

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octreoscan 111 MBq/mL kit voor radiofarmaceutisch preparaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Octreoscan wordt geleverd als twee niet afzonderlijk te gebruiken injectieflacons.

Injectieflacon A met 1,1 mL oplossing bevat op het activiteitsreferentietijdstip:

Indium(¹¹¹In-)chloride 122 MBq (111 MBq/mL)

Injectieflacon B bevat:

Pentetreotide 10 microgram

Na reconstitutie en merking bevat de verkregen oplossing indium(¹¹¹In)-pentetreotide 111 MBq/mL.

Indium(¹¹¹In) vervalst met een halfwaardetijd van 2,83 dagen tot stabiel cadmium (¹¹¹Cd).

Stralingseigenschappen:

Gammastraling 172 keV (90% voorkomen)

Gammastraling 247 keV (94% voorkomen)

Röntgenstraling 23-26 keV

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat. De kit bestaat uit twee injectieflacons:

Injectieflacon A: radiofarmaceutische uitgangsstof. Heldere en kleurloze oplossing.

Injectieflacon B: poeder voor oplossing voor injectie. Wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Indium(¹¹¹In)-pentetreotide bindt zich specifiek aan somatostatinerceptoren.

Na radiolabeling van pentetreotide met indium(¹¹¹In)-chloride is de verkregen oplossing geïndiceerd voor gebruik als aanvullend onderdeel van het diagnose- en behandlingsproces met betrekking tot receptordragende gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren (GEP-tumoren) en carcinoïde tumoren. Dit gebruik berust op het gegeven dat Octreoscan dergelijke tumoren kan helpen lokaliseren. Tumoren zonder somatostatinerceptoren kunnen niet zichtbaar worden gemaakt.

Bij een aantal patiënten met carcinoïde of GEP-tumoren zal de receptordichtheid te laag zijn om de tumoren met behulp van Octreoscan zichtbaar te maken. Dit zal in het bijzonder het geval zijn bij circa 50% van de patiënten met insulinoom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen

De toe te dienen activiteit voor single photon emission tomography (SPECT) is afhankelijk van de beschikbare apparatuur. Over het algemeen zal, voor een volwassene van 70 kg, een activiteit van 110

tot 220 MBq via een enkele intraveneuze injectie voldoende zijn. Andere activiteiten kunnen verantwoord worden.

Verminderde nierfunctie

Er moet zorgvuldig worden overwogen hoeveel activiteit moet worden toegediend, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Bij patiënten met een significant verminderde nierfunctie wordt toediening van Indium(¹¹¹In)-pentetreotide niet aangeraden, aangezien het verminderd of het niet functioneren van de voornaamste uitscheidingsweg ertoe zal leiden dat er een verhoogde stralingsdosis wordt gegeven, zie rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

De beslissing om indium(¹¹¹In)-pentetreotide aan een kind toe te dienen, moet door een nuclearist die bekend is met somatostatineceptorenscintigrafie worden genomen en na overweging van het gebruik van andere radiofarmaca met een lagere stralingsbelasting (met name PET). Indium(¹¹¹In)-pentetreotide mag alleen aan een kind worden toegediend wanneer alternatieve radiofarmaca niet beschikbaar zijn of deze geen acceptabele uitkomst opleveren voor het kind.

Wijze van toediening

Geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Toediening door intraveneuze injectie.

De oplossing moet zorgvuldig worden toegediend om paravasale ophoping te vermijden.

Dit geneesmiddel moet reconstitueerd worden voordat het aan de patiënt wordt toegediend.

Voor instructies over de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Voor voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldopname

Scans kunnen 4 en 24 uur, of 24 en 48 uur na de toediening genomen worden. 4 uur-scans kunnen nuttig zijn voor vergelijking en evaluatie van abdominale activiteit met scans die na 24 uur genomen worden. Als er na 24 uur in de buik radioactiviteit wordt waargenomen waarvan niet met zekerheid kan worden vastgesteld of deze het gevolg is van opname in een tumor of van de aanwezigheid van radioactiviteit in de darminhoud, dient er na 48 uur een tweede scintigrafie plaats te vinden. Het is belangrijk om twee sets van scans te maken waarvan ten minste één set met SPECT (of SPECT/CT). Scans kunnen 48 uur, 72 uur en/of 96 uur na toediening worden herhaald, om verstoring door radioactiviteit in de darminhoud te elimineren.

Er vindt fysiologische opname plaats in de milt, lever, nieren en blaas. Bij de meeste patiënten zijn ook de schildklier, hypofyse en darmen zichtbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties

Als overgevoelighedsreacties of anafylactische reacties optreden, dient de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk gestopt te worden en indien nodig dient intraveneuze behandeling te worden gestart. Om direct handelen in noodgevallen mogelijk te maken, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, zoals een endotracheale tube en beademingsapparatuur, direct beschikbaar zijn.

Individuele baten/risico afweging

Voor elke patiënt moet blootstelling aan ioniserende straling verantwoord kunnen worden op grond van het te verwachten nut. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om de bedoelde diagnostische informatie te verkrijgen.

Verminderde nierfunctie

Er moet zorgvuldig worden overwogen hoeveel activiteit moet worden toegediend, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Bij patiënten met een significant verminderde nierfunctie wordt toediening van indium(¹¹¹In)-pentetreotide niet aangeraden, aangezien het verminderd of het niet functioneren van de voornaamste uitscheidingsweg ertoe zal leiden dat er een verhoogde stralingsdosis wordt gegeven. Toediening dient uitsluitend overwogen te worden indien de potentiële diagnostische informatie zwaarder weegt dan de mogelijke stralingsschade. Er kunnen interpreteerbare scintigrammen worden verkregen als er van tevoren hemodialyse plaatsvindt waarbij de hoge achtergrondactiviteit ten minste gedeeltelijk wordt verwijderd. Als voorafgaand aan de scintigrafie geen dialyse plaatsvindt, zullen de beelden als gevolg van de radioactiviteit in de circulatie niet geschikt zijn voor diagnostisch gebruik. Na dialyse zijn een hoger dan normale opname in de lever, milt en het darmkanaal en een hoger dan normale radioactiviteit in de circulatie waargenomen.

Pediatische patiënten

Door het mogelijke gevaar van de ioniserende straling dient indium(¹¹¹In)-pentetreotide niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 18 jaar, tenzij men van mening is dat de klinische informatie die dit gebruik naar verwachting op zal leveren zwaarder weegt dan de mogelijke stralingsschade. Voor informatie over het gebruik bij pediatische patiënten, zie rubriek 4.2.

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt moet voldoende vocht ingenomen hebben voor het begin van het onderzoek en de eerste uren na het onderzoek zo vaak mogelijk te urineren om straling te verminderen.

Bij patiënten die geen diarree hebben moet een laxerend middel worden toegediend. Dit is nodig om een onderscheid te kunnen maken tussen niet-bewegende opeenhopingen van radioactiviteit in laesies in of aangrenzend aan het darmkanaal, en bewegende opeenhopingen in de darminhoud.

Niet-receptorgebonden indium(¹¹¹In)-pentetreotide en niet-peptidegebonden indium(¹¹¹In) worden snel uitgescheiden via de nieren. Om het uitscheidingsproces te bevorderen, met als doel achtergrondruis en de stralingsdosis aan de blaas en nieren te verminderen, moet gedurende 2 tot 3 dagen na toediening veel vocht worden opgenomen (minimaal 2 liter per dag).

Voor patiënten die octreotidebehandeling ondergaan wordt geadviseerd deze behandeling tijdelijk stop te zetten, om een mogelijke blokkering van somatostatinerceptoren te voorkomen. Deze aanbeveling is gebaseerd op empirische gronden; er is niet aangetoond dat een dergelijke maatregel absoluut noodzakelijk is. Het is mogelijk dat staking van de behandeling door sommige patiënten niet goed verdragen wordt en tot reboundverschijnselen leidt. De kans hierop is in het bijzonder aanwezig bij patiënten met insulinoom, bij wie rekening moet worden gehouden met het gevaar van plotseling optredende hypoglykemie, en bij patiënten met carcinoïdsyndroom. In het geval dat de arts die voor de therapeutische behandeling van de patiënt verantwoordelijk is het toelaatbaar acht om de octreotidebehandeling stop te zetten, wordt een ontwenningperiode van drie dagen aanbevolen.

Interpretatie van de beelden

Een positieve scintigrafie met indium(¹¹¹In)-pentetreotide wijst niet zozeer op een kwaadaardige aandoening, als wel op een hogere dichtheid van somatostatinerceptoren in het weefsel. Bovendien komt opname van radioactiviteit niet enkel voor bij carcinoïde en GEP-tumoren. In het geval van een positieve scintigrafie moet de mogelijkheid worden overwogen dat er een andere aandoening aanwezig is die hoge plaatselijke concentraties van somatostatinerceptoren tot gevolg heeft. De volgende aandoeningen kunnen ook leiden tot een verhoogde dichtheid van somatostatinerceptoren: tumoren die uitgaan van weefsels die tijdens de embryonale fase uit de neurale lijst zijn voortgekomen (paragangliomen, medullaire schildkliercarcinomen, neuroblastomen, feochromocytomen), hypofysetumoren, endocriene neoplasmata van de longen (kleincellig carcinoom), meningeomen, mammacarcinomen, lymfoproliferatieve aandoening (ziekte van Hodgkin, non-hodgkinlymfomen). Daarnaast moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van opname in gebieden met hoge concentraties lymfocyten (subacute ontstekingen).

Na de procedure

Nauw contact met kinderen en zwangere vrouwen dient te worden beperkt in de eerste 36 uur na toediening.

Bijzondere waarschuwingen

Bij patiënten met diabetes, die hoge doses insuline krijgen, kan de toediening van pentetreotide door een tijdelijke remming van de glucagonafgifte paradoxale hypoglykemie veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot het omgevingsrisico, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn tot op heden geen interacties beschreven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding*Vrouwen in de vruchtbare leeftijd*

Indien het noodzakelijk is om radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vruchtbare vrouw, is het belangrijk om vast te stellen of zij zwanger is. Indien een vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, dient met ervan uit te gaan dat zij zwanger is, tot het tegendeel is bewezen. Bij twijfel over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft gemist, of een onregelmatige cyclus heeft etc.) moeten alternatieve technieken (als die er zijn) aan de patiënt aangeboden worden.

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van Octreoscan bij zwangere vrouwen.

Als een zwangere vrouw een procedure met radionucliden ondergaat, zal ook de foetus aan een stralingsdosis worden blootgesteld. Toediening aan de patiënt van de maximale diagnostische radioactiviteit van 220 MBq leidt tot een geabsorbeerde dosis van 8,6 mGy in de baarmoeder. Bij dit doseringsbereik is niet te verwachten dat er dodelijke effecten of misvormingen, groeivertraging en functiestoornissen op zullen treden. Er kan echter wel sprake zijn van een grotere kans op het ontstaan van kanker en erfelijke afwijkingen. Daarom mag alleen strikt noodzakelijk onderzoek gedurende de zwangerschap worden uitgevoerd, als de mogelijke baten opwegen tegen het risico voor moeder en de foetus.

Borstvoeding

Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een vrouw die borstvoeding geeft, dient overwogen te worden of de radionuclidetoediening uitgesteld kan worden tot de vrouw geen borstvoeding meer geeft en wat het meest geschikte radiofarmacon is, met in gedachten de uitscheiding van radioactiviteit in moedermelk. Als de toediening noodzakelijk wordt geacht, is het niet nodig om de borstvoeding te staken. Echter, nauw contact met zuigelingen dient te worden beperkt in de eerste 36 uur na toediening.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Octreoscan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan de toediening van Octreoscan komen soms voor ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Er zijn geen specifieke bijwerkingen waargenomen. De gemelde symptomen wijzen op vasovagale reacties of op anafylactoïde geneesmiddeleffecten.

Het staken van octreotidebehandeling ter voorbereiding op de scintigrafie kan leiden tot ernstige bijwerkingen; over het algemeen bestaan deze bijwerkingen uit een terugkeer van de symptomen die aanwezig waren voordat met de behandeling werd begonnen.

Blootstelling aan ioniserende straling wordt in verband gebracht met het ontstaan van kanker en met de kans op het ontstaan van erfelijke afwijkingen. Aangezien de effectieve dosis 12 mSv is, als de maximaal aanbevolen activiteit van 220 MBq wordt toegediend, is de kans op dergelijke bijwerkingen klein.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten; Afdeling Vigilantie; Galileelaan 5/03, 1210 BRUSSEL; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Door de farmaceutische vorm (injectie bestaande uit een enkele dosis) is het onwaarschijnlijk dat onbedoelde overdosering plaatsvindt. Als met indium(¹¹¹In)-pentetreotide een overdosis straling wordt toegediend, dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis straling waar mogelijk te worden gereduceerd door de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te vergroten middels geforceerde diurese en frequente blaaslediging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diagnostische radioactieve geneesmiddelen voor tumordetectie, ATC-code: V09I B 01

Werkingsmechanisme

Octreoscan bindt zich aan somatostatinerceptoren (voornamelijk aan subtype 2 en subtype 5) in weefsels met celoppervlakken waarin deze receptoren, als gevolg van ziekte, in een hoger dan normale dichtheid voorkomen. Bij patiënten die niet over een verhoogde receptordichtheid beschikken als gevolg van de ziekte, zal scintigrafie geen succes boeken.

Bij carcinoïde en GEP-tumoren is doorgaans vrij vaak een verhoogde receptordichtheid in het tumorweefsel aanwezig.

Farmacodynamische effecten

Er is slechts beperkt onderzoek gedaan naar de farmacodynamische effecten. De biologische activiteit in vitro is circa 30% van de biologische activiteit van natuurlijk somatostatine. De biologische activiteit in vivo, die gemeten is bij ratten, is lager dan de biologische activiteit van gelijke hoeveelheden octreotide. Intraveneuze toediening van 20 µg pentetreotide resulteerde bij enkele patiënten in een meetbare maar zeer kleine verlaging van de serumspiegel van gastrine en glucagon, die minder dan 24 uur aanhield.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Orgaanopname

Indium(¹¹¹In)-pentetreotide wordt door de volgende organen opgenomen: lever (circa 2% na 24 uur) en milt (circa 2,5% na 24 uur). Opname in de schildklier en hypofyse komt voor, maar deze is niet reproduceerbaar. De opname in de nieren is gedeeltelijk een weerspiegeling van de voortdurende uitscheiding via de urine en gedeeltelijk een gevolg van de vertraagde uitscheiding door de nieren.

Eliminatie

Niet aan receptoren gebonden indium(¹¹¹In)-pentetreotide en niet aan peptide gebonden indium(¹¹¹In) worden snel via de nieren geëlimineerd. Ongeveer 80% van het radioactief gemerkte pentetreotide wordt binnen 24 uur na intraveneuze toediening via het urinestelsel geëlimineerd. Na 48 uur is 90% uitgescheiden. De uitscheiding via de galblaas en vervolgens via de ontlasting bedraagt bij patiënten met een normale darmfunctie circa 2% van de toegediende activiteit.

Tot 6 uur na de toediening bestaat de radioactiviteit in de urine hoofdzakelijk uit intact indium(¹¹¹In)-pentetreotide. Daarna wordt in toenemende mate niet-peptidegebonden radioactiviteit uitgescheiden.

Halveringstijd

¹¹¹In verval met een halveringstijd van 2,83 dagen tot stabiel cadmium.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen veel hoger dan de maximale blootstelling bij de mens en dus weinig relevant zijn bij klinisch gebruik. Er is geen onderzoek verricht naar het carcinogeen potentieel of naar de invloed van pentetreotide op de vruchtbaarheid of de embryotoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon A:
Zoutzuur
Water voor Injecties
IJzerchloride hexahydraat

Injectieflacon B:
Natriumcitraat dihydraat
Citroenzuur monohydraat
Inositol
Gentisinezuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 12.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon A en injectieflacon B vervallen 24 uur na het activiteitsreferentietijdstip/de activiteitsreferentiedatum van indium(¹¹¹In).
Na reconstitutie: 6 uur. Bewaren beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Opslag van radiofarmaca moet in overeenstemming zijn met nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Octreoscan wordt geleverd als één enkele verpakking met twee injectieflacons:

- Injectieflacon A: een 10 ml met kwarts beklede, glazen (type I) injectieflacon met een met teflon beklede broombutylrubberen stop en afgeschermd met lood die 1,1 ml indium(¹¹¹In)chloride-oplossing bevat die overeenkomt met 122 MBq op referentietijdstip.
- Injectieflacon B: een 10 ml glazen (type I) injectieflacon afgesloten met een broombutylrubber stop en een oranje flip-off dop, met 10 microgram pentetreotide

De injectieflacons mogen niet afzonderlijk gebruikt worden. Beide injectieflacons zijn verzegeld met een aluminium felskap en zijn verpakt in een afgesloten blik. Het blik bevat tevens een Sterican Luer Lock-naald van 0,90 x 70 mm/20G x 2 4/5 voor gebruik bij het merkingsproces.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen uitsluitend worden ontvangen, gebruikt en toegediend door bevoegde personen in een daarvoor bestemde klinische omgeving. De ontvangst, opslag, het gebruik, vervoer en de afvoer vallen onder de voorschriften en/of betreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radioactieve geneesmiddelen dienen te worden bereid met inachtneming van zowel stralingsveiligheids- als farmaceutische kwaliteitseisen. Adequate aseptische voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen.

De inhoud van beide flacons is uitsluitend bedoeld voor het bereiden van indium(¹¹¹In) pentetreotide-oplossing voor injectie en mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend zonder eerst de bereidingsprocedure gevolgd te hebben.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Als gedurende de bereiding de flacons beschadigd worden, mogen deze niet meer gebruikt worden.

Toediening moet plaatsvinden op een manier die het risico op contaminatie en externe straling voor het personeel minimaliseert. Adequate afscherming is verplicht.

Toediening van radioactieve geneesmiddelen brengt risico's voor anderen met zich mee, bestaand uit uitwendige bestraling of besmetting via gemorste urine, braaksel, etc. Er moeten daarom stralingsbeschermende maatregelen worden getroffen, in overeenstemming met de lokale regelgeving.

Instructies voor verwijdering van afval:

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen, België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE280515

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/09/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2023

11. DOSIMETRIE

Indium(¹¹¹In) wordt geproduceerd in een cyclotron en vervalt met emissie van gammastraling met een energie als aangegeven in onderstaande tabel en een halveringstijd van 2,83 dagen tot cadmium-111 (stabiel).

Gammastraling	172 keV	(90% voorkomen)
Gammastraling	247 keV	(94% voorkomen)
Röntgenstraling	23-26 keV	

De onderstaande stralingsdosimetriewaarden zijn berekend op basis van het MIRD-model. Onderstaande gegevens zijn afkomstig uit ICRP-publicatie 106 en zijn berekend met de volgende aannames:

Volgens het biokinetische model dat in ICRP 106 wordt beschreven kan worden aangenomen dat intraveneus geïnjecteerd indium(¹¹¹In)- pentreotide direct wordt opgenomen in de lever, milt, nieren en schildklier, terwijl de rest zich homogeen in de rest van het lichaam verspreidt. De uit onderzoek afkomstige retentiegegevens laten zich het best beschrijven door mono- of bi-exponentiële functies. De biokinetische gegevens zijn afkomstig van patiënten met carcinoïde tumoren en endocriene tumoren in het maagdarmselsel. Het is daardoor mogelijk dat opname in tumorweefsel in willekeurige organen deel uitmaakt van de gepubliceerde orgaanopnamewaarden. De voornaamste uitscheidingsweg is via de nieren; minder dan 2% wordt uitgescheiden met de ontlasting. Er werd na 24 uur een uitscheiding van 85% via de urine waargenomen, wat goed binnen het model past. De kleine hoeveelheid die via het maagdarmselsel wordt uitgescheiden is niet in het model opgenomen, aangezien deze uitscheiding onder normale omstandigheden van verwaarloosbare invloed is op de geabsorbeerde dosis.

Orgaan/organen	F_s	$T_{1/2}$	a	\bar{A}_s/A_0
Lever	0,06	2 u 2,5 d 70 d	0,40 0,30 0,30	2,59 u
Milt	0,05	2,5 d	1,00	2,30 u
Nieren	0,06	2,5 d	1,00	2,76 u
Schildklier	0,001	2,5 d	1,00	2,76 min
Overige organen en weefsels	0,829	3 u 2,5 d	0,90 0,10	6,90 u
Blaas	1,00			
<i>Volwassenen en 15-jarigen</i>				1,65 u
<i>10-jarigen</i>				1,40 u
<i>5-jarigen en 1-jarigen</i>				54,3 min

F_s fractie gedistribueerd naar orgaan of weefsel

$T_{1/2}$ biologische halfwaardetijd voor opname of uitscheiding

a fractie van F_s die is opgenomen of uitgescheiden, met de betreffende halfwaardetijd.
Een minteken duidt op opname.

\tilde{A}_s/A_0 cumulatieve radioactiviteit in een orgaan of weefsel, per eenheid toegediende radioactiviteit

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per eenheid toegediende radioactiviteit (mGy/MBq)				
	Volwassene	15-jarige	10-jarige	5-jarige	1-jarige
Bijnieren	0,058	0,075	0,11	0,17	0,29
Blaas	0,20	0,25	0,37	0,46	0,56
Botoppervlak	0,027	0,033	0,050	0,075	0,14
Hersenen	0,0096	0,012	0,020	0,032	0,057
Borsten	0,012	0,015	0,023	0,037	0,067
Galblaas	0,052	0,063	0,092	0,14	0,22
Maagdarmstelsel					
Maag	0,043	0,050	0,077	0,11	0,18
Dunne darm	0,029	0,037	0,059	0,090	0,15
Colon	0,029	0,035	0,055	0,086	0,14
(bovenste deel van dikke darm	0,030	0,037	0,058	0,094	0,15)
(onderste deel van dikke darm	0,027	0,033	0,052	0,075	0,12)
Hart	0,025	0,032	0,048	0,070	0,12
Nieren	0,41	0,49	0,67	0,96	1,6
Lever	0,10	0,13	0,20	0,27	0,48
Longen	0,023	0,030	0,044	0,067	0,12
Spieren	0,020	0,026	0,038	0,056	0,10
Slokdarm	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Eierstokken	0,027	0,035	0,053	0,080	0,13
Alveesklier	0,072	0,088	0,13	0,20	0,32
Rood beenmerg	0,022	0,026	0,039	0,053	0,085
Huid	0,011	0,013	0,021	0,032	0,059
Milt	0,57	0,79	1,2	1,8	3,1
Teelballen	0,017	0,022	0,037	0,054	0,087
Thymus	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Schildklier	0,075	0,12	0,18	0,37	0,68
Baarmoeder	0,039	0,049	0,077	0,11	0,16
Overige organen	0,024	0,032	0,049	0,080	0,13
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,054	0,071	0,11	0,16	0,26

De effectieve dosis resulterend uit toediening van een (maximaal aanbevolen) hoeveelheid radioactiviteit van 220 MBq bedraagt bij een volwassene van 70 kg ongeveer 12 mSv.

Indium(¹¹¹In)-pentetrotide bindt specifiek aan somatostatine receptoren, dus een doelorgaan kan niet worden gedefinieerd. Voor een toegediende activiteit van 220 MBq is de stralingsdosis voor de kritieke organen – nieren, lever en milt – respectievelijk 90, 22 en 125 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Gebruik Octreoscan niet als u merkt dat het product zichtbaar beschadigd is.

Bereidingswijze

Instructies voor merking

1. Voeg de inhoud van injectieflacon A (indium(¹¹¹In)chloride) toe aan injectieflacon B (gevriesdroogd pentetretotide) om het product indium(¹¹¹In)-pentetretotide te verkrijgen; het indiumchloride mag uitsluitend uit de injectieflacon worden genomen met behulp van de Sterican-naald (0,90 x 70) die is meegeleverd met de patiëntendosis.
2. Houd na de reconstitutie een incubatieperiode van 30 minuten aan.
3. Het bereide product kan verdund worden met 2-3 ml 90%-natriumchlorideoplossing indien het wenselijk is om een groter volume te verkrijgen in verband met de eenvoudigere hantering daarvan in de spuit.
4. De oplossing moet helder en kleurloos zijn, wat gecontroleerd kan worden vanachter een loden wand met een raam van loodglas. Als de oplossing hier niet aan voldoet, dient deze weggegooid te worden.
5. Gebruik een klein monster van dit (al dan niet verdunde) volume ten behoeve van de kwaliteitscontrole. Het kwaliteitscontroleproces wordt beschreven in de volgende paragraaf.
6. De oplossing is klaar voor gebruik. De oplossing moet binnen 6 uur gebruikt worden.

Opmerking: gebruik voor de reconstitutie geen andere indium(¹¹¹In)chloride-oplossing dan de oplossing die in dezelfde verpakking geleverd is als het gevriesdroogde pentetretotide.

Na reconstitutie en merking is de pH van de oplossing 3,8-4,3.

Kwaliteitscontrole

Voor analyse van indium(¹¹¹In) gebonden peptiden versus indium(¹¹¹In) gebonden niet-peptideverbindingen kunnen met silicagel geïmpregneerde glasvezelstrookjes worden gebruikt. Maak een grondig gedroogd strookje, met een lengte van circa 10 cm en een breedte van circa 2,5 cm, klaar door op 2 cm een beginstreepje te zetten en ook op 6 en 9 cm een markering aan te brengen. Breng 5 tot 10 µL van de gereconstitueerde en gemerkte oplossing aan op het beginstreepje en ontwikkel het strookje in een vers bereide 0,1 M-natriumcitraatoplossing die met behulp van HCl op een pH van 5 is gebracht. Na circa 2-3 minuten zal het vloeistoffront de 9 cm-markering bereikt hebben. Knip het strookje af ter hoogte van de 6 cm-markering en meet op beide delen de activiteit. Niet-peptide gebonden ¹¹¹In beweegt mee met het vloeistoffront.

Voorwaarde: ≥ 98% van de aangebrachte radioactiviteit dient aanwezig te zijn op het onderste deel van het chromatogram.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Octreoscan 111 MBq/mL trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'Octreoscan est fourni sous forme de deux flacons qui ne peuvent être utilisés séparément.

Flacon A contient 1,1 mL de solution à la date et heure de calibration :

Chlorure d'indium (^{111}In) 122 MBq (111 MBq/mL)

Flacon B contient :

Pentétréotide10 microgrammes

Après reconstitution et marquage, la solution obtenue contient de l'indium (^{111}In)-pentétréotide 111 MBq/mL.

L'indium (^{111}In) se désintègre avec une demi-vie de 2,83 jours pour former du cadmium stable (^{111}Cd).

Caractéristiques de l'émission:

Rayonnements gamma 172 keV (90 %).

Rayonnements gamma 247 keV (94 %).

Rayonnements X 23-26 keV

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique. La trousse contient deux flacons:

Flacon A: précurseur radiopharmaceutique. Solution limpide et incolore.

Flacon B: poudre pour solution injectable. Lyophilisat de couleur blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

L'indium (^{111}In)-pentétréotide se lie de manière spécifique aux récepteurs de la somatostatine.

Après marquage du pentétréotide par une solution de chlorure d'indium (^{111}In), la solution obtenue est indiquée pour compléter le diagnostic et pour la prise en charge des patients atteints de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (G.E.P.) neuro-endocrines et de tumeurs carcinoïdes, en facilitant leur localisation. Les tumeurs n'ayant pas de récepteurs de la somatostatine ne sont pas visualisées.

Chez certains patients atteints de tumeurs G.E.P. ou de tumeurs carcinoïdes, la densité des récepteurs est insuffisante pour permettre une visualisation avec l'Octreoscan. En particulier, la tumeur n'est pas visualisée chez 50 % environ des patients atteints d'un insulinoïde.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adulte et population âgée

Pour la tomoscintigraphie monophotonique (TEMP), l'activité à injecter dépend de l'équipement dont on dispose. En général pour un adulte de 70 kg, une activité de 110 à 220 MBq administrée en une seule injection intraveineuse est suffisante. D'autres niveaux d'activité radioactive peuvent être injectés si justifié.

Insuffisance rénale

Le niveau d'activité administré doit être adapté car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients. L'administration de l'indium (^{111}In)-pentétréotide n'est pas conseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale car la diminution ou l'absence d'excrétion rénale entraîne une augmentation de la dose absorbée. Voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

La décision d'administrer à un enfant le radiopharmaceutique indium (^{111}In)-pentétréotide doit être prise par un médecin spécialiste de médecine nucléaire ayant une expérience de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine après avoir considéré les alternatives diagnostiques possibles permettant la réduction de la dose de radiation (en particulier l'imagerie TEP). L'administration de l'indium (^{111}In)-pentétréotide à un enfant ne doit être envisagée qu'en cas d'absence de disponibilité d'autre médicament radiopharmaceutique, à moins de pouvoir justifier le résultat diagnostique attendu.

Méthode d'administration

Ce médicament est pour usage unique. L'administration est strictement par voie intraveineuse. Il convient de prendre des précautions afin d'éviter tout risque de dépôt extravasculaire de la radioactivité.

Ce médicament doit être reconstitué avant administration au patient.

Pour les instructions de préparation avant administration, voir rubrique 12.

Pour la préparation du patient, voir rubrique 4.4.

Acquisition des images

L'acquisition des images est pratiquée à 4 heures et à 24 heures, ou bien à 24 heures et à 48 heures après l'administration. Réaliser des images à 4 heures peut être utile à l'interprétation de la scintigraphie réalisée à 24 heures grâce à la comparaison et à l'évaluation de la radioactivité fixée au niveau abdominal. Il est recommandé de réaliser des images à 48 heures, dès que les images obtenues à 24 heures ne permettent pas d'affirmer que le niveau de radioactivité fixée au niveau de l'abdomen résulte d'une fixation tumorale versus une fixation au niveau du contenu intestinal. Il est important de réaliser deux acquisitions scintigraphiques avec au moins une tomoscintigraphie couplée ou non au scanner (TEMP voire TEMP/TDM). L'acquisition des images peut être renouvelée à 48 heures, 72 heures et/ou 96 heures afin de permettre l'élimination de l'activité interférente fixée dans le contenu intestinal.

La rate, le foie, les reins et la vessie sont visualisés chez tous les patients. La glande thyroïde, l'hypophyse et les intestins sont visibles chez la plupart des patients.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substances active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Potentiel de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du produit médicamenteux doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être débuté, si nécessaire. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il convient d'avoir à disposition immédiate les médicaments et le matériel nécessaires, notamment des sondes d'intubation trachéale et du matériel de ventilation.

Justification de la balance bénéfice/risque

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par rapport au bénéfice attendu. L'activité injectée doit correspondre à la plus faible dose de radiation possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique escomptée.

Insuffisance rénale

Le niveau d'activité administré doit être adapté car une exposition accrue aux radiations est possible chez ces patients. L'administration de l'indium (^{111}In)-pentétréotide n'est pas conseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale car la diminution ou l'absence d'excrétion rénale (la voie d'élimination la plus importante) entraîne une augmentation de la dose absorbée. Cette administration ne doit être envisagée que lorsque les informations attendues sont jugées supérieures aux risques encourus. Des scintigraphies interprétables peuvent cependant être obtenues après hémodialyse qui peut réduire au moins partiellement la forte activité du bruit de fond. Avant la dialyse, les images ne sont pas diagnostiques en raison de l'activité se trouvant dans la circulation. Après dialyse, on a cependant pu observer une captation plus importante qu'à l'ordinaire par le foie, la rate et l'intestin, et une activité circulante qui reste supérieure à la normale.

Population pédiatrique

En raison du danger potentiel de l'exposition aux rayonnements ionisants, l'indium (^{111}In)-pentétréotide ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans, à moins que le bénéfice clinique ne soit jugé supérieur au risque encouru.

Pour les informations concernant l'usage pédiatrique, voir rubrique 4.2.

Préparation du patient

Le patient doit recevoir une hydratation appropriée avant la réalisation de l'examen et des mictions fréquentes sont nécessaires lors des premières heures suivant l'examen afin de limiter l'exposition aux radiations.

Sauf en cas de diarrhée, l'administration d'un laxatif est nécessaire afin de différencier les foyers de fixation pathologiques, intestinaux ou proches de l'intestin, du radio traceur transitant avec le contenu intestinal, donnant une image mobile dans le temps.

L'indium (^{111}In)-pentétréotide non lié aux récepteurs et l'indium (^{111}In) non lié aux peptides sont rapidement éliminés par le rein. Afin d'augmenter l'excrétion, de réduire le bruit de fond et de diminuer la dose absorbée par les reins et la vessie, le patient doit boire abondamment (au moins 2 litres) durant les 2 ou 3 jours qui suivent l'administration.

Chez les patients recevant de l'octréotide, il faut envisager d'interrompre ce traitement temporairement afin d'éviter un éventuel blocage des récepteurs de la somatostatine. Cette recommandation n'est donnée que sur des bases empiriques, la nécessité d'une éventuelle interruption n'ayant pas été démontrée. Chez certains patients, l'interruption du traitement est mal supportée et peut entraîner un effet rebond. C'est le cas en particulier des patients atteints d'insulinome chez lesquels une hypoglycémie brutale peut être dangereuse et également des patients présentant un syndrome carcinoïde. Si le clinicien responsable du suivi thérapeutique du patient considère que l'arrêt de l'octréotide sera bien toléré, la durée recommandée de cette interruption est de 3 jours.

Interprétation des images

La positivité de la scintigraphie à l'indium (^{111}In)-pentétréotide démontre une densité accrue de récepteurs tissulaires de la somatostatine plutôt qu'elle n'affirme une pathologie maligne. De plus, la fixation n'est pas spécifique des tumeurs G.E.P. ou des tumeurs carcinoïdes. Lorsque le résultat de la scintigraphie est positif, il peut s'agir d'une autre maladie caractérisée par de fortes concentrations locales de récepteurs de la somatostatine. L'élévation de la densité des récepteurs de la somatostatine peut être observée dans les pathologies suivantes: tumeurs provenant de tissus dérivés embryologiquement de la crête neurale (paragangliome, carcinome médullaire de la thyroïde, neuroblastome, phéochromocytome), tumeur de l'hypophyse, cancer bronchopulmonaire endocrine à petites cellules, méningiome, cancer du sein et maladie lympho-proliférative (maladie de Hodgkin, lymphomes non

Hodgkinien). Il faut également garder à l'esprit la possibilité de fixation dans les zones de concentration lymphocytaire (inflammations subaiguës).

Après l'examen

Tout contact rapproché avec les jeunes enfants et les femmes enceintes doit être limité dans les premiers 36 heures qui suivent l'administration.

Mises en garde spéciales

Chez le diabétique traité par des doses élevées d'insuline, l'administration de pentetrotide peut provoquer une hypoglycémie paradoxale due à une inhibition transitoire de la sécrétion de glucagon.

Ce médicament contient du sodium. Le taux est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose, c'est-à-dire « sans sodium ».

Précautions à prendre vis-à-vis de l'environnement, voir rubrique 6.6.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse n'a été rapportée jusqu'à ce jour.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femme en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une femme en âge de procréer, une grossesse potentielle doit toujours être envisagée. Toute femme ayant un retard de règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. En cas de doute sur une éventuelle grossesse (si la femme n'a pas eu de menstruations, ou en cas d'un cycle irrégulier, etc), des techniques alternatives (le cas échéant) devront être proposé à la patiente.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce produit pendant la grossesse.

L'administration de radionucléides à une femme enceinte implique l'irradiation du fœtus.

L'administration de l'activité diagnostique maximale de 220 MBq à la patiente entraîne une dose d'irradiation à l'utérus de 8,6 mGy. A ce niveau de dose d'irradiation, aucun effet létal et aucune apparition de malformation, de retard de croissance ou de retard d'ordre fonctionnel n'est attendu; cependant, le risque d'induction de cancers ou de déficiences héréditaires peut être augmenté. Par conséquent, les examens ne doivent être pratiqués en cours de grossesse que s'ils sont impératifs et si les bénéfices attendus dépassent largement les risques encourus par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer des produits radiopharmaceutiques à une mère souhaitant poursuivre l'allaitement maternel, il convient d'estimer si le traitement peut être différé jusqu'à la fin de l'allaitement et si le choix des radiopharmaceutiques est le plus approprié, gardant à l'esprit qu'une fraction de l'activité est sécrétée dans le lait maternel. Si l'administration est vraiment nécessaire, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'allaitement. Cependant tout contact étroit avec les enfants doit être limité durant les premières 36 heures qui suivent l'administration.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'Octreoscan n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables imputables à l'administration de l'Octreoscan sont rares ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Aucun effet spécifique n'a été rencontré. Les symptômes observés évoquent un syndrome vagal ou une réaction anaphylactoïde.

L'éventuelle interruption du traitement par l'octréotide avant la scintigraphie peut entraîner des effets secondaires sévères, correspondant généralement à une reprise des symptômes existants avant la mise en route du traitement.

L'exposition aux rayonnements ionisants peut potentiellement induire des cancers ou développer des anomalies héréditaires. La dose efficace après administration de l'activité maximale recommandée de 220 MBq, est de 12 mSv, la probabilité de survenue de ces événements indésirables est jugée faible.

Déclaration des suspicions d'effets indésirables

Il est important de signaler les suspicions d'effets indésirables après l'autorisation du médicament. De cette façon, le rapport entre les avantages et les risques du médicament peut être contrôlé en permanence. Les professionnels de santé sont priés de signaler tout effet indésirable présumé

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES ; Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

La forme pharmaceutique (injection en monodose) rend improbable un surdosage par inadvertance. En cas de surdosage de radiation de l'indium (^{111}In)-pentétréotide la dose absorbée par le patient doit être réduite dans la mesure du possible en accélérant l'élimination du radionucléide hors de l'organisme par des mictions fréquentes et par augmentation de la diurèse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit radiopharmaceutique à usage diagnostique pour la détection des tumeurs, code ATC : V09I B01

Mécanisme d'action

Dans les tissus, l'Octreoscan se fixe aux récepteurs de la somatostatine (principalement aux sous type 2 et sous type 5) dont la densité à la surface des cellules est supérieure à la densité physiologique, en raison de la maladie. Chez certains patients, lorsque la maladie n'a pas entraîné d'augmentation de la densité des récepteurs, la scintigraphie est négative.

En cas de tumeurs carcinoïdes ou de tumeurs G.E.P., on observe une forte prévalence de densité élevée de récepteurs dans le tissu tumoral pris dans son ensemble.

Effets pharmacologiques

Peu d'études ont été réalisées sur les effets pharmacodynamiques du produit. Son activité biologique *in vitro* est égale à 30 % environ de l'activité biologique de la somatostatine naturelle. Son activité biologique *in vivo*, mesurée chez le rat, est inférieure à celle d'une même quantité d'octréotide. L'administration intraveineuse de 20 μg de pentétréotide entraîne chez certains patients une chute très discrète des taux sériques de gastrine et de glucagon pour une durée inférieure à 24 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Fixation au sein de l'organisme

L'indium (^{111}In)-pentétréotide est capté par les organes suivants: le foie (environ 2 % en 24 heures) et la rate (environ 2,5 % en 24 heures). La fixation par la thyroïde et l'hypophyse n'est pas constamment observée. La fixation rénale est en partie le reflet d'une élimination urinaire continue et en partie celui d'une excrétion rénale différée.

Elimination

L'indium (^{111}In)-pentétréotide non lié aux récepteurs ainsi que l' ^{111}In libre sont rapidement éliminés par voie urinaire. 24 heures après injection intraveineuse, 80% environ du pentétréotide marqué administré par voie intraveineuse est éliminé par voie urinaire. Après 48 heures, 90% est éliminé. L'élimination par la vésicule biliaire puis dans les fèces représente environ 2 % de l'activité administrée chez les patients ayant un transit intestinal normal.

Jusqu'à six heures après administration, la radioactivité dans l'urine se retrouve de façon prédominante sous forme d'indium (^{111}In)-pentétréotide intact. Par la suite, des quantités croissantes de peptides non marqués sont excrétées.

Demi-vie

L'indium (^{111}In) décroît en cadmium stable avec une demi-vie de 2,83 jours.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des tests de sécurité non cliniques, les effets ont été seulement observés à des niveaux d'exposition considérés comme suffisamment supérieurs au niveau d'exposition maximal chez l'homme, ce qui indique leurs faibles pertinences pour l'usage clinique. Les tests de sécurité préclinique n'ont pas révélé d'effets notables. Il n'a pas été réalisé d'études sur l'effet carcinogène du pentétréotide, ni sur son influence sur la fertilité, ou la toxicité embryonnaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon A:

Acide chlorhydrique

Eau pour préparations injectables

Chlorure ferrique hexahydraté

Flacon B:

Citrate de sodium dihydraté

Acide citrique monohydraté

Inositol

Acide gentisique.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments excepté ceux mentionnés en rubrique 12.

6.3 Durée de conservation

Le flacon A et le flacon B sont périmés 24 heures après la date et l'heure de calibration de la solution de chlorure d'indium (^{111}In).

Après marquage: 6 heures. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour la conservation du médicament après marquage, voir rubrique 6.3.

Le stockage des médicaments radiopharmaceutiques doit être conforme aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'Octreoscan est fourni sous forme d'un conditionnement unique contenant deux flacons :

- Flacon A : flacon de verre (type I de la Pharmacopée Européenne) de 10 mL recouvert de quartz fermé par un bouchon de bromobutyle recouvert de téflon et inséré dans un container plombé. Ce flacon contient 1,1 mL de solution de chlorure d'indium-111 (¹¹¹In) correspondant à une activité de 122 MBq à la date et heure de calibration.
- Flacon B : flacon de verre de 10 mL (type I) fermé par un bouchon de bromobutyle recouvert d'un opercule type flip-off de couleur orange. Ce flacon contient 10 microgrammes de pentétréotide.

Les deux flacons ne peuvent pas être utilisés séparément. Les deux flacons scellés par une capsule d'aluminium sont inclus dans une boîte métallique hermétiquement close. Une aiguille de type Stérican Luer Lock 0,90 x 70 mm /20G x 2 4/5 est jointe et doit être utilisée pour le marquage.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres instructions

Mises en garde générales

Les radiopharmaceutiques ne peuvent être reçus, utilisés et administrés que par les personnes autorisées, dans un environnement hospitalier autorisé. Leur réception, détention, utilisation, transport et destruction sont soumis aux réglementations et/ou aux autorisations des organismes locaux compétents.

Les radiopharmaceutiques doivent être préparés de façon à satisfaire à la fois aux exigences de sécurité de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des précautions d'asepsie appropriées doivent être appliquées.

Le contenu de chacun des deux flacons doit être exclusivement utilisé pour la préparation de la solution injectable d'indium (¹¹¹In)-pentétréotide et en aucun cas être administré tel quel à un patient sans avoir au préalable suivi la procédure de marquage.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir rubrique 12.

Si à tout moment au cours de la préparation de ce produit, l'intégrité d'un flacon venait à être compromise, le produit ne devrait pas être utilisé.

L'administration de radiopharmaceutiques doit être réalisée dans des conditions de façon à minimiser le risque de contamination et d'exposition aux radiations du personnel. L'utilisation de protection plombée adéquate est requise.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison des risques d'irradiation externe ou de contamination par des traces d'urine, des vomissements... Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection contre les radiations conformément aux réglementations locales.

Mode d'élimination des déchets :

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local concernant les produits radioactifs.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Malines, Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE280515

LU2016109046 (Numéro national: 0206022 1 trousse)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation:29/09/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2023

11. DOSIMETRIE

L'indium (^{111}In) est produit dans un cyclotron et se désintègre en émettant des rayons gamma avec une énergie décrit dans le tableau ici en dessous avec une demi-vie de 2,83 jours pour former du cadmium-111 stable.

Rayonnements gamma	172 keV (90 %)
Rayonnements gamma	247 keV (94 %)
Rayonnements X	23-26 keV

Les données sur la dose absorbée ici en dessous qui sont calculé à partir du système MIRD, ont été établies à partir de la publication n° 106 de la CIPR et ont été calculées sur la base des hypothèses suivantes :

Selon le modèle cinétique décrit dans la CIPR 106, l'indium (^{111}In)-pentétréotide administré par voie intraveineuse est rapidement capté par le foie, la rate, les reins et la thyroïde tandis que le reste du produit est distribué de façon homogène au niveau des autres tissus. Les valeurs expérimentales de temps de rétention sont bien décrites par des modèles mono ou bi exponentiels. Les données cinétiques expérimentales sont issues de patients atteints de tumeurs carcinoïdes ou de tumeurs endocrines du tractus digestifs. Les valeurs de distribution du tissu tumoral présent dans un organe donné peuvent être déduites des données publiées pour ces organes.

La voie d'élimination principale est la voie urinaire et moins de 2 % du produit est éliminé par les fèces. Un taux d'excrétion urinaire de 85 % observé à 24 heures est en adéquation avec le modèle décrit. Le faible niveau d'excrétion par le tractus digestif n'est pas pris en compte dans le modèle retenu, sa contribution demeurant généralement négligeable.

Organes(s)	F _s	T _{1/2}	a	Ã _s /Ao
Foie	0,06	2 h 2,5 j 70 j	0,40 0,30 0,30	2,59 h
Rate	0,05	2,5 j	1,00	2,30 h
Reins	0,06	2,5 j	1,00	2,76 h
Thyroïde	0,001	2,5 j	1,00	2,76 min
Autres organes et tissus	0,829	3 h 2,5 j	0,90 0,10	6,90 h
Vessie	1,00			
Adultes et enfants 15 ans				1,65 h
Enfants de 10 ans				1,40 h
Enfants entre 1 et 5 ans				54,3 min

F_s : Fraction distribuée à l'organe ou au tissu

T_{1/2} : Demi-vie biologique de captation ou d'élimination

a : Fraction de F_s fixée ou éliminée selon la demi-vie correspondante. Un signe moins signifie fixation

Ã_s /Ao : Activité cumulée dans l'organe ou le tissu par unité d'activité administrée

Organe	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Glandes surrénales	0,058	0,075	0,11	0,17	0,29
Vessie	0,20	0,25	0,37	0,46	0,56
Surface osseuse	0,027	0,033	0,050	0,075	0,14
Cerveau	0,0096	0,012	0,020	0,032	0,057
Seins	0,012	0,015	0,023	0,037	0,067
Vésicule biliaire	0,052	0,063	0,092	0,14	0,22
Tractus digestif					
Estomac	0,043	0,050	0,077	0,11	0,18
Intestin grêle	0,029	0,037	0,059	0,090	0,15
Colon	0,029	0,035	0,055	0,086	0,14
(paroi du colon asc.	0,030	0,037	0,058	0,094	0,15)
(paroi du colon desc.	0,027	0,033	0,052	0,075	0,12)
Coeur	0,025	0,032	0,048	0,070	0,12
Reins	0,41	0,49	0,67	0,96	1,6
Foie	0,10	0,13	0,20	0,27	0,48
Poumons	0,023	0,030	0,044	0,067	0,12
Muscles	0,020	0,026	0,038	0,056	0,10
Oesophage	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Ovaires	0,027	0,035	0,053	0,080	0,13
Pancréas	0,072	0,088	0,13	0,20	0,32
Moëlle hématopoïétique	0,022	0,026	0,039	0,053	0,085
Peau	0,011	0,013	0,021	0,032	0,059
Rate	0,57	0,79	1,2	1,8	3,1
Testicules	0,017	0,022	0,037	0,054	0,087
Thymus	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Thyroïde	0,075	0,12	0,18	0,37	0,68
Utérus	0,039	0,049	0,077	0,11	0,16
Autres tissus	0,024	0,032	0,049	0,080	0,13
Dose efficace (mSv/MBq)	0,054	0,071	0,11	0,16	0,26

Lors de l'administration d'une activité de 220 MBq (posologie maximale recommandée), la dose efficace est de 12 mSv (pour un adulte de 70 kg).

L'indium (^{111}In)-pentétréotide se lie préférentiellement aux récepteurs de la somatostatine, par conséquent un organe cible ne peut être défini. Lors de l'administration d'une activité de 220 MBq, les doses absorbées par les organes exposés tels que reins, foie et rate sont respectivement de 90, 22 et 125 mGy.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Ne pas utiliser Octreoscan en cas de doute sur l'intégrité du produit.

Méthode de préparation

Instructions de marquage

1. Ajouter le contenu du flacon A (chlorure d'indium (^{111}In)) au flacon B (pentétréotide lyophilisé) pour obtenir une solution de ^{111}In -pentétréotide. Pour prélever la solution de chlorure d'indium (^{111}In) du flacon, il est nécessaire d'utiliser impérativement l'aiguille Stérican (0,90 x70) fournie dans la trousse.
2. Lorsque les deux produits sont mélangés, une période d'incubation de 30 minutes doit être observée.
3. Ensuite, on peut diluer la préparation avec 2 à 3 mL de chlorure de sodium stérile à 0,9 % afin d'obtenir un volume plus important et plus facile à prélever dans une seringue.
4. La solution doit être limpide et incolore; ceci peut être vérifié derrière une paroi de plomb contenant une fenêtre en verre au plomb. Une solution non conforme est à jeter.
5. On peut soustraire sur ce volume un faible-aliquot (dilué ou non) destiné au contrôle de qualité décrit au paragraphe suivant.
6. La solution est prête pour l'emploi. La solution doit être utilisée dans les 6 heures.

N.B.: POUR LA RECONSTITUTION, NE PAS UTILISER UNE AUTRE SOLUTION DE CHLORURE D'INDIUM-111 QUE CELLE FOURNIE DANS LA TROUSSE AVEC LE PENTETREOTIDE LYOPHILISE.

Après reconstitution et marquage, le pH de la solution aqueuse est compris entre 3,8 et 4,3.

Méthode de contrôle qualité

L'indium- ^{111}In lié à des peptides et à des composants non peptidiques peut être analysé par chromatographie couche mince (CCM) sur fibre de verre imprégnée de silicagel.

Préparer une bande parfaitement sèche, de 10 cm de long et de 2,5 cm de large environ.

Marquer une ligne de départ à 2 cm, et d'autres marques à 6 cm et 9 cm de la base de la bande. Déposer 5 à 10 μL de la solution reconstituée et marquée. Laisser développer dans une solution de citrate de sodium 0,1 M préparée extemporanément, ajustée à pH=5 à l'aide d'acide chlorhydrique. Le front du solvant migre de 9 cm en 2 à 3 minutes.

Couper la bande (sur la marque 6 cm) et mesurer le taux de comptage des deux moitiés. L'indium (^{111}In) non lié aux peptides migre avec le front du solvant.

Condition requise: la partie inférieure du chromatogramme doit contenir $\geq 98\%$ de la radioactivité déposée.

ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octreoscan 111 MBq/mL Kit für ein radioaktives Arzneimittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Octreoscan wird in Form von zwei nicht separat verwendbaren Durchstechflaschen geliefert.

Durchstechflasche A mit 1,1 mL Lösung enthält zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt:

Indium(¹¹¹In)-Chlorid 122 MBq (111 MBq/mL)

Durchstechflasche B enthält:

Pentetreotid 10 Mikrogramm.

Nach dem Ansetzen und der Markierung enthält die Lösung Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid 111 MBq/mL.

Indium(¹¹¹In) zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2,83 Tagen zu stabilem Cadmium (¹¹¹Cd).

Emissionscharakteristiken:

Gamma-Strahlen 172 keV (90 %ige Zerfallswahrscheinlichkeit)

Gamma-Strahlen 247 keV (94 %ige Zerfallswahrscheinlichkeit)

Röntgen-Strahlen 23 - 26 keV

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Kit für ein radioaktives Arzneimittel. Das Kit besteht aus zwei Durchstechflaschen.

Durchstechflasche A: Radiopharmazeutische Vorstufe. Klare und farblose Lösung.

Durchstechflasche B: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Weißes, lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid bindet sich spezifisch an Somatostatin-Rezeptoren.

Nach Markierung des Pentetreotids mit Indium(¹¹¹In)-Chlorid ist die gebrauchsfertige Lösung indiziert für die Anwendung als Lokalisierungshilfsmittel bei Diagnose und Therapieplanung

rezeptorentragender gastro-entero-pankreatischer neuroendokriner (GEP) Tumoren und karzinoider Tumoren. Nicht-Somatostatin-Rezeptor-tragende Tumoren werden nicht dargestellt. Bei einigen

Patienten mit GEP- oder karzinoiden Tumoren ist die Rezeptordichte so gering, dass keine Darstellung mittels Octreoscan erfolgen kann. Insbesondere bei ca. 50 % der Patienten mit Insulinomen werden die Tumoren nicht dargestellt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patienten

Die zu verabreichende Aktivität für die Single-Photonen-Emissionstomografie (SPECT) hängt von

den zur Verfügung stehenden Geräten ab. Im Allgemeinen sollte bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg eine Aktivitätsmenge von 110 bis 220 MBq bei einer einmaligen intravenösen Anwendung ausreichend sein. Andere Aktivitäten sollten begründbar sein.

Renale Beeinträchtigung

Eine sorgfältige Betrachtung der zu verabreichenden Aktivität ist erforderlich, da eine erhöhte Strahlenbelastung bei diesen Patienten möglich ist. Bei Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz ist die Verabreichung von Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid nicht ratsam, da die reduzierte oder fehlende renale Ausscheidung zu einer erhöhten Strahlendosis führt, siehe Abschnitt 4.4

Pädiatrische Patienten

Die Entscheidung, ob Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid einem Kind verabreicht werden kann, sollte von einem Nuklearmediziner mit entsprechenden Fachkenntnissen in Bezug auf die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie getroffen werden unter Berücksichtigung alternativer Radiopharmaka mit geringerer Strahlenexposition (insbesondere PET). Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid sollte einem Kind nur dann verabreicht werden, wenn alternative Radiopharmaka nicht zur Verfügung stehen oder die Anwendung anderer Radiopharmaka nicht die gewünschte diagnostische Aussage erwarten lässt.

Art und Dauer der Anwendung

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Verwendung geeignet. Zur intravenösen Anwendung. Bei der Verabreichung ist besondere Vorsicht geboten, um paravasale Ablagerung von Aktivität zu vermeiden.

Dieses Arzneimittel muss vor Injektion in den Patienten rekonstituiert werden.

Anweisung zur Rekonstitution des Arzneimittels vor Injektion siehe Abschnitt 12.

Patientenvorbereitung siehe Abschnitt 4.4.

Szintigraphische Untersuchung

Aufnahmen können nach 4 und 24 Stunden oder 24 und 48 Stunden p.i. erfolgen. 4 Stunden Aufnahmen sind hilfreich, um im Vergleich mit der 24 Stundenaufnahme den Verlauf abdomineller Aktivitätsanreicherung zu beurteilen. Wird nach 24 Stunden im Abdomen Aktivität beobachtet, die nicht mit Bestimmtheit als Anreicherung in Tumor oder in Darminhalt interpretiert werden kann, sollte die Szintigraphie nach 48 Stunden wiederholt werden. Es ist wichtig, Szintigramme von zwei Aufnahmezeitpunkten zur Verfügung zu haben, wobei mindestens eine SPECT (oder SPECT/CT) durchgeführt werden soll. Gezielte Abschnittsaufnahmen können nach 48, 72 und/oder 96 Stunden p.i. wiederholt werden, um durch eine Ausscheidung störender Darmaktivität verbesserte Untersuchungsergebnisse zu erzielen.

Eine physiologische Anreicherung erfolgt in der Milz, der Leber, den Nieren und der Blase. Die Schilddrüse, die Hypophyse und der Darm werden bei den meisten Patienten dargestellt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mögliche Überempfindlichkeits- oder anaphylaktische Reaktionen

Treten Überempfindlichkeits- bzw. anaphylaktische Reaktionen auf, darf keine weitere Anwendung des Arzneimittels erfolgen, und es muss bei Bedarf eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, müssen geeignete Arzneimittel und Notfallinstrumente wie z.B. Trachealtubus und Beatmungsgerät bereitstehen.

Individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung

Bei jedem Patienten ist sorgfältig zwischen dem zu erwartenden Nutzen und dem mit der Strahlenexposition verbundenen Risiko abzuwägen. Um die Strahlendosis so gering wie möglich zu

halten, darf die zu verabreichende Aktivität nicht höher bemessen werden als für den Erhalt der diagnostischen oder therapeutischen Information erforderlich ist.

Renale Beeinträchtigung

Eine sorgfältige Betrachtung der zu verabreichenden Aktivität ist erforderlich, da eine erhöhte Strahlenbelastung bei diesen Patienten möglich ist. Bei Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz ist die Verabreichung von Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid nicht ratsam, da die reduzierte oder fehlende renale Ausscheidung zu einer erhöhten Strahlendosis führt. Eine Anwendung sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Wert der zu erwartenden klinischen Information das mit der Strahlenexposition verbundene Risiko übersteigt. Interpretierbare Szintigramme können durch Hämodialyse erhalten werden, da hierbei die hohe Hintergrundaktivität zumindest teilweise eliminiert wird. Aufgrund der Aktivität im Blut sind die Szintigramme vor Dialyse nicht auswertbar. Nach Hämodialyse wurden erhöhte Anreicherungen in Leber, Milz und Magen-Darmtrakt, sowie eine über der üblichen Norm liegende Aktivität im Blutkreislauf beobachtet.

Pädiatrische Patienten

Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid sollte aufgrund des potenziellen Risikos durch ionisierende Strahlung bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der erwarteten klinischen Information das mögliche Strahlenrisiko übersteigt.

Angaben zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2.

Patientenvorbereitung

Der Patient sollte vor der Untersuchung ausreichend hydriert sein und so häufig wie möglich während der ersten Stunden nach der Untersuchung die Blase entleeren, um die radioaktive Strahlung zu reduzieren.

Bei Patienten, die nicht an Diarrhöe leiden, ist die Gabe von Laxantien notwendig, um die Radioaktivitätsanreicherung in Läsionen oder in der Nähe des Magen-Darm-Traktes von beweglichen Radioaktivitätsanreicherungen im Darminhalt unterscheiden zu können.

Nicht rezeptorengelbendes Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid und nicht peptidgebundenes Indium (¹¹¹In) werden schnell über die Nieren ausgeschieden. Nach Verabreichung von Octreoscan ist eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme (mindestens zwei Liter) für zwei bis drei Tage erforderlich, um die Ausscheidung zu beschleunigen und die Hintergrundaktivität und die Strahlenexposition der Nieren und Blase zu verringern.

Bei Patienten, die mit Octreotid therapeutisch behandelt werden, sollte eine Unterbrechung dieser Behandlung in Betracht gezogen werden, um eine mögliche Blockade der Somatostatin-Rezeptoren zu vermeiden. Diese Empfehlung beruht ausschließlich auf Erfahrungen, die absolute Notwendigkeit wurde nie bewiesen. Es besteht die Gefahr, dass manche Patienten eine Unterbrechung der Therapie schlecht vertragen und Krankheitssymptome erneut auftreten (Rebound-Effekte). Das ist besonders bei Insulinom-Patienten der Fall, bei denen die Gefahr einer plötzlichen Hypoglykämie zu beachten ist, sowie bei Patienten mit Karzinoidsyndrom. Unter der Voraussetzung, dass der für die therapeutische Behandlung zuständige Arzt zustimmt, wird eine Unterbrechung der Therapie für die Dauer von drei Tagen empfohlen.

Auswertung der Aufnahmen

Positive szintigraphische Ergebnisse mit Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid deuten eher auf eine erhöhte Dichte von Somatostatin-Rezeptoren im Gewebe als auf eine maligne Erkrankung hin. Außerdem ist eine positive Anreicherung nicht spezifisch für GEP- und karzinoide Tumoren. Bei positiven szintigraphischen Ergebnissen ist zu überprüfen, ob eine andere Krankheit, die mit einer erhöhten lokalen Somatostatin-Rezeptordichte einhergeht, vorliegt. Ein Anstieg der Somatostatin-Rezeptordichte kann auch unter folgenden pathologischen Bedingungen auftreten: Tumorbildung aus Gewebe der embryonalen Neuralleiste (Paragangliome, medulläre Schilddrüsenkarzinome, Neuroblastome, Phäochromocytome), Hypophysentumore, endokrine Neoplasmen der Lunge (kleinzelliges

Karzinom), Meningiome, Mammakarzinome, lympho-proliferative Erkrankungen (Morbus Hodgkin, non-Hodgkin-Lymphom). Die Möglichkeit der Anreicherung in Bereichen mit erhöhten Konzentrationen von Lymphozyten (subakute Entzündungen) muss in Betracht gezogen werden.

Nach der Untersuchung

Enger Kontakt zu Kindern und Schwangeren sollte während der ersten 36 Stunden nach Injektion vermieden werden.

Besondere Warnhinweise

Bei Diabetikern, die mit hohen Insulindosen behandelt werden, kann die Gabe von Pentetreotid durch die vorübergehende Hemmung der Glucagonsekretion eine paradoxe Hypoglykämie verursachen.

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

Hinweise zur Umweltgefährdung/Entsorgung siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher sind keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt geworden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ist es notwendig, einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel zu verabreichen, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft grundsätzlich vorher ausgeschlossen werden. Jede Frau mit ausgebliebener Menstruation sollte als schwanger betrachtet werden, bis der Gegenbeweis erbracht wurde. Falls Ungewissheit besteht (ausgebliebene Periode, unregelmäßige Periode etc.), sollten alternative Untersuchungsmethoden ohne Verwendung von ionisierender Strahlung in Betracht gezogen werden, sofern es sie gibt.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen bei der Anwendung von Octreoscan bei Schwangeren vor.

Untersuchungen mit Radionukliden bei schwangeren Frauen bedeuten auch eine Strahlenbelastung für den Fötus. Die Verabreichung der maximalen diagnostischen Dosis von 220 MBq führt im Uterus zu einer Dosisaufnahme von 8,6 mGy. Innerhalb dieses Dosisbereiches sind letale Effekte, sowie Missbildungen, Wachstumsverzögerungen oder funktionelle Störungen nicht zu erwarten; das Risiko für die Entstehung von Krebs und Erbgutveränderungen kann jedoch erhöht sein. Daher dürfen nur absolut notwendige Untersuchungen während der Schwangerschaft durchgeführt werden, wenn der zu erwartende Nutzen das Risiko für Mutter und Kind übersteigt.

Stillen

Vor der Anwendung von Radiopharmaka an eine Stillende sollte geprüft werden, ob die Untersuchung nicht auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen verschoben werden kann oder ob die Wahl dieses Radiopharmakons wirklich die beste Untersuchungsmethode darstellt. Hierbei ist die Sekretion der Aktivität in die Muttermilch zu berücksichtigen. Wird die Anwendung während der Stillzeit als unerlässlich betrachtet, ist es nicht notwendig, das Stillen einzustellen. Jedoch sollte enger Kontakt mit Säuglingen während der ersten 36 Stunden nach der Verabreichung eingeschränkt werden.

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

Die Verabreichung von Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid hat keine oder vernachlässigbare Auswirkungen auf die Bedienung von Kraftfahrzeugen und Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen aufgrund der Verabreichung von Octreoscan kommen gelegentlich vor ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$). Spezifische Wirkungen wurden nicht beobachtet. Die gemeldeten Symptome deuten auf vasovagale Reaktionen oder anaphylaktoide Arzneimittelwirkungen hin. Die Unterbrechung der Octreotid-Therapie als Vorbereitung zur Szintigraphie kann schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen, vor allem können wieder Symptome auftreten, die vor Beginn der Therapie zu beobachten waren.

Strahlenexposition kann Krebs oder Erbgutveränderungen verursachen. Bei Verabreichung der empfohlenen Höchstdosis von 220 MBq beträgt die effektive Strahlendosis allerdings 12 mSv. Daher sind diese Effekte mit geringer Wahrscheinlichkeit zu erwarten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte, Abteilung Vigilanz; Avenue Galilée - Galileelaan 5/03, 1210 BRÜSSEL; Website: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

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

4.9 Überdosierung

Die pharmazeutische Form (einzelne Patientendosis) macht eine versehentliche Überdosierung unwahrscheinlich. Im Falle einer Überdosierung mit Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid sollte die Strahlendosis durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung reduziert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiopharmakon zur Diagnostik von Tumoren,
ATC-Code: V09I B01

Wirkmechanismus

Octreoscan bindet sich an Somatostatin-Rezeptoren (überwiegend Expression von Subtyp 2 und Subtyp 5) in Geweben, wo die Zelloberflächen solche Rezeptoren aufgrund der Krankheit in mehr als physiologischer Dichte enthalten. Bei einzelnen Patienten, bei denen die Erkrankung nicht zu erhöhter Rezeptordichte führte, ist die Szintigraphie nicht erfolgreich.

Bei karzinoiden und GEP-Tumoren ist die Prävalenz erhöhter Rezeptordichte im Tumorgewebe im Allgemeinen sehr hoch.

Pharmakodynamische Wirkung

Bisher wurden nur begrenzte Untersuchungen der pharmakodynamischen Wirkungen durchgeführt. Die biologische Aktivität in vitro beträgt ca. 30 % der biologischen Aktivität des natürlichen Somatostatins. Die bei Ratten gemessene biologische in vivo-Aktivität ist geringer als diejenige gleich großer Mengen Octreotid. Die intravenöse Anwendung von 20 µg Pentetreotid führte bei manchen

Patienten zu einer weniger als 24-stündigen, messbaren, aber sehr begrenzten Abnahme der Serumgastrin- und Serumglucagon-Konzentrationen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aufnahme in Organe

Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid wird von folgenden Organen aufgenommen: Leber (ca. 2 % nach 24 Stunden) und Milz (ca. 2,5 % nach 24 Stunden). Eine Aufnahme in der Schilddrüse und in der Hypophyse kann auftreten, ist jedoch nicht reproduzierbar. Die Aufnahme in den Nieren ist zum Teil eine Reflektion der gleichzeitigen Ausscheidung durch den Harn, zum Teil ist sie jedoch auf die verzögerte Nierenausscheidung zurückzuführen.

Ausscheidung

Sowohl nicht rezeptorengelbendes Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid als auch nicht peptidgebundes ¹¹¹In werden schnell über die Nieren ausgeschieden. Ca. 80 % des intravenös angewendeten, radiomarkierten Pentetreotids werden innerhalb von 24 Stunden über die Harnwege ausgeschieden, nach 48 Stunden 90 %. Die Ausscheidung über die Gallenblase und danach über den Darminhalt beträgt bei Patienten mit normaler Darmfunktion ca. 2 % der verabreichten Aktivität.

Bis zu 6 Stunden nach Verabreichung besteht die Radioaktivität im Urin hauptsächlich aus reinem Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid, danach werden erhöhte Mengen von nicht-peptidgebundener Aktivität ausgeschieden.

Halbwertszeit

¹¹¹In zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2,83 Tagen zu stabilem Cadmium.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend oberhalb der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen und somit nur eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung haben.

Untersuchungen des karzinogenen Potenzials sowie des Pentetreotid-Einflusses auf die Fruchtbarkeit und die Embryotoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche A

Salzsäure

Wasser für Injektionszwecke

Eisen-Chlorid-Hexahydrat

Durchstechflasche B

Natriumzitrat-Dihydrat

Zitronensäure-Monohydrat

Inositol

Gentisinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln außer denjenigen, die in Abschnitt 12 genannt sind, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit von Durchstechflasche A und Durchstechflasche B beträgt 24 Stunden nach dem Aktivitätsreferenzzeitpunkt von ^{111}In .

Nach Rekonstitution: 6 Stunden. Unter 25°C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Unter 25°C lagern.

Zu Lagerbedingungen der radiomarkierten Injektionslösung siehe Abschnitt 6.3.

Die Aufbewahrung von Radiopharmaka erfolgt gemäß nationalen Bestimmungen über radioaktive Materialien.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für die Anwendung

Octreoscan wird in einer Packung mit zwei Durchstechflaschen geliefert:

- Durchstechflasche A: 10 mL Quarz-beschichtete Typ I Glasdurchstechflasche mit einem Teflon-beschichteten Bromobutylgummistopfen und einer Bleiabschirmung, die 1,1 mL Indium(^{111}In)-chlorid Lösung entsprechend 122 MBq zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt enthält.
- Durchstechflasche B: 10 mL Typ I Glasdurchstechflasche verschlossen mit einem Bromobutylgummistopfen und orangefarbener Kunststoffkappe, die 10 Mikrogramm Pentetretid enthält.

Die Durchstechflaschen dürfen nicht separat verwendet werden. Beide Durchstechflaschen sind mit einer Aluminiumbördelkappe versiegelt und in einer verschlossenen gefalteten Blechdose verpackt. In der Dose befindet sich eine Sterican-Luer-Lock-Nadel von 0,90 x 70 mm und 20G x 2 4/5, die für den Markierungsprozess benutzt werden muss.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeiner Warnhinweis

Radiopharmaka dürfen nur durch dazu berechtigte Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung sowie der Transport und die Entsorgung unterliegen den gesetzlichen und/oder den entsprechenden Genehmigungen der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radiopharmaka sind unter Berücksichtigung der radiologischen Sicherheit und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zuzubereiten. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Der Inhalt beider Durchstechflaschen darf nur zur Markierung einer Indium(^{111}In)-Pentetretid-Lösung zur Injektion benutzt werden und darf nicht ohne vorheriges Labeln dem Patienten appliziert werden.

Anweisung zur Rekonstitution des Arzneimittels vor Injektion siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Hinweise auf Versehrtheit der Durchstechflaschen bestehen, darf das Produkt nicht verwendet werden.

Bei der Anwendung sollte das Risiko einer Kontamination durch das Radiopharmakon und eine unnötige Strahlenbelastung des Anwenders bestmöglich minimiert werden; eine entsprechende Bleiabschirmung ist zwingend erforderlich.

Die Verabreichung von Radiopharmaka stellt ein Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw.

dar. Aus diesem Grund sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Hinweise für die Entsorgung:

Radioaktive Abfälle sind gemäß den nationalen Bestimmungen für radioaktives Material zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Curium Belgium, Schaliënhoevedreef 20T, 2800 Mechelen, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

BE280515

LU2016109046 (Numéro national: 0206022 1 Kit)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29/09/2014

10. Stand der Information

10/2023

11. DOSIMETRIE

Indium(¹¹¹In) ist ein Zyklotron-Produkt und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 2,83 Tagen zu stabilem Cadmium.

Emissionscharakteristiken:

Gamma -Strahlen 172 keV (90 %ige Zerfallswahrscheinlichkeit)

Gamma -Strahlen 247 keV (94 %ige Zerfallswahrscheinlichkeit)

Röntgen-Strahlen 23 - 26 keV

Die folgende Strahlendosimetrie beruht auf Berechnungen nach dem MIRD-System. Die Daten stammen aus der ICRP-Veröffentlichung 106 und basieren auf folgenden Annahmen:

Gemäß dem in der ICRP 106 beschriebenen biokinetischen Modell wird angenommen, dass intravenös angewendetes Indium(¹¹¹In)- Pentetretotid sofort in die Leber, Milz, Nieren und Schilddrüse aufgenommen wird, während der Rest im übrigen Körper homogen verteilt wird. Die anhand experimenteller Ergebnisse ermittelten Retentionswerte lassen sich am besten durch mono- oder biexponentielle Funktionen beschreiben. Die biokinetischen Daten wurden an Patienten mit Karzinoiden und endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts ermittelt. Die Aufnahme im Tumorgewebe jeden beliebigen Organs kann daher mit den publizierten Aufnahmewerten der Organe verrechnet werden. Der Hauptausscheidungsweg verläuft über die Nieren und in weniger als 2 % über die Fäzes. Eine beobachtete Ausscheidung von 85 % nach 24 Stunden über die Harnwege deckt sich gut mit dem Modell. Eine geringe Ausscheidung über den Gastrointestinaltrakt ist in dem Modell nicht enthalten, da dieser Anteil an der absorbierten Dosis unter normalen Umständen vernachlässigbar gering ist.

Organe	F_s	$T_{1/2}$	a	\tilde{A}_s/A_0
Leber	0,06	2 h 2,5 d 70 d	0,40 0,30 0,30	2,59 h
Milz	0,05	2,5 d	1,00	2,30 h
Niere	0,06	2,5 d	1,00	2,76 h
Schilddrüse	0,001	2,5 d	1,00	2,76 min
Andere Organe und Gewebe	0,829	3 h 2,5 d	0,90 0,10	6,90 h
Blase	1,00			
<i>Erwachsene ab 15 Jahre</i>				1,63 h
<i>10 Jahre</i>				1,40 h
<i>5 Jahre und 1 Jahr</i>				54,3 min

F_s fraktionierte Verteilung zu Organ oder Gewebe

$T_{1/2}$ biologische Halbwertszeit für die Aufnahme oder Ausscheidung

a Anteil von F_s an der Aufnahme oder Ausscheidung mit der entsprechenden Halbwertszeit:
Ein Minuszeichen entspricht der Aufnahme.

\tilde{A}_s/A_0 kumulierte Aktivität im Organ oder Gewebe pro Einheit der applizierten Aktivität

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebennieren	0,058	0,075	0,11	0,17	0,29
Blase	0,20	0,25	0,37	0,46	0,56
Knochenoberfläche	0,027	0,033	0,05	0,075	0,14
Gehirn	0,0096	0,012	0,02	0,032	0,058
Brustdrüse	0,012	0,015	0,023	0,037	0,067
Gallenblase	0,052	0,063	0,092	0,14	0,22
Magendarmtrakt					
Magenwand	0,043	0,050	0,077	0,11	0,18
Dünndarm	0,029	0,037	0,059	0,090	0,15
Kolon	0,029	0,035	0,055	0,086	0,014
(Oberer Dickdarm	0,030	0,037	0,058	0,094	0,15)
(Unterer Dickdarm	0,027	0,033	0,052	0,075	0,12)
Herz	0,025	0,032	0,048	0,070	0,12
Nieren	0,41	0,49	0,67	0,96	1,6
Leber	0,1	0,13	0,2	0,27	0,48
Lunge	0,023	0,03	0,044	0,067	0,12
Muskeln	0,02	0,026	0,038	0,056	0,10
Ösophagus	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Ovarien	0,027	0,035	0,053	0,080	0,13
Pankreas	0,072	0,088	0,13	0,2	0,32
Rotes Mark	0,022	0,026	0,039	0,053	0,085
Haut	0,011	0,013	0,021	0,032	0,059
Milz	0,57	0,79	1,2	1,8	3,1
Testes	0,017	0,022	0,037	0,054	0,087

Organ	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (mGy/MBq)				
	Erwachsene	15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Thymus	0,014	0,018	0,027	0,043	0,077
Schilddrüse	0,075	0,12	0,18	0,37	0,68
Uterus	0,039	0,049	0,077	0,11	0,16
Sonstiges Gewebe	0,024	0,032	0,049	0,080	0,13
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,054	0,071	0,11	0,16	0,26

Bei einer maximal empfohlenen Aktivität von 220 MBq liegt die effektive Dosis bei 12 mSv (bei einem Erwachsenen von 70 kg Körpergewicht).

Indium(¹¹¹In)-Pentetreotid bindet spezifisch an Somatostatin-Rezeptoren, so dass ein Zielorgan nicht bestimmt werden kann. Bei einer applizierten Aktivität von 220 MBq beträgt die absorbierte Dosis in den kritischen Organen Nieren, Leber und Milz jeweils 90, 22 und 125 mGy.

12. Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln

Octreoscan darf nicht angewendet werden, wenn sichtbare Zeichen einer Veränderung erkennbar sind.

Art der Zubereitung

Markierungsanweisungen

- 1 Durch Zugabe des Inhalts von Durchstechflasche A (Indium(¹¹¹In)-Chlorid) zur Durchstechflasche B (lyophilisiertes Pentetreotid) wird Indium 111In-Pentetreotid gebrauchsfertig für die Injektion. Das Indiumchlorid wird mit Hilfe einer mit der Patientendosis mitgelieferten Sterican-Nadel (0,90 x 70) der Durchstechflasche entnommen.
- 2 Nach der Markierung wird das Präparat 30 Minuten lang inkubiert.
- 3 Anschließend kann mit 2 - 3 mL 0,9 %iger physiologischer Kochsalzlösung verdünnt werden, wenn ein größeres, leichter in einer Spritze zu handhabendes Volumen erwünscht ist.
- 4 Die Lösung muss klar und farblos sein; dies kann hinter einer mit einem Bleiglasfenster versehener Bleiwand geprüft werden. Sollte die Lösung diesen Anforderungen nicht entsprechen, muss sie verworfen werden.
- 5 Eine kleine Probe des verdünnten oder nicht verdünnten Volumens kann für die im nächsten Absatz beschriebene Qualitätsanalyse verwendet werden.
- 6 Die Lösung ist fertig für den Gebrauch. Die Lösung muss innerhalb von 6 Stunden verwendet werden.

Hinweis: Zum Ansetzen darf keine andere als die im Behälter zusammen mit dem lyophilisierten Pentetreotid gelieferte Indium(¹¹¹In)-Chloridlösung verwendet werden.

Nach Rekonstitution und Labeln beträgt der pH Wert der wässrigen Lösung 3.8 – 4.3.

Qualitätskontrolle

Die Analyse der Indium(¹¹¹In)-gebundenen Peptide gegen Indium(¹¹¹In)-gebundene nicht-peptidische Verbindungen kann auf Kieselgel-imprägnierten Glasfaserstreifen erfolgen. Es wird ein sorgfältig getrockneter Streifen von ca. 10 cm Länge und 2,5 cm Breite durch Markierung einer Startlinie bei 2 cm und weiteren Markierungen bei 6 und 9 cm vorbereitet. Es werden 5 bis 10 µl der markierten Lösung an der Startlinie aufgetragen und in frisch zubereiteter, mit HCl auf einen pH-Wert von 5 eingestellter Natriumzitratlösung 0,1M entwickelt. Nach 2 - 3 Min. hat die Front die 9 cm-Markierung erreicht. Der Streifen wird an der 6 cm-Markierung abgeschnitten und die Aktivität der beiden Hälften gemessen. Das nicht-peptidgebundene ¹¹¹In bewegt sich mit der Front.

Anforderung: Das untere Ende des Chromatogramms sollte ≥ 98 % der Aktivität enthalten.