

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Octreoscan 111 MBq/mL, τυποποιημένη συσκευασία (κιτ) για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Octreoscan παρέχεται σε δύο φιαλίδια τα οποία δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά.

Το Φιαλίδιο Α με διάλυμα 1,1 mL περιέχει κατά το χρόνο αναφοράς της ραδιενέργειας:

Χλωριούχο Ίνδιο (^{111}In) 122 MBq (111 MBq/mL)

Το Φιαλίδιο Β περιέχει:

Πεντετρεοτίδη 10 μικρογραμμάρια

Μετά την ανασύσταση και την επισήμανση το διάλυμα που λαμβάνεται περιέχει πεντετρεοτιδικό ίνδιο (^{111}In) 111 MBq/mL.

Το ίνδιο (^{111}In) διασπάται με χρόνο ημίσειας ζωής 2,83 ημέρες προς σταθερό κάδμιο (^{111}Cd).

Χαρακτηριστικά εκπομπής:

Ακτίνες-γ 172 keV (αφθονία 90%)

Ακτίνες-γ 247 keV (αφθονία 94%)

Ακτίνες -X 23-26 keV

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τυποποιημένη συσκευασία (κιτ) για ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα. Το κιτ αποτελείται από δύο φιαλίδια:

Φιαλίδιο Α: Πρόδρομος ραδιοφαρμάκου. Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

Φιαλίδιο Β: Κόνις για ενέσιμο διάλυμα. Λευκή λυοφιλοποιημένη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το πεντετρεοτιδικό ίνδιο (^{111}In) δεσμεύεται ειδικά από τους υποδοχείς σωματοστατίνης.

Μετά την ραδιοσήμανση της πεντετρεοτίδης με χλωριούχο ίνδιο (^{111}In), το διάλυμα που προκύπτει ενδείκνυται για χρήση συμπληρωματικά, στη διάγνωση και ψ την αντιμετώπιση των γαστρο-εντερο-παγκρεατικών (gastro-entero-pancreatic GEP) νευροενδοκρινικών όγκων και των καρκινοειδών όγκων που φέρουν υποδοχείς, βοηθώντας στον εντοπισμό τους.

Οι όγκοι που δε φέρουν υποδοχείς σωματοστατίνης δε θα απεικονίζονται.

Σε έναν αριθμό ασθενών που υποφέρουν από GEP (γαστροεντεροπαγκρεατικούς) ή καρκινοειδείς όγκους η πυκνότητα των υποδοχέων είναι ανεπαρκής για να επιτρέψει την απεικόνιση με Octreoscan. Συγκεκριμένα, περίπου στο 50% των ασθενών που υποφέρουν από ινσουλίνωμα ο όγκος δεν μπορεί να απεικονιστεί.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και ηλικιωμένος πληθυσμός

Η ραδιενέργεια που πρέπει να χορηγείται για τομογραφία μονοφωτονικής εκπομπής (Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT) εξαρτάται από το διαθέσιμο εξοπλισμό. Γενικά, για έναν ενήλικα 70 kg, ραδιενέργεια 110 έως 220 MBq σε μία εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση πρέπει να είναι

επαρκής. Άλλες ποσότητες ραδιενέργειας πρέπει να δικαιολογούνται.

Νεφρική ανεπάρκεια

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ραδιενέργειας που θα χορηγηθεί, δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς είναι πιθανή η αυξημένη έκθεση στη ραδιενέργεια. Σε ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια δεν συνιστάται η χορήγηση ^{111}In -pentetreotide, καθώς η μειωμένη ή απύσχα λειτουργία της κύριας οδού απέκκρισης θα οδηγήσει σε απορρόφηση αυξημένης δόσης ακτινοβολίας, βλ. παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η απόφαση να χορηγηθεί πεντετρεοτιδικό (^{111}In) σε ένα παιδί πρέπει να ληφθεί από έναν ειδικό στην πυρηνική ιατρική εξοικειωμένο με σπινθηρογράφημα υποδοχέων της σωματοστατίνης, λαμβάνοντας υπόψη τη χρήση εναλλακτικών ραδιοφαρμάκων με χαμηλότερο ραδιενεργό φορτίο (το PET συγκεκριμένα). πεντετρεοτιδικό (^{111}In) πρέπει να χορηγείται σε ένα παιδί μόνο όταν δε διατίθενται εναλλακτικά ραδιοφάρμακα ή δεν έχουν ικανοποιητική απόδοση στην κλινική κατάσταση του παιδιού.

Μέθοδος χορήγησης

Το φαρμακευτικό προϊόν είναι για μια χρήση. Χορήγηση με ενδοφλέβια ένεση.

Προσεκτική χορήγηση είναι απαραίτητη για την αποφυγή παρααγγειακής εναπόθεσης ραδιενέργειας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να ανασυσταθεί πριν τη χορήγηση στον ασθενή.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Για την προετοιμασία του ασθενή βλ. παράγραφο 4.4.

Λήψη εικόνας

Οι εικόνες μπορούν να λαμβάνονται 4 και 24 ή 24 και 48 ώρες μετά την ένεση. Οι εικόνες που λαμβάνονται στις 4 ώρες μπορεί να είναι χρήσιμες για σύγκριση και αξιολόγηση της κοιλιακής δραστηριότητας που απεικονίζεται στις 24 ώρες. Όταν ανιχνεύεται ραδιενέργεια στην κοιλία στις 24 ώρες, που δεν μπορεί να ερμηνευθεί με βεβαιότητα ως πρόσληψη από τον όγκο ή ως ραδιενέργεια στο περιεχόμενο του εντέρου, το σπινθηρογράφημα πρέπει να επαναλαμβάνεται στις 48 ώρες. Είναι σημαντικό να λαμβάνονται δυο σειρές εικόνων με τουλάχιστον μια SPECT (ή SPECT/CT) λήψη. Εντοπισμένες λήψεις μπορεί να επαναλαμβάνονται στις 48, τις 72 και/ή τις 96 ώρες μετά την ένεση για να επιτρέπεται κάθαρση της παρεμβαλλόμενης ραδιενέργειας του εντέρου.

Εμφανίζεται φυσιολογική πρόσληψη από τον σπλήνα, το ήπαρ, τους νεφρούς και την ουροδόχο κύστη. Ο θυρεοειδής, η υπόφυση και τα έντερα είναι ορατά στους περισσότερους ασθενείς.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πιθανότητα υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικών αντιδράσεων

Εάν παρουσιασθεί υπερευαισθησία ή αναφυλακτικές αντιδράσεις, πρέπει να σταματήσει αμέσως η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και να ξεκινήσει ενδοφλέβια θεραπεία, εάν είναι απαραίτητο. Για να είναι δυνατή η άμεση δράση σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης, τα απαραίτητα φαρμακευτικά προϊόντα και ο εξοπλισμός, όπως ενδοτραχειακός σωλήνας και αναπνευστήρας πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα.

Εξατομικευμένη αιτιολόγηση οφέλους/κινδύνου

Για κάθε ασθενή, η έκθεση στην ακτινοβολία πρέπει να είναι δικαιολογημένη με βάση την πιθανή ωφέλεια. Η ραδιενέργεια που χορηγείται πρέπει να είναι τέτοια ώστε η προκύπτουσα δόση

ακτινοβολίας να είναι τόσο χαμηλή όσο είναι λογικά εφικτό, ώστε να ληφθεί η επιδιωκόμενη διαγνωστική πληροφορία.

Νεφρική ανεπάρκεια

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ραδιενέργειας που θα χορηγηθεί, δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς είναι πιθανή η αυξημένη έκθεση στη ραδιενέργεια. Σε ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια δεν συνιστάται η χορήγηση πεντετρεοδικού ^{111}In , καθώς η μειωμένη ή απύουσα λειτουργία της κύριας οδού απέκκρισης θα οδηγήσει σε απορρόφηση αυξημένης δόσης ακτινοβολίας. Η χορήγηση πρέπει να εξετάζεται μόνο όταν η πιθανή βλάβη από την ακτινοβολία αντισταθμίζεται από τις ενδεχόμενες διαγνωστικές πληροφορίες. Σπινθηρογραφήματα που είναι δυνατό να ερμηνευθούν μπορούν να ληφθούν μετά από αιμοδιύλιση κατά τη διάρκεια της οποίας η υψηλή ακτινοβολία υποβάθρου μπορεί να αφαιρεθεί τουλάχιστον μερικώς. Πριν από την αιμοδιύλιση οι εικόνες δεν είναι διαγνωστικές λόγω της ραδιενέργειας στην κυκλοφορία. Μετά από την αιμοδιύλιση παρατηρήθηκαν υψηλότερη από τη συνήθη πρόσληψη από το ήπαρ, τον σπλήνα και τον εντερικό σωλήνα, και υψηλότερη από τη συνήθη ραδιενέργεια στην κυκλοφορία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εξαιτίας του ενδεχόμενου κινδύνου από την ιονίζουσα ακτινοβολία, το πεντετρεοδικό ^{111}In δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών, εκτός αν θεωρείται ότι η αξία των αναμενόμενων κλινικών πληροφοριών αντισταθμίζει την πιθανή βλάβη από την ακτινοβολία. Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό, βλ. παράγραφο 4.2.

Προετοιμασία ασθενούς

Ο ασθενής πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένος πριν την έναρξη της εξέτασης και συνιστάται να κενώνει όσο το δυνατό συχνότερα κατά τις πρώτες ώρες μετά την εξέταση ώστε να μειωθεί η ραδιενέργεια.

Σε ασθενείς που δεν υποφέρουν από διάρροια, είναι αναγκαία η χορήγηση ενός υπακτικού ώστε να γίνει η διαφορική διάγνωση ακίνητων συσσωρεύσεων ραδιενέργειας σε βλάβες μέσα στην εντερική οδό ή παρακείμενες σε αυτήν, από μετακινούμενες συσσωρεύσεις μέσα στο εντερικό περιεχόμενο.

Το μη δεσμευμένο σε υποδοχείς πεντετρεοδικού ινδίου (^{111}In) και το μη δεσμευμένο σε πεπτίδια ινδίο (^{111}In), απομακρύνονται ταχέως μέσω των νεφρών. Για να ενισχυθεί η διαδικασία της απέκκρισης προκειμένου να μειωθεί ο θόρυβος υποβάθρου και για να μειωθεί η δόση ακτινοβολίας στους νεφρούς και στην ουροδόχο κύστη, απαιτείται άφθονη πρόσληψη υγρών (τουλάχιστον 2 λίτρων) για 2 ή 3 ημέρες μετά από τη χορήγηση.

Όσον αφορά στους ασθενείς υπό θεραπεία με οκτρεοτίδη, συνιστάται να διακόπτουν προσωρινά αυτή τη θεραπεία για να αποφευχθεί ένας πιθανός αποκλεισμός των υποδοχέων σωματοστατίνης. Αυτή η σύσταση δίνεται εμπειρικά, καθώς δεν έχει καταδειχθεί η απόλυτη ανάγκη για τέτοιο μέτρο. Σε μερικούς ασθενείς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να μην είναι ανεκτή και μπορεί να προκαλέσει φαινόμενα υποτροπής. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην περίπτωση ασθενών με ινσουλίνωμα, όπου πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος αιφνίδιας υπογλυκαιμίας, και ασθενών που πάσχουν από σύνδρομο καρκινοειδούς. Αν ο κλινικός ιατρός που είναι υπεύθυνος για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς θεωρεί ανεκτή τη διακοπή της θεραπείας με οκτρεοτίδη, συνίσταται μια περίοδος διακοπής τριών ημερών.

Ερμηνεία εικόνων

Ένα θετικό σπινθηρογράφημα με πεντετρεοδικό ινδίο (^{111}In) αντικατοπτρίζει την παρουσία αυξημένης πυκνότητας ιστικών υποδοχέων σωματοστατίνης παρά μια κακοήγη νόσο. Επιπλέον, η θετική πρόσληψη δεν είναι ειδική για GEP και καρκινοειδείς όγκους. Θετικά αποτελέσματα σπινθηρογραφήματος απαιτούν αξιολόγηση για την πιθανότητα παρουσίας μιας άλλης νόσου, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλές τοπικές συγκεντρώσεις υποδοχέων σωματοστατίνης. Μια αύξηση στην πυκνότητα των υποδοχέων σωματοστατίνης μπορεί επίσης να εμφανιστεί στις ακόλουθες παθολογικές καταστάσεις: πρέπει να εξετάζονται όγκοι που προκύπτουν από ιστό προερχόμενο εμβρυολογικά από τη νευρική ακρολοφία (παραγαγγλιώματα, μυελοειδή καρκινώματα θυρεοειδούς, νευροβλαστώματα, φαιοχρωμοκυτώματα), όγκοι της υπόφυσης, ενδοκρινικά νεοπλάσματα των πνευμόνων

(μικροκυτταρικός καρκίνος), μηνιγγιώματα, καρκινώματα του μαστού, λεμφοϋπερπλαστική νόσος (νόσος Hodgkin, μη Hodgkin λεμφώματα) και η πιθανότητα πρόσληψης σε περιοχές συγκέντρωσης λεμφοκυττάρων (υποξείες φλεγμονές).

Μετά τη διαδικασία

Πρέπει να περιορίζεται η στενή επαφή με βρέφη και έγκυες γυναίκες κατά τις πρώτες 36 ώρες μετά τη χορήγηση.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Σε διαβητικούς ασθενείς, που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ινσουλίνης, η χορήγηση πεντετρεοτίδης μπορεί να προκαλέσει παράδοξη υπογλυκαιμία μέσω μιας προσωρινής αναστολής της έκκρισης γλυκαγόνου.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση, δηλ είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Προφυλάξεις αναφορικά με τον κίνδυνο για το περιβάλλον βλ. παράγραφο 6.6.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μέχρι σήμερα δεν έχουν περιγραφεί αλληλεπιδράσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Όταν είναι αναγκαίο να χορηγηθούν ραδιενεργά φαρμακευτικά προϊόντα σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, είναι σημαντικό να καθορίζεται εάν είναι έγκυος ή όχι. Κάθε γυναίκα που έχει χάσει μία περίοδο πρέπει να θεωρείται έγκυος μέχρι να αποδειχθεί το αντίθετο. Όταν υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης (εάν η γυναίκα έχει χάσει μία περίοδο, εάν η περίοδος δεν είναι τακτική, κλπ), πρέπει να προσφέρονται στην ασθενή εναλλακτικές τεχνικές οι οποίες δεν χρησιμοποιούν ιονίζουσα ακτινοβολία (εάν υπάρχουν).

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Octreoscan σε έγκυες γυναίκες.

Διαδικασίες ραδιονουκλιδίων οι οποίες διεξάγονται σε έγκυες γυναίκες συνεπάγονται επίσης δόση ακτινοβολίας στο έμβρυο. Η χορήγηση της μέγιστης διαγνωστικής δόσης ραδιενέργειας των 220 MBq στην ασθενή έχει σαν αποτέλεσμα απορροφώμενη δόση 8,6 mGy στη μήτρα. Σε αυτό το δοσολογικό εύρος δεν αναμένονται θανατηφόρες επιδράσεις και επαγωγή διαμαρτιών, καθυστερημένη ανάπτυξη και λειτουργικές διαταραχές. Ωστόσο ο κίνδυνος επαγωγής καρκίνου και κληρονομικών διαταραχών μπορεί να είναι αυξημένος. Συνεπώς, πρέπει να διεξάγονται μόνο αναγκαίες εξετάσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όταν το ενδεχόμενο όφελος υπερβαίνει του κινδύνου που διατρέχουν η μητέρα και το έμβρυο.

Θηλασμός

Πριν από τη χορήγηση ραδιοφαρμάκων σε μια μητέρα που θηλάζει, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα καθυστέρησης της χορήγησης ραδιονουκλιδίων μέχρι η μητέρα να διακόψει το θηλασμό, καθώς και ποιά είναι η πιο κατάλληλη επιλογή ραδιοφαρμάκου, λαμβάνοντας υπόψη την έκκριση ραδιενέργειας στο μητρικό γάλα. Αν η χορήγηση θεωρείται απαραίτητη, δεν είναι αναγκαίο να διακόπτεται ο θηλασμός. Ωστόσο, πρέπει να περιορίζεται η στενή επαφή με βρέφη κατά τις πρώτες 36 ώρες μετά τη χορήγηση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Octreoscan δεν έχει καμία ή ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στη χορήγηση του Octreoscan είναι όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Δεν έχουν παρατηρηθεί συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί υποδεικνύουν αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις ή αναφυλακτοειδείς επιδράσεις φαρμάκου.

Η διακοπή της θεραπείας με οκτρεοτίδη ως ένα βήμα προετοιμασίας για το σπινθηρογράφημα μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, γενικά με τη μορφή της επιστροφής των συμπτωμάτων που παρατηρούνταν πριν αρχίσει αυτή η θεραπεία.

Η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία συνδέεται με επαγωγή καρκίνου και ένα ενδεχόμενο ανάπτυξης κληρονομικών ανωμαλιών. Καθώς η ενεργός δόση είναι 12 mSv, όταν χορηγείται η μέγιστη συνιστώμενη ενεργότητα των 220 MBq, αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάματα αναμένονται να συμβούν με μικρή πιθανότητα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Η φαρμακοτεχνική μορφή (ένεση μίας δόσης) καθιστά απίθανη την ακούσια υπερδοσολογία. Στην περίπτωση χορήγησης υπερδοσολογίας ακτινοβολίας πεντετρεοδικού ινδίου (^{111}In), η δόση που απορροφάται από τον ασθενή πρέπει να μειωθεί, όταν είναι δυνατόν, αυξάνοντας την αποβολή του ραδιονουκλεϊδίου από το σώμα με αναγκαστική διούρηση και συχνή κένωση της ουροδόχου κύστεως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Διαγνωστικά ραδιοφάρμακα για την ανίχνευση όγκων

Κωδικός ATC: V09I B 01

Μηχανισμός δράσης

Το Octreoscan συνδέεται στους υποδοχείς σωματοστατίνης (κυρίως του υπότυπου 2 και του υπότυπου 5) σε ιστούς όπου, ως συνέπεια της νόσου, οι κυτταρικές επιφάνειες περιέχουν αυτούς τους υποδοχείς σε πυκνότητα μεγαλύτερη της φυσιολογικής. Σε μεμονωμένους ασθενείς, όπου η νόσος δεν οδήγησε σε αυξημένη πυκνότητα υποδοχέων, το σπινθηρογράφημα δε θα είναι επιτυχές.

Σε καρκινοειδή και GEP όγκους ο επιπολασμός της αυξημένης πυκνότητας υποδοχέων στον ιστό του όγκου είναι γενικά αρκετά υψηλός.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Έχουν διεξαχθεί μόνο περιορισμένες μελέτες για τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις. Η *in vitro* βιολογική δραστηριότητα είναι περίπου 30% της βιολογικής δραστηριότητας της φυσιολογικής σωματοστατίνης. Η *in vivo* βιολογική δραστηριότητα, μετρημένη σε επίμυες, είναι μικρότερη από αυτή που έχουν ίσες ποσότητες οκτρεοτίδης. Η ενδοφλέβια χορήγηση 20 μg πεντετρεοτίδης σε μερικούς ασθενείς είχε σαν αποτέλεσμα μια μετρήσιμη αλλά πολύ περιορισμένη μείωση των επιπέδων

γαστρίνης ορού και γλυκαγόνης ορού με διάρκεια μικρότερη των 24 ωρών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Πρόσληψη οργάνου

Το πεντετρεοδικό ίνδιο (^{111}In) προσλαμβάνεται από τα ακόλουθα όργανα: ήπαρ (περίπου 2% στις 24 ώρες) και σπλήνα (περίπου 2,5 % στις 24 ώρες). Εμφανίζεται πρόσληψη από το θυρεοειδή και την υπόφυση, όχι όμως με επαναληψιμότητα. Η πρόσληψη από τους νεφρούς είναι μερικώς μια αντανάκλαση της εξελισσόμενης απομάκρυνσης μέσω των ούρων και μερικώς αποτέλεσμα της καθυστερημένης απέκκρισης από τον νεφρό.

Αποβολή

Το μη δεσμευμένο σε υποδοχείς πεντετρεοδικού ινδίου (^{111}In) και το μη δεσμευμένο σε πεπτίδια indium(^{111}In), αποβάλλεται ταχέως μέσω των νεφρών. Μέσα σε 24 ώρες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, ποσοστό περίπου 80% της ραδιοσημασμένης πεντετρεοτίδης αποβάλλεται μέσω του ουροποιητικού συστήματος. Μετά από 48 ώρες αποβάλλεται το 90%. Η απομάκρυνση μέσω της χοληδόχου κύστης και ακολούθως των κοπράνων είναι περίπου 2% της χορηγούμενης ραδιενέργειας σε ασθενείς με φυσιολογική εντερική λειτουργία.

Έως 6 ώρες μετά τη χορήγηση η ραδιενέργεια στα ούρα είναι κυρίως από αμετάβλητο πεντετρεοδικό ίνδιο (^{111}In). Ακολούθως, απεκκρίνονται αυξανόμενες ποσότητες ραδιενέργειας μη δεσμευμένης σε πεπτίδια.

Χρόνος ημίσειας ζωής

Το ^{111}In διασπάται με χρόνο ημίσειας ζωής 2,83 ημερών σε σταθερό κάδμιο.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Δεν έχουν διεξαχθεί δοκιμασίες όσον αφορά στην ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση ή την επίδραση της πεντετρεοτίδης στη γονιμότητα ή την εμβρυοτοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Φιαλίδιο Α
Υδροχλωρικό οξύ
Ύδωρ για ενέσιμα
Σίδηρος χλωριούχος εξαϋδρικός

Φιαλίδιο Β
Νάτριο κιτρικό διϋδρικό
Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό
Ινοσιτόλη
Γεντισικό οξύ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 12.

6.3 Διάρκεια ζωής

Το φιαλίδιο Α και το φιαλίδιο Β λήγουν 24 ώρες μετά την ώρα/ημερομηνία αναφοράς της

ραδιενέργειας του ινδίου (^{111}In).

Μετά την ανασύσταση: 6 ώρες. Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

Η φύλαξη των ραδιοφαρμάκων πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία για τα ραδιενεργά υλικά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Octreoscan παρέχεται ως μία συσκευασία που περιέχει δύο φιαλίδια:

- φιαλίδιο Α: ένα επικαλυμμένο με χαλαζία, τύπου Ι γυάλινο φιαλίδιο των 10 mL με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου με επικάλυψη τεφλόν και θωρακισμένο με μόλυβδο, που περιέχει 1,1 mL διαλύματος χλωριούχου ινδίου (^{111}In) που αντιστοιχεί σε 122 MBq κατά το χρόνο αναφοράς της ενεργότητας.
- φιαλίδιο Β: τύπου Ι γυάλινο φιαλίδιο των 10 mL κλεισμένο με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και πορτοκαλί αποσπώμενο πώμα, που περιέχει 10 μικρογραμμάρια πεντετρεοτίδης.

Τα φιαλίδια δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ξεχωριστά. Και τα δύο φιαλίδια είναι σφραγισμένα με ένα πτυσσόμενο κάλυμμα αλουμινίου και συσκευασμένα σε κλειστό αναδιπλωμένο μεταλλικό κουτί. Εντός του μεταλλικού κουτιού βρίσκεται μία βελόνα Sterican Luer Lock 0,90 x 70 mm / 20 G x 2 3/4 για να χρησιμοποιηθεί για τη διαδικασία της επισήμανσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προειδοποιήσεις

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να παραλαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα μέσα σε καθορισμένο κλινικό περιβάλλον. Η παραλαβή, η φύλαξη, η χρήση, η μεταφορά και η απόρριψή τους υπόκεινται στους κανονισμούς και/ή στις κατάλληλες άδειες του τοπικού αρμόδιου επίσημου οργανισμού.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να προετοιμάζονται κατά τρόπο που να εξασφαλίζει τόσο την προστασία από την ακτινοβολία όσο και τις απαιτήσεις φαρμακευτικής ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις ασηψίας.

Το περιεχόμενο και των δυο φιαλιδίων προορίζεται μόνο για χρήση στην προετοιμασία του ενέσιμου διαλύματος πεντετρεοδικού ινδίου (^{111}In) και δεν πρέπει να χορηγείται απευθείας στον ασθενή, χωρίς να έχει προηγηθεί η προπαρασκευαστική διαδικασία.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Εάν σε οποιαδήποτε στιγμή κατά την προετοιμασία αυτού του προϊόντος τεθεί η ακεραιότητα των φιαλιδίων σε κίνδυνο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν.

Οι διαδικασίες χορήγησης πρέπει να γίνονται με τρόπο που να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και η ακτινοβολία των χειριστών. Είναι υποχρεωτική η επαρκής θωράκιση.

Η χορήγηση ραδιοφαρμάκων δημιουργεί κινδύνους για άλλα άτομα από εξωτερική ακτινοβολία ή μόλυνση από σταγονίδια ούρων, εμέτου, κλπ. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την προστασία από την ακτινοβολία σε συμφωνία με τους εθνικούς κανονισμούς.

Οδηγίες για την απόρριψη των υπολειμμάτων:

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Curium Netherlands B.V.

Westerduinweg 3

1755 LE Petten

Ολλανδία

Τηλ: +31 22 4567 890

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

66335/30-11-2012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22 Μαρτίου 1996/06 Μαΐου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

05/06/2026

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Το ίνδιο (^{111}In) παράγεται από κύκλοτρο και διασπάται με την εκπομπή ακτινοβολίας γάμμα με μια ενέργεια, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα και ένα χρόνο ημίσειας ζωής 2,83 ημερών σε κάδμιο-111 (σταθερό).

Ακτίνες-γ 172 keV (90% αφθονία)

Ακτίνες-γ 247 keV (94% αφθονία)

Ακτίνες X 23-26 keV)

Η ακόλουθη δοσιμετρία ακτινοβολίας υπολογίστηκε σύμφωνα με το σύστημα MIRD. Τα παρακάτω αναφερόμενα δεδομένα προέρχονται από την έκδοση 106 της ICRP και υπολογίζονται σύμφωνα με τις ακόλουθες παραδοχές:

Σύμφωνα με το βιοκινητικό μοντέλο που περιγράφεται στην ICRP 106, το ενδοφλέβια ενιέμενο πεντετρεοδικό ίνδιο (^{111}In) θεωρείται ότι προσλαμβάνεται αμέσως από το ήπαρ, το σπλήνα, τους νεφρούς και το θυρεοειδή, ενώ το υπόλοιπο θεωρείται ότι κατανέμεται ομοιογενώς στο υπόλοιπο σώμα. Τα στοιχεία κατακράτησης που έχουν βρεθεί πειραματικά περιγράφονται καλύτερα από μόνο-ή δι-εκθετικές συναρτήσεις. Τα βιοκινητικά δεδομένα προέρχονται από ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους και ενδοκρινικούς όγκους στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η πρόσληψη από τον ιστό του όγκου που παρουσιάζεται συγκεκριμένα σε κάθε όργανο μπορεί επομένως να συμπεριληφθεί στις δημοσιευμένες τιμές πρόσληψης από τα όργανα. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω των νεφρών και λιγότερο από 2% απεκκρίνεται στα κόπρανα. Η παρατηρούμενη απέκκριση του 85% μέσω των ούρων μετά από 24 ώρες ταιριάζει καλά με το μοντέλο αυτό. Η μικρή απέκκριση μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα δε συμπεριλαμβάνεται στο μοντέλο, καθώς η συμβολή της στην απορροφώμενη δόση υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι αμελητέα.

Όργανο(α)	F_s	$T_{1/2}$	a	$\tilde{A}_s/A_0$
Ήπαρ	0,06	2 ώρες 2,5 ημέρες 70 ημέρες	0,40 0,30 0,30	2,59 ώρες
Σπλήνας	0,05	2,5 ημέρες	1,00	2,30 ώρες
Νεφρός	0,06	2,5 ημέρες	1,00	2,76 ώρες
Θυρεοειδής	0,001	2,5 ημέρες	1,00	2,76 λεπτά
Άλλα όργανα και ιστοί	0,829	3 ώρες 2,5 ημέρες	0,90 0,10	6,90 ώρες
Ουροδόχος κύστη	1,00			
Ενήλικες και 15 έτη				1,65 ώρες
10 έτη				1,40 ώρες
5 έτη και 1 έτος				54,3 λεπτά
F_s	κλασματική κατανομή στο όργανο ή στον ιστό			
$T_{1/2}$	βιολογικός χρόνος ημίσειας ζωής για την πρόσληψη ή την απομάκρυνση			
a	κλάσμα του F_s που προσλαμβάνεται ή απομακρύνεται με τον αντίστοιχο χρόνο ημίσειας ζωής. Το σύμβολο πλην (-) υποδεικνύει πρόσληψη.			
$\tilde{A}_s/A_0$	αθροιστική ραδιενέργεια στο όργανο ή στον ιστό ανά μονάδα χορηγούμενης ραδιενέργειας			

Όργανο	Απορροφώμενη δόση ανά μονάδα χορηγούμενης ραδιενέργειας (mGy/MBq)				
	Ενήλικας	15 έτη	10 έτη	5 έτη	1 έτος
Επινεφρίδια	0,058	0,075	0,11	0,17	0,29
Ουροδόχος κύστη	0,20	0,25	0,37	0,46	0,56
Οστικές επιφάνειες	0,027	0,033	0,050	0,075	0,14
Εγκέφαλος	0,0096	0,012	0,020	0,032	0,057
Μαστός	0,012	0,015	0,023	0,037	0,067
Χοληδόχος κύστη	0,052	0,063	0,092	0,14	0,22
Γαστρεντερικός σωλήνας					
Στόμαχος	0,043	0,050	0,077	0,11	0,18
Λεπτό έντερο	0,029	0,037	0,059	0,090	0,15
Κόλον	0,029	0,035	0,055	0,086	0,14
(Ανω παχύ έντερο)	0,030	0,037	0,058	0,094	0,15
(Κάτω παχύ έντερο)	0,027	0,033	0,052	0,075	0,12
Καρδιά	0,025	0,032	0,048	0,070	0,12
Νεφροί	0,41	0,49	0,67	0,96	1,6
Ήπαρ	0,10	0,13	0,20	0,27	0,48
Πνεύμονες	0,023	0,030	0,044	0,067	0,12
Μύες	0,020	0,026	0,038	0,056	0,10
Οισοφάγος	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Ωοθήκες	0,027	0,035	0,053	0,080	0,13
Πάγκρεας	0,072	0,088	0,13	0,20	0,32
Ερυθρός μυελός των οστών	0,022	0,026	0,039	0,053	0,085
Δέρμα	0,011	0,013	0,021	0,032	0,059
Σπλήνας	0,57	0,79	1,2	1,8	3,1
Όρχεις	0,017	0,022	0,037	0,054	0,087
Θύμος	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Θυρεοειδής	0,075	0,12	0,18	0,37	0,68
Μήτρα	0,039	0,049	0,077	0,11	0,16
Υπόλοιπα όργανα	0,024	0,032	0,049	0,080	0,13
Ενεργός ισοδύναμη δόση (mSv/MBq)	0,054	0,071	0,11	0,16	0,26

Η αποτελεσματική δόση που προκύπτει από τη χορήγηση μιας (μέγιστης συνιστώμενης) ραδιενέργειας 220 MBq σε έναν ενήλικα βάρους 70 kg είναι περίπου 12 mSv.

Το πεντετρεοδικό ίνδιο (^{111}In) δεσμεύεται ειδικά στους υποδοχείς σωματοστατίνης, συνεπώς δε μπορεί να καθοριστεί ένα όργανο στόχος. Για μια χορηγούμενη ραδιενέργεια 220 MBq οι τυπικές δόσεις ακτινοβολίας στα κρίσιμα όργανα - νεφροί, ήπαρ και σπλήνας - είναι 90, 22 και 125 mGy αντιστοίχως.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μη χρησιμοποιείται το Octreoscan αν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς.

Μέθοδος παρασκευής:

Οδηγίες για την επισήμανση:

1. Προσθέστε το περιεχόμενο του φιαλιδίου A [χλωριούχο ίνδιο (^{111}In)] στο φιαλίδιο B (λυοφιλοποιημένη πεντετρεοτίδη) για να λάβετε το προϊόν πεντετρεοδικό ίνδιο (^{111}In). Για να αφαιρεθεί το χλωριούχο ίνδιο από το φιαλίδιό του πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο η βελόνη Sterican (0,90 x 70) που παρέχεται με την παραδιδόμενη δόση του ασθενούς.
 2. Τηρείστε μια περίοδο επώασης 30 λεπτών μετά την ανασύσταση.
 3. Το παρασκεύασμα μπορεί να αραιωθεί με 2-3 mL διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%, αν είναι επιθυμητός μεγαλύτερος όγκος για ευκολότερο χειρισμό της σύριγγας.
 4. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Αυτό μπορεί να ελεγχθεί πίσω από ένα μολύβδινο τοίχο με παράθυρο από μολύβδινη ύαλο. Αν το διάλυμα δε συμμορφώνεται, πρέπει να απορρίπτεται.
 5. Χρησιμοποιήστε ένα ελάχιστο δείγμα από αυτόν τον (αραιωμένο ή μη) όγκο για τον ποιοτικό έλεγχο, ο οποίος περιγράφεται στην ακόλουθη παράγραφο.
 6. Το διάλυμα είναι έτοιμο προς χρήση. Το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 6 ωρών.
- Σημείωση: Για την ανασύσταση μη χρησιμοποιείτε κανένα άλλο διάλυμα χλωριούχου ινδίου (^{111}In) εκτός από αυτό που παρέχεται στον ίδιο περιέκτη που φέρει η λυοφιλοποιημένη πεντετρεοτίδη. Μετά την ανασύσταση και την επισήμανση το pH του υδατικού διαλύματος είναι 3,8 - 4,3.

Ποιοτικός έλεγχος:

Η ανάλυση των δεσμευμένων με ίνδιο (^{111}In) πεπτιδίων έναντι των δεσμευμένων με ίνδιο (^{111}In) μη πεπτιδικών ενώσεων μπορεί να γίνει σε ταινίες υαλοβάμβακα εμποτισμένων με γέλη πυριτίου. Ετοιμάστε μία επιμελώς ξηρή ταινία, με μήκος 10 cm περίπου και πλάτος 2,5 cm, σημειώνοντας μια γραμμή έναρξης στα 2 cm, με πρόσθετα σημάδια στα 6 και 9 cm. Εφαρμόζετε 5 έως 10 μL του ανασυσταμένου και επισημασμένου διαλύματος στη γραμμή έναρξης και αναπτύξτε μέσα σε προσφάτως παρασκευασμένο διάλυμα κιτρικού νατρίου 0,1 M, ρυθμισμένο με HCl σε pH 5. Σε περίπου 2-3 λεπτά το μέτωπο θα έχει φτάσει το σημάδι των 9 cm. Κόψτε την ταινία στο σημάδι των 6 cm και μετρήστε τη ραδιενέργεια και των δύο ημίσεων. Το μη δεσμευμένο σε πεπτίδια ^{111}In μετακινείται μαζί με το μέτωπο. Απαίτηση: Το κατώτερο άκρο του χρωματογραφήματος πρέπει να περιέχει $\geq 98\%$ της ραδιενέργειας που εφαρμόστηκε.