(4,7E-02)
Stěna žluč.měchýře	5,5E-02	(2,0E-01)
Tlusté střevo		
*dolní část	8,6E-02	(3,2E-01)
horní část	5,7E-02	(2,1E-01)
Tenké střevo	4,5E-02	(1,7E-01)
Žaludek	4,1E-02	(1,5E-01)
Srdeční stěna	2,5E-02	(9,2E-02)
*Ledviny	6,6E-01	(2,4E+00)
Játra	6,7E-02	(2,5E-01)
Plíce	2,2E-02	(8,2E-02)
Svaly	2,6E-02	(9,7E-02)
Vaječníky	4,7E-02	(1,7E-01)
*Slinivka břišní	6,8E-02	(2,5E-01)
Červená kostní dřev	3,0E-02	(1,1E-01)
Povrch kostí	3,4E-02	(1,2E-01)
Kůže	1,4E-02	(5,1E-02)
*Slezina	3,8E-01	(1,4E+00)
Varlata	2,7E-02	(1,0E-01)
Brzlík	1,7E-02	(6,1E-02)
Štítná žláza	5,5E-02	(2,0E-01)
*Stěna moč.měchýře	4,8E-01	(1,8E+00)
Děloha	6,8E-02	(2,5E-01)
Hypofýza	7,6E-02	(2,8E-01)
Efektivní dávkový ekvivalent	mSv/MBq (rem/mCi)	1,2E-01 (4,5E-01)

Efektivní dávkový ekvivalent pro doporučenou aktivitu pro dospělé je 13 mSv pro 110 MBq a 26 mSv pro 220 MBq india-111 (zahrnut podíl india-114m).

Dozimetrické údaje pro děti (při použití doporučení Pediatric Task Group EANM pro úpravu dávkování), podle věku a tělesné hmotnosti:

věk	EDE (mSv/MBq)	doporučená aktivita	EDE pro doporuč.aktivitu
15 let/58 kg	1,55E-01	100 MBq	16 mSv
10 let/34 kg	2,21E-01	75 MBq	17 mSv
5 let/22 kg	3,23E-01	55 MBq	18 mSv
1 rok/ 8 kg	5,72E-01	25 MBq	14 mSv
novoroz.3 kg	1,32E+00	11 MBq	15 mSv

## 12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAKA

Aplikace radiofarmak představuje riziko pro personál jak z hlediska vystavení radiaci, tak kontaminace stopami moči, zvratků a pod. Při používání radiofarmak a odstraňování odpadu je nutné dodržovat příslušné předpisy pro ochranu zdraví před ionizujícím zářením.

Přípravek k injekčnímu podání (indium-<sup>111</sup>In) pentetreotid) připravte přidáním obsahu lahvičky A (chlorid inditý-(<sup>111</sup>In), roztok) k obsahu lahvičky B (pentetreotid, lyofilizát). Pro přenos roztoku chloridu inditého-(<sup>111</sup>In) použijte zásadně injekční jehlu Sterican (0,90 x 70), která je součástí každé dodávky přípravku. Následuje inkubace po dobu 30 minut. Poté je možné produkt naředit 2-3 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného, je-li vyžadováno aplikovat roztok ve větším objemu. Z tohoto roztoku je možné odebrat malé množství pro kontrolu účinnosti značení dle postupu popsáného níže.

*Upozornění:* Pro přípravu injekčního roztoku použijte zásadně roztok chloridu inditého-(<sup>111</sup>In) dodaný v balení spolu s lyofilizátem pentetreotidu !

### Kontrola kvality značení

Radiochemická čistota připraveného roztoku jako stanovení množství india-111 navázaného na peptidové a nepeptidové struktury se určuje pomocí chromatografie na silikagelu na skleněných vláčkách. Připravte dobře vysušený chromatografický proužek asi 10 cm dlouhý a 2,5 cm široký a vytvořte značky pro start (2 cm), 6 cm a 9 cm. Naneste 5-10 µl připraveného radioaktivního roztoku indium-(<sup>111</sup>In) pentetreotidu na start. Vyvíjejte v čerstvě připraveném roztoku dihydrátu natrium-citrátu 0,1 M upraveného na pH 5 kyselinou chlorovodíkovou. Asi za 2-3 minuty soustava dosáhne značky 9 cm. Přestříhnete proužek na značce 6 cm a měřte aktivitu horní a dolní části. Indium-111 navázané na nepeptidové struktury se pohybuje k čelu.

Dolní část chromatogramu má obsahovat více než 98 % celkové aktivity chromatogramu.