

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SomaKit TOC 40 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 40 microgrammes d'édotrétotide.

Le radionucléide n'est pas inclus dans la trousse.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Trousse pour préparation radiopharmaceutique, contenant :

- Poudre pour solution injectable : le flacon contient une poudre blanche lyophilisée.
- Tampon de réaction : le flacon contient une solution limpide, incolore.

Pour radiomarquage avec une solution de chlorure de gallium (^{68}Ga).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Après radiomarquage avec la solution de chlorure de gallium (^{68}Ga), la solution de gallium (^{68}Ga) édotrétotide obtenue est indiquée pour l'imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) de la surexpression de récepteurs de la somatostatine afin de localiser les tumeurs primitives et leurs métastases chez des patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) bien différenciées confirmées ou suspectées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le médicament doit être administré uniquement par des professionnels de santé disposant des connaissances techniques nécessaires pour l'utilisation et la manipulation d'agents diagnostiques en médecine nucléaire et uniquement dans un établissement de médecine nucléaire agréé.

Posologie

L'activité recommandée pour un adulte de 70 kg est de 100 à 200 MBq, administrés par injection intraveineuse directe lente.

Cette activité doit être ajustée selon les caractéristiques du patient, le type de caméra TEP utilisée et le mode d'acquisition.

Population âgée

Aucune posologie particulière n'est nécessaire pour les patients âgés.

Insuffisance rénale ou hépatique

La sécurité et l'efficacité du gallium (^{68}Ga) édotrétotide n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du gallium (^{68}Ga) édotréotide n'ont pas été établies dans la population pédiatrique, pour laquelle la dose efficace devrait être différente de celle des adultes. Il n'existe pas de recommandations pour l'utilisation de SomaKit TOC chez les patients pédiatriques.

Mode d'administration

SomaKit TOC est réservé à un usage unique par voie intraveineuse.
Ce médicament doit être radiomarqué avant administration au patient.

L'activité du gallium (^{68}Ga) édotréotide doit être mesurée à l'aide d'un activimètre immédiatement avant l'injection.

L'injection du gallium (^{68}Ga) édotréotide doit être effectuée par voie intraveineuse afin d'éviter l'irradiation due à une extravasation locale, ainsi que des artefacts d'imagerie.

Pour les instructions concernant la préparation extemporanée du médicament avant administration, voir les rubriques 6.6 et 12.

Pour la préparation du patient, voir la rubrique 4.4.

Acquisition des images

Le SomaKit TOC est adapté à l'imagerie médicale TEP. L'acquisition des images est effectuée par balayage du corps entier du crâne jusqu'à mi-cuisses. Le moment recommandé pour l'imagerie est de 40 à 90 minutes après l'injection. L'heure de début et la durée de l'acquisition d'images devraient être adaptées selon l'équipement utilisé, le patient et les caractéristiques de la tumeur afin d'obtenir la meilleure qualité d'image possible.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'un des composants du produit radiopharmaceutique marqué.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Possibilité de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques

En cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique, l'administration du médicament 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 une sonde d'intubation trachéale.

Bénéfice individuel/justification des risques

Pour chaque patient, l'exposition aux rayonnements ionisants doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de rayonnement possible compatible avec l'obtention de l'information diagnostique recherchée.

Insuffisance rénale et hépatique

Il convient d'évaluer attentivement le rapport bénéfice-risque chez ces patients, car une exposition accrue aux rayonnements est possible.

Population pédiatrique

Pour les informations concernant l'utilisation dans la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

Préparation du patient

Le patient doit être bien hydraté avant le début de l'examen et uriner aussi souvent que possible au cours des premières heures suivant l'examen afin de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants.

Erreurs d'interprétation des images avec le gallium (^{68}Ga) édotrétotide

Les images TEP avec le gallium (^{68}Ga) édotrétotide reflètent la présence des récepteurs de la somatostatine dans les tissus.

Les organes qui présentent une fixation physiologique élevée du gallium (^{68}Ga) édotrétotide comprennent la rate, les reins, le foie, l'hypophyse, la glande thyroïde et les surrénales. Une fixation élevée du gallium (^{68}Ga) édotrétotide par le processus unciné du pancréas peut également être observée.

Un foyer d'augmentation de la fixation du gallium (^{68}Ga) édotrétotide n'est pas spécifique des TNE-GEP. Les professionnels de santé doivent être conscients que des examens d'imagerie ou histologiques complémentaires et/ou d'autres analyses appropriées peuvent être nécessaires pour établir le diagnostic.

En raison de la fixation physiologique du gallium (^{68}Ga) édotrétotide, une splénose et une rate accessoire intrapancréatique peuvent être détectées de manière fortuite avec une imagerie TEP des récepteurs de la somatostatine. Des cas ont été rapportés dans lesquels une telle fixation a été diagnostiquée à tort comme des tumeurs neuroendocrines, conduisant à une intervention non nécessaire. Les anomalies de la rate (p.ex. splénectomie, splénose et rate accessoire intrapancréatique) doivent donc être prises en compte lors de la rédaction des résultats de la TEP des récepteurs de la somatostatine.

Des résultats positifs nécessitent également d'évaluer la possibilité de présence d'une autre maladie caractérisée par des concentrations localement élevées de récepteurs de la somatostatine. Par exemple, une surexpression des récepteurs de la somatostatine peut aussi être constatée dans les affections pathologiques suivantes : inflammations subaiguës (zones de concentration des lymphocytes, incluant une adénopathie, par exemple à la suite d'une vaccination), affections thyroïdiennes (p.ex. nodule autonome et maladie d'Hashimoto), tumeurs de l'hypophyse, certains cancers du poumon (carcinome à petites cellules), méningiomes, carcinomes mammaires, maladie lymphoproliférative (p.ex. lymphome de Hodgkin et lymphome non-Hodgkinien) et tumeurs provenant de tissus embryologiquement originaires de la crête neurale (p.ex. paragangliomes, carcinomes médullaires de la thyroïde, neuroblastomes, phéochromocytomes).

Dans le cas du syndrome de Cushing, l'exposition à long terme à l'hypercortisolisme endogène peut réguler négativement l'expression des récepteurs de la somatostatine et influencer négativement les résultats d'imagerie TEP avec le gallium (^{68}Ga) édotrétotide. Par conséquent, chez les patients atteints de TNE-GEP avec syndrome de Cushing, une normalisation de l'hypercortisolisme doit être envisagée avant de réaliser la TEP avec le gallium (^{68}Ga) édotrétotide.

Limitations de l'imagerie TEP avec le gallium (^{68}Ga) édotrétotide

Dans les lésions TNE-GEP, une fixation plus intense du gallium (^{68}Ga) édotrétotide que le bruit de fond normal est un résultat cohérent. Cependant, les lésions de TNE-GEP qui n'expriment pas une densité suffisante de récepteurs à la somatostatine ne peuvent pas être visualisées avec le gallium (^{68}Ga) édotrétotide. Les images de TEP avec du gallium (^{68}Ga) édotrétotide doivent être interprétées visuellement et une mesure semi-quantitative de la fixation du gallium (^{68}Ga) édotrétotide ne doit pas être utilisée pour l'interprétation clinique des images.

Les données démontrant l'efficacité du gallium (^{68}Ga) édotréotide dans la prédiction et le suivi de la réponse thérapeutique d'une radiothérapie vectorisée par des analogues radiomarqués de la somatostatine dans les TNE métastatiques histologiquement confirmées sont limitées (voir rubrique 5.1).

Utilisation concomitante d'analogues à la somatostatine

Il est conseillé de réaliser l'imagerie avec le gallium (^{68}Ga) édotréotide le jour ou les jours qui précèdent une administration d'analogues de la somatostatine. Voir rubrique 4.5.

Après la procédure

Les contacts rapprochés avec des nourrissons et des femmes enceintes doivent être limités pendant les 12 premières heures qui suivent l'administration.

Mises en garde particulières

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

À cause de l'acidité de la solution radiomarquée de gallium (^{68}Ga) édotréotide, une extravasation accidentelle peut provoquer une irritation locale. En cas d'extravasation, l'injection doit être arrêtée, le site d'injection doit être changé et la zone affectée doit être irriguée avec une solution de chlorure de sodium.

Les précautions liées aux risques environnementaux se trouvent dans la rubrique 6.6.

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

La somatostatine et ses analogues sont vraisemblablement en compétition pour la liaison aux mêmes récepteurs de la somatostatine. Par conséquent, lorsque les patients sont traités par des analogues de somatostatine, il est préférable de réaliser l'imagerie avec le gallium (^{68}Ga) édotréotide le jour ou les jours qui précèdent l'administration d'un analogue de somatostatine.

Une exposition à long terme à un hypercortisolisme endogène peut réguler négativement l'expression des récepteurs de la somatostatine et influencer les résultats d'imagerie des récepteurs de la somatostatine avec le gallium (^{68}Ga) édotréotide. Chez les patients atteints du syndrome de Cushing, une normalisation de l'hypercortisolisme doit être envisagée avant de réaliser la TEP avec SomaKit TOC.

Des preuves tendraient à démontrer que les corticostéroïdes peuvent induire une régulation à la baisse des récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 (SSTR2). L'administration répétée de doses élevées de glucocorticostéroïdes avant l'administration de gallium (^{68}Ga) édotréotide peut entraîner une expression insuffisante des SSTR2 pour visualiser de façon adéquate les TNE à récepteur positif de la somatostatine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer des produits radiopharmaceutiques chez la femme en âge de procréer, il est important de déterminer si la femme est enceinte ou non. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans l'incertitude quant à une éventuelle grossesse, (absence de règles, règles irrégulières, etc.), d'autres techniques n'utilisant pas les rayonnements ionisants (si elles existent) doivent être envisagées.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également une radioexposition du fœtus. Seuls les examens indispensables doivent donc être réalisés pendant la grossesse, si le bénéfice attendu excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Allaitement

Avant d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme qui allaite, il faut envisager de retarder l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement ou s'assurer, dans le cas contraire, que le produit radiopharmaceutique le plus approprié a été choisi, compte tenu du passage de la radioactivité dans le lait. Si l'administration est considérée comme indispensable, l'allaitement maternel doit être interrompu pendant 12 heures et le lait tiré doit être éliminé.

Les contacts rapprochés avec des nourrissons doivent être limités pendant les 12 premières heures qui suivent l'administration.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'impact sur la fertilité.

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

Le gallium (⁶⁸Ga) édotréotide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'exposition aux rayonnements ionisants peut entraîner le développement de cancers et d'anomalies héréditaires. Comme la dose efficace est de 4,5 mSv lorsque l'activité maximale recommandée de 200 MBq est administrée, la probabilité de survenue de ces événements indésirables est faible.

Les effets indésirables sont divisés en groupes selon les fréquences de la convention MedDRA : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles généraux et anomalies au site d'injection

Fréquence indéterminée : douleur au site d'injection

Description d'effets indésirables sélectionnés

Des cas ont été rapportés dans lesquels la fixation physiologique du gallium (⁶⁸Ga) édotréotide par les tissus spléniques a été diagnostiquée à tort comme une tumeur neuroendocrine, conduisant à une intervention non nécessaire (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surexposition aux rayonnements, la dose absorbée par le patient doit être réduite en favorisant autant que possible l'élimination du radionucléide de l'organisme par une hydratation renforcée et par des mictions fréquentes. Il peut s'avérer utile d'estimer la dose efficace qui en résulte.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique, autres produits radiopharmaceutiques pour détection des tumeurs, Code ATC : V09IX09.

Mécanisme d'action

Le gallium (^{68}Ga) édotrétotide se fixe aux récepteurs de la somatostatine. In vitro, ce produit radiopharmaceutique se lie principalement, avec une forte affinité, aux récepteurs de la somatostatine de type 2 (SSTR2) mais également, dans une moindre mesure, aux récepteurs de la somatostatine de type 5 (SSTR5).

In vivo, la corrélation d'analyse semi-quantitative entre la fixation du gallium (^{68}Ga) édotrétotide sur les tumeurs et la densité des récepteurs de la somatostatine (SSTR) sur échantillons histopathologiques n'a pas été évaluée, ni chez les patients atteints de TNE-GEP, ni dans les organes normaux. Par ailleurs, la fixation *in vivo* du gallium (^{68}Ga) édotrétotide aux structures ou aux récepteurs autres que les récepteurs de la somatostatine n'est pas connue.

Effets pharmacodynamiques

Aux concentrations chimiques et aux activités recommandées pour les examens de diagnostic, la solution de gallium (^{68}Ga) édotrétotide paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique. L'édotrétotide est un analogue de la somatostatine. La somatostatine est un neurotransmetteur du système nerveux central mais aussi une hormone qui se fixe aux cellules d'origine neuroendocrine et inhibe la libération de l'hormone de croissance, de l'insuline, du glucagon et de la gastrine. La variation des concentrations sériques de la gastrine ou du glucagon induite par injection intraveineuse de l'édotrétotide n'a pas été étudiée.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors de la localisation du foyer primitif de TNE-GEP en cas d'augmentation des concentrations du marqueur tumoral biochimique correspondant ou en cas de métastases de TNE avérées, la sensibilité et la spécificité du gallium (^{68}Ga) édotrétotide étaient respectivement de 100 % (4/4) et de 89 % (8/9) dans l'étude de Gabriel et al. en 2007. Dans le sous-groupe de patients atteints de TNE d'origine inconnue, le taux de détection de la tumeur primitive a été de 75 % (3/4) dans l'étude prospective de Frilling et al. en 2010. Dans l'étude rétrospective de Schreiter et al. en 2014, la comparaison intra-individuelle dans un sous-groupe de 20 patients a montré que le gallium (^{68}Ga) édotrétotide permettait de localiser la tumeur primitive chez 9/20 (45 %) patients contre 2/20 (10 %) pour l'indium (^{111}In) pentétrétotide.

L'étude prospective comparative intra-individuelle de Hofmann et al. en 2001 a démontré que le gallium (^{68}Ga) édotrétotide détecte mieux les lésions que l'indium (^{111}In) pentétrétotide. Le taux de détection des lésions observé chez des patients atteints d'une TNE bronchiques (n = 2) ou d'une TNE originaire de l'intestin moyen (n = 6) a été de 100 % (40/40) pour le gallium (^{68}Ga) édotrétotide et de 85 % (34/40) pour l'indium (^{111}In) pentétrétotide. Dans l'étude de Buchmann et al. en 2007 menée sur 27 patients atteints d'une TNE-GEP (59 %) ou d'une TNE d'origine inconnue (30 %), le gallium (^{68}Ga) édotrétotide a permis d'identifier 279 lésions contre 157 lésions avec l'indium (^{111}In) pentétrétotide. Dans l'étude de Van Binnebeek et al. en 2015 menée sur 53 patients atteints d'une TNE métastatique [essentiellement TNE-GEP (n = 39) ou TNE d'origine inconnue (n = 6)], le taux de détection des lésions était de 99,9 % (1 098/1 099) pour le gallium (^{68}Ga) édotrétotide et de 60 % (660/1 099) pour l'indium (^{111}In) pentétrétotide d'après les résultats de l'imagerie de suivi. Dans l'étude de Lee et al. en 2015 menée sur 13 patients atteints de TNE-GEP, un total de 35 lésions a été détecté chez 10 patients par TEP/TDM au gallium (^{68}Ga) édotrétotide ou par tomographie par émission monophotonique (TEMP)/TDM à l'indium (^{111}In) pentétrétotide, tandis qu'aucune lésion n'a été

identifiée chez les 3 autres patients quelle que soit la technique d'imagerie utilisée. Le gallium (^{68}Ga) édotréotide a permis d'identifier 35/35 (100 %) de ces lésions contre 19/35 (54 %) lésions avec l'indium (^{111}In) pentétréotide. Dans l'étude de Kowalski et al. en 2003, menée sur 4 patients atteints de TNE-GEP, le gallium (^{68}Ga) édotréotide a montré un meilleur taux de détection de lésions (100 %) que l'indium (^{111}In) pentétréotide (50 %).

Les données disponibles sont limitées concernant l'efficacité clinique du gallium (^{68}Ga) édotréotide pour la prédiction ou l'évaluation de l'effet de la radiothérapie vectorisée par des analogues radiomarqués de la somatostatine en cas de TNE métastatique, confirmée par histologie. Les résultats de cinq études ont été publiés, dont une étude prospective (Gabriel et al. en 2009) et quatre études rétrospectives (Kroiss et al. en 2013, Ezziddin et al. en 2012, Kratochwil et al. en 2015 et Luboldt et al. en 2010). Dans l'étude de Gabriel et al. en 2009, le gallium (^{68}Ga) édotréotide a été comparé avec la TDM ou l'IRM utilisant les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) pour l'évaluation de la réponse à la radiothérapie vectorisée par des analogues radiomarqués de la somatostatine. La TEP au gallium (^{68}Ga) édotréotide et la TDM ont montré des résultats concordants chez 32 (70 %) patients et des résultats discordants chez 14 (30 %) patients, dont 9 présentaient une progression et 5 une rémission de la maladie.

L'étude rétrospective de Kroiss et al. en 2013 menée sur 249 patients atteints d'une TNE a montré que la radiothérapie vectorisée n'influait pas significativement le niveau de fixation semi-quantitatif du gallium (^{68}Ga) édotréotide, sauf dans le cas des métastases hépatiques, mais la preuve histologique n'était pas disponible dans cette étude. Dans les trois études restantes, un nombre limité de patients a été inclus (de 20 à 28 patients atteints de TNE-GEP ou de TNE d'origine inconnue). Ces études ont démontré qu'il existe une corrélation entre la valeur semi-quantitative de fixation du gallium (^{68}Ga) édotréotide mesurée sur la TEP réalisée avant la radiothérapie vectorisée et la dose de radiation absorbée par la tumeur lors du premier cycle de traitement. La valeur semi-quantitative de fixation du gallium (^{68}Ga) édotréotide diffère entre les lésions classées comme répondeuses ou non répondeuses après trois cycles de radiothérapie vectorisée et contribue au diagnostic différentiel entre les métastases hépatiques et le tissu hépatique normal.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après injection intraveineuse, le gallium (^{68}Ga) édotréotide est rapidement éliminé du sang suite à la décroissance bi-exponentielle de l'activité avec des demi-vies de $2,0 \pm 0,3$ min et de 48 ± 7 min respectivement.

Fixation aux organes

L'organe présentant la fixation physiologique la plus élevée du gallium (^{68}Ga) édotréotide est la rate, suivie par les reins. La fixation dans le foie, l'hypophyse, la thyroïde et les glandes surrénales est plus faible. Une fixation physiologique élevée du gallium (^{68}Ga) édotréotide par le processus unciné du pancréas peut également être observée. L'accumulation de gallium (^{68}Ga) édotréotide dans tous les organes atteint un plateau environ 50 minutes après administration intraveineuse.

Dans les tissus sains chez l'Homme adulte, il a été montré que la fixation aux organes était indépendante de l'âge et également en grande partie indépendante du sexe (excepté pour la thyroïde et la tête de pancréas).

Élimination

Aucun métabolite radioactif n'a été détecté dans le sérum pendant les 4 heures qui suivent l'injection intraveineuse du gallium (^{68}Ga) édotréotide.

Environ 16 % de l'activité du gallium (^{68}Ga) édotréotide est éliminée de l'organisme par l'urine dans les 2 à 4 heures. Le peptide est excrété via les reins sous forme de composé intact.

Demi-vie

Étant donné que la vitesse d'élimination est considérablement inférieure à la demi-vie physique du gallium (^{68}Ga) (68 min), la demi-vie biologique aura peu d'impact sur la demi-vie efficace du médicament, qui devrait être légèrement inférieure à 68 minutes.

Insuffisance rénale et hépatique

La pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'a pas été déterminée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour le gallium (^{68}Ga) édotréotide chez l'Homme.

L'évaluation de la tolérance locale a montré, chez certains animaux, des signes d'inflammation légers à modérés dans la région périvasculaire qui peuvent être attribués au pH acide de la solution.

Aucune étude sur la fertilité, la mutagénicité ou la carcinogénicité à long terme n'a été effectuée.

Concernant le nouvel excipient (1,10-phénantroline), aucun signe de toxicité n'a été observé au cours de l'étude de toxicité réalisée avec la formulation de SomaKit TOC contenant la 1,10-phénantroline, administrée à une dose 400 fois supérieure à la dose humaine.

Des études de génotoxicité sur la 1,10-phénantroline disponibles dans la littérature montrent des résultats négatifs pour le test de mutation bactérienne (test de Ames), tandis que lors d'un test de lymphome chez la souris, un signe de génotoxicité potentielle a été observé à des concentrations 750 fois supérieures à la concentration sanguine maximale de 1,10-phénantroline pouvant être atteinte chez les patients. Cependant, même en utilisant comme référence les limites pour les impuretés génotoxiques et carcinogènes, le risque lié aux traces de 1,10-phénantroline présentes dans la formulation SomaKit TOC est considéré comme négligeable à la dose administrée chez les patients : l'exposition à la 1,10-phénantroline (5 $\mu\text{g}/\text{dose}$) est 24 fois plus faible que la dose journalière admissible pour une impureté génotoxique (120 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pour les expositions <1 mois).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

1,10-phénantroline
Acide gentisique
Mannitol (E421)

Tampon

Acide formique
Hydroxyde de sodium (E524)
Eau pour injection

Après radiomarquage, la solution obtenue contient également comme excipient l'acide chlorhydrique provenant de l'éluat du générateur.

6.2 Incompatibilités

Le radiomarquage de molécules porteuses avec le chlorure de gallium (^{68}Ga) est très sensible à la présence d'impuretés métalliques sous forme de traces. Seules les seringues et aiguilles capables de minimiser les concentrations d'impuretés métalliques à l'état de traces (par exemple, aiguilles non-métalliques ou recouvertes de silicone) doivent être utilisées.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 12.

6.3 Durée de conservation

Kit conditionné pour la vente

2 ans.

Après radiomarquage

4 heures.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C après radiomarquage.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

À conserver dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après radiomarquage, voir la rubrique 6.3.

La conservation des médicaments radiopharmaceutiques doit s'effectuer conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur et équipement spécial pour l'utilisation

Chaque emballage contient :

- Un flacon de poudre pour solution injectable : flacon de 10 ml en verre de Type I fermé par un capuchon en caoutchouc de bromobutyle et scellé par une capsule amovible. Chaque flacon contient 40 microgrammes d'édotrétotide.
- Un flacon de tampon de réaction : flacon de 10 ml en polymère d'oléfine cyclique fermé par un capuchon en teflon et scellé par une capsule amovible. Chaque flacon contient 1 ml de tampon de réaction.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générale

Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans un service agréé. Leur réception, conservation, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et autorisations appropriées des autorités compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Les précautions appropriées d'asepsie doivent être prises.

Les contenus des flacons sont destinés uniquement à la préparation de la solution injectable de gallium (^{68}Ga) édotrétotide et ne doivent pas être administrés directement au patient sans avoir effectué d'abord la procédure de préparation.

Chaque flacon de 40 microgrammes contient un surplus de médicament. Cependant, il est recommandé de préparer le flacon comme indiqué et de l'utiliser pour l'administration d'une dose unique au patient, selon l'activité à injecter ; tout matériau résiduel doit être jeté après radiomarquage et utilisation.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant le radiomarquage du médicament avant administration, voir la rubrique 12.

Si à un moment quelconque lors de la préparation de ce médicament, l'intégrité du flacon est compromise, le produit ne doit pas être utilisé.

Les procédures d'administration doivent être effectuées de manière à limiter le risque de contamination du médicament et d'irradiation des opérateurs. Un blindage adéquat est obligatoire.

Avant le radiomarquage, le contenu de la trousse n'est pas radioactif. Cependant, après ajout de la solution de chlorure de gallium (^{68}Ga), les mesures de protection appropriées de la préparation finale doivent être maintenues.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par l'urine, les vomissements, le sang etc. Des mesures de protection contre les rayonnements doivent donc être prises, conformément aux réglementations nationales.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1141/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 08/12/2016
Date du dernier renouvellement : 12/11/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11. DOSIMÉTRIE

Le gallium 68 décroît avec une demi-vie de 68 min pour donner du zinc-68 stable, 89 % par émission de positon d'une énergie moyenne de 836 keV suivie par des rayonnements photoniques de 511 keV (178 %), 10 % par capture d'électrons orbitaux (rayons X ou émissions Auger) et 3 % par 13 transitions gamma de 5 niveaux d'excitation.

La dosimétrie du gallium (^{68}Ga) édotréotide a été calculée par Sandstrom et al. (2013), à l'aide du logiciel OLINDA/EXM 1.1 (Tableau 1).

Tableau 1 : Dosimétrie du gallium (^{68}Ga) édotréotide

Dose absorbée dans des organes sélectionnés	mGy/MBq
Organes	Moyenne
Surrénales	0,077
Cerveau	0,010
Seins	0,010
Paroi de la vésicule biliaire	0,015
Paroi du gros intestin inférieur	0,015
Intestin grêle	0,023
Paroi de l'estomac	0,013
Paroi gros intestin supérieur	0,020
Paroi du cœur	0,020
Reins	0,082
Foie	0,041
Poumons	0,007
Muscle	0,012
Ovaires	0,015
Pancréas	0,015
Moelle rouge osseuse	0,016
Cellules ostéogéniques	0,021
Peau	0,010
Rate	0,108
Testicules	0,011
Thymus	0,011
Thyroïde	0,011
Paroi de la vésicule urinaire	0,119
Utérus	0,015
Organisme entier	0,014
Dose efficace mSv/MBq	0,021

La dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 200 MBq chez un adulte pesant 70 kg est d'environ 4,2 mSv.

Pour une activité administrée de 200 MBq, la dose de rayonnement délivrée aux organes critiques, c'est-à-dire la paroi de la vésicule urinaire, la rate, les reins et les surrénales, est d'environ 24, 22, 16 et 15 mGy, respectivement.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Normes de radioprotection – manipulation du médicament

Utiliser des gants imperméables, une protection efficace contre les rayonnements, et des mesures de sécurité appropriées lors de la manipulation de SomaKit TOC afin d'éviter toute exposition inutile du patient, des travailleurs, du personnel clinique, et de toute autre personne aux rayonnements.

Les produits radiopharmaceutiques ne peuvent être utilisés que par des professionnels de santé qualifiés ayant suivi une formation spécifique et sachant utiliser et manipuler des radionucléides en toute sécurité et dont l'expérience et la formation ont été approuvées par les autorités gouvernementales compétentes pour la délivrance d'autorisations à utiliser des radionucléides, ou sous le contrôle de tels professionnels de santé.

La solution de gallium (^{68}Ga) édotrétotide doit être préparée en respectant les normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique, plus particulièrement en ce qui concerne les procédures aseptiques. Si, à un moment quelconque lors de la préparation de ce médicament, l'intégrité du flacon est compromise, le médicament ne doit pas être utilisé.

Afin de mesurer précisément le volume adéquat de tampon de réaction à ajouter au cours de la préparation, il faut utiliser une seringue en plastique de 1 ml à faible espace mort. Il ne faut pas utiliser de seringues en verre.

Pour l'administration, la solution doit être prélevée à travers le bouchon à l'aide d'une seringue unidose équipée de la protection appropriée et d'une aiguille jetable stérile ou à l'aide d'un système d'application automatisé autorisé.

Méthode de préparation

SomaKit TOC est fourni sous forme de trousse contenant deux flacons. Il est prévu pour être radiomarqué par une solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) conforme à la monographie 2464 *Solution de chlorure de gallium (^{68}Ga) pour radiomarquage* de la Ph.Eur., qui est stérile et qui a été testée pour sa compatibilité avec SomaKit TOC. Seuls les générateurs préalablement autorisés comme médicaments en UE doivent être utilisés. Consulter le Résumé des caractéristiques du produit du générateur spécifique pour plus d'informations.

Le générateur autorisé qui suit a montré une compatibilité avec SomaKit TOC :

- GalliaPharm, 0,74 – 1,85 GBq, générateur de radionucléides (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH).
- Galli Ad, 0.74 – 1.85 GBq, générateur de radionucléides (IRE-Elit).

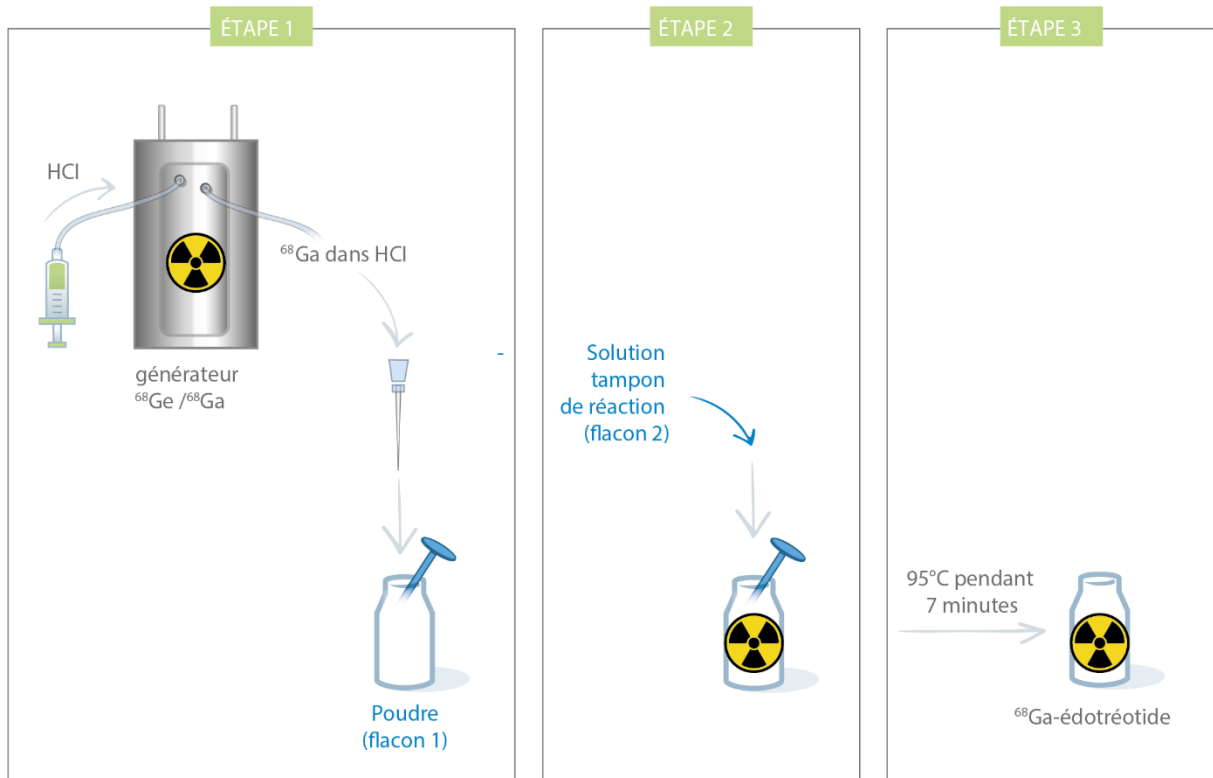
La solution de gallium (^{68}Ga) édotréotide pour injection intraveineuse doit être préparée en conditions aseptiques, selon la réglementation locale et en suivant les instructions suivantes :

Reconstitution avec le générateur GalliaPharm :

- a. Pour une préparation plus aisée du SomaKit TOC radiomarqué, la plaque chauffante doit être placée si possible juste derrière le générateur.
- b. Fixer la température du bain sec blindé à 95°C , celui-ci doit avoir des trous de 25 mm de diamètre. En utilisant un thermomètre, s'assurer que la température atteigne le niveau fixé et se stabilise avant de commencer la procédure de reconstitution.
- c. Enlever la capsule du flacon de poudre (flacon 1) et nettoyer le dessus du bouchon du flacon au moyen d'un antiseptique approprié pour désinfecter la surface, puis laisser sécher le bouchon.
- d. Percer le septum du flacon 1 (poudre pour solution pour injection) avec un filtre d'aération stérile de $0,2\ \mu\text{m}$ afin de maintenir une pression atmosphérique à l'intérieur du flacon durant la procédure de radiomarquage. L'aiguille du filtre d'aération stérile de $0,2\ \mu\text{m}$ ne doit à aucun moment entrer en contact avec l'éluat afin d'éviter toute contamination métallique.
- e. Enlever la capsule du flacon 2 (tampon de réaction) et nettoyer le dessus du bouchon du flacon au moyen d'un antiseptique approprié pour désinfecter la surface, puis laisser sécher le bouchon. Prélever soigneusement 0,5 ml de tampon de réaction avec une seringue stérile de 1 ml à espace mort faible, et garder le tampon de réaction dans la seringue pour l'étape « i ».
- f. Connecter le raccord Luer mâle de la sortie du générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ à une aiguille stérile (recouverte de silicone ou d'un autre matériau approprié capable de réduire les traces d'impuretés métalliques).
- g. Connecter le flacon 1 à la sortie du générateur en poussant l'aiguille d'éluat à travers le septum en caoutchouc. Gardez l'aiguille d'éluat sous l'aiguille du filtre d'aération stérile de $0,2\ \mu\text{m}$. S'assurer que les aiguilles n'entrent pas en contact les unes avec les autres et ne plongent dans l'éluat à aucun moment.
- h. Éluer le générateur directement dans le flacon 1 (via l'aiguille) selon les instructions d'utilisation du fabricant du générateur, afin de reconstituer la poudre avec l'éluat. L'éluat peut être effectuée soit manuellement soit au moyen d'une pompe.
- i. À la fin de l'éluat, déconnecter le générateur du flacon 1 en retirant l'aiguille du septum en caoutchouc et ajouter immédiatement le tampon de réaction préalablement dosé dans la seringue stérile de 1 ml. Retirer la seringue et le filtre d'aération stérile de $0,2\ \mu\text{m}$ et placer le flacon dans la cavité du bain sec à 95°C , à l'aide de pinces. Laisser le flacon à 95°C pendant au minimum 7 minutes (ne pas dépasser 10 minutes de chauffage) sans agitation ni mélange.
- j. Après 7 minutes, retirer le flacon du bain sec, le placer dans un conteneur blindé en plomb convenablement étiqueté et le laisser refroidir à température ambiante pendant environ 10 minutes.
- k. Mesurer la radioactivité du flacon à l'aide d'un système d'étalonnage de radioactivité adapté et enregistrer le résultat. Inscrire la valeur d'activité, la date et l'heure d'étalonnage, le numéro de lot et le délai d'expiration sur l'étiquette de blindage incluse dans l'emballage, qui doit être appliquée sur le conteneur blindé en plomb après radiomarquage.
- l. Effectuer un contrôle de qualité selon les méthodes recommandées afin de vérifier la conformité aux spécifications (voir rubrique « Contrôle de qualité »).
- m. La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions limpides, sans particules visibles doivent être utilisées. L'inspection visuelle doit être effectuée derrière un écran blindé pour des raisons de radioprotection.
- n. Conserver le flacon contenant la solution de gallium (^{68}Ga) édotréotide à une température ne dépassant pas 25°C jusqu'à utilisation. Au moment de l'administration, le médicament doit être prélevé de manière aseptique et les normes de radioprotection doivent être respectées. La dose du patient doit être mesurée en utilisant un système d'étalonnage de radioactivité approprié immédiatement avant l'administration au patient. Les données d'administration du médicament doivent également être enregistrées.

Une représentation schématique de la procédure est illustrée à la Figure 1.

Figure 1 : Procédure de radiomarquage lors de l'utilisation du générateur Gallia Pharma

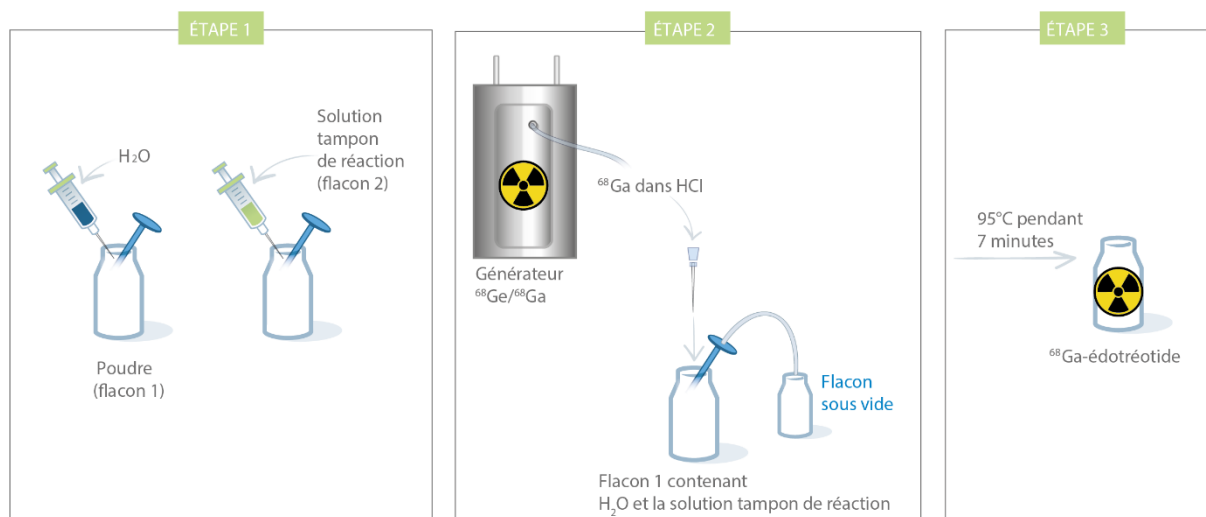


Reconstitution avec le générateur Galli Ad :

- a. Si possible, pour plus de commodité dans la préparation du SomaKit TOC radiomarqué, la plate-forme de chauffage doit être placée juste à côté du générateur.
- b. Régler la température du bain sec blindé à 95°C, celui-ci doit avoir des trous de 25 mm de diamètre. En utilisant un thermomètre, s'assurer que la température atteigne le niveau fixé et se stabilise avant de commencer la procédure de reconstitution.
- c. Retirer la capsule du flacon de poudre (flacon 1) et tamponner le dessus du bouchon du flacon avec un antiseptique approprié pour désinfecter la surface, puis laisser sécher le bouchon.
- d. Percer le septum du flacon 1 (poudre pour solution pour injection) avec un filtre de ventilation stérile de 0,2 µm afin de maintenir la pression atmosphérique dans le flacon pendant le processus de radiomarquage. L'aiguille du filtre d'aération stérile de 0,2 µm ne doit entrer en contact à aucun moment avec l'éluat afin d'éviter toute contamination métallique.
- e. Enlever la capsule du flacon 2 (tampon de réaction) et tamponner le dessus du bouchon du flacon avec un antiseptique approprié pour désinfecter la surface, puis laisser sécher le bouchon. Prélever soigneusement 100 µl à l'aide d'une seringue stérile de 1 ml à faible volume mort. Conserver le tampon de réaction dans la seringue pour l'étape « g ».
- f. A l'aide d'une seringue stérile de 5 ml et une aiguille stérile (enduite de silicone ou d'un autre matériau approprié pour réduire la trace d'impuretés métalliques) retirer soigneusement 4 ml d'eau pour préparations injectables et reconstituer la poudre dans le flacon 1.
- g. Ajouter le tampon de réaction précédemment prélevé dans la seringue stérile de 1 ml.
- h. Connecter le luer mâle de la ligne de sortie du générateur $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ avec une aiguille stérile (enduite de silicone ou d'un autre matériau approprié capable de réduire la trace d'impuretés métalliques).
- i. Connectez le flacon 1 à la ligne de sortie du générateur en perçant avec l'aiguille d'éluat à travers le septum en caoutchouc du flacon. Gardez l'aiguille d'éluat sous l'aiguille du filtre d'aération stérile de 0,2 µm. S'assurer que les aiguilles n'entrent pas en contact les unes avec les autres et ne plongent dans l'éluat à aucun moment. Tourner le bouton de 90° en position de chargement puis attendre 10 secondes avant de remettre le bouton en position initiale, selon les instructions du générateur.
- j. Connecter le flacon 1 à un flacon sous vide ou à une pompe via le filtre à événement stérile de 0,2 µm pour démarrer l'éluat. Eluer le générateur directement dans le flacon 1 (à travers l'aiguille).
- k. A la fin de l'éluat, retirer d'abord l'aiguille du flacon à vide afin de mettre le flacon 1 à pression atmosphérique. Puis déconnecter le flacon 1 du générateur en retirant l'aiguille du septum en caoutchouc. Enfin, retirer le filtre à événement stérile de 0,2 µm et placer le flacon dans le trou du bain sec à 95°C à l'aide de pinces. Laisser le flacon à 95°C pendant au moins 7 minutes (ne pas dépasser 10 minutes de chauffage) sans agitation.
- l. Après 7 minutes, retirer le flacon du bain sec, le placer dans un blindage en plomb correctement étiqueté et le laisser refroidir à température ambiante pendant environ 10 minutes.
- m. Doser la radioactivité du flacon en utilisant un système d'étalonnage de radioactivité approprié et enregistrer le résultat. Indiquer la valeur de l'activité, la durée d'étalonnage, le numéro de lot et le temps d'expiration sur l'étiquette de protection incluse dans l'emballage à appliquer sur le récipient de protection en plomb après le radiomarquage.
- n. Effectuer le contrôle de qualité selon les méthodes recommandées afin de vérifier la conformité aux spécifications (voir la section « Contrôle qualité »).
- o. La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules des solutions claires, exemptes de particules visibles doivent être utilisées. L'inspection visuelle doit être effectuée sous un écran blindé à des fins de radioprotection.
- p. Conserver le flacon contenant la solution de gallium (^{68}Ga) édrotrotide à une température inférieure à 25°C jusqu'à utilisation. Au moment de l'administration, le médicament doit être prélevé de manière aseptique et les normes de radioprotection doivent être respectées. La dose du patient doit être mesurée en utilisant un système d'étalonnage de radioactivité approprié immédiatement avant l'administration au patient. Les données d'administration du médicament doivent également être enregistrées.

Une représentation schématique de la procédure de radiomarquage est montrée à la figure 2.

Figure 2 : Procédure de radiomarquage lors de l'utilisation du générateur Galli Ad



La solution d'édotrétotide de gallium (⁶⁸Ga) est stable jusqu'à 4 heures après la préparation. Par conséquent, la solution radiomarquée peut être utilisée dans les 4 heures suivant la préparation en fonction de la radioactivité requise pour l'administration.

Les déchets radioactifs doivent être éliminés conformément aux réglementations nationales en vigueur.

Après le radiomarquage avec le bon volume de tampon de réaction et l'éluat du générateur, toute dilution supplémentaire avec un diluant est interdite.

Contrôle de qualité

Tableau 2 : Spécifications du gallium (⁶⁸Ga) édotrétotide

Test	Critères d'acceptation	Méthode
Aspect	Solutions limpides, sans particules visibles	Inspection visuelle
pH	3,2 – 3,8	Bandelettes indicatrices de pH
Efficacité de radiomarquage espèces colloïdales de gallium-68	≤ 3 %	Chromatographie couche mince (ITLC1, voir détails ci-dessous)
Efficacité de radiomarquage % de gallium-68 libre	≤ 2 %	Chromatographie couche mince (ITLC2, voir détails ci-dessous)

Les contrôles de qualité doivent être effectués derrière un écran blindé pour des raisons de radioprotection.

Méthode recommandée pour la détermination de l'efficacité de radiomarquage du gallium (^{68}Ga) édotréotide :

ITLC1 :

Matériel

- Papier en fibres de verre ITLC (p.ex. Agilent ITLC SGI001) prédécoupé en bandelettes de 1 cm x 12 cm
- Phase mobile : Solution d'acétate d'ammonium à 77 g/L dans un mélange eau/méthanol 50:50 V/V
- Cuve de développement
- Scanner radiométrique ITLC

Analyse d'échantillon

- a. La cuve de développement TLC est préparée en versant de la phase mobile jusqu'à une hauteur de 3 à 4 mm. Couvrir la cuve et laisser équilibrer.
- b. Appliquer une goutte de gallium (^{68}Ga) édotréotide sur une ligne tracée au crayon à 1 cm du bas de la bandelette ITLC.
- c. Placer la bandelette ITLC dans une cuve de développement et la laisser développer jusqu'à une distance de 9 cm du point d'application.
- d. Lire la bandelette ITLC avec un scanner radiométrique ITLC
- e. Les spécifications du facteur de rétention (R_f) sont les suivantes :
Gallium (^{68}Ga) non complexé = 0 à 0,1
Gallium (^{68}Ga) édotréotide = 0,8 à 1

L'efficacité de radiomarquage est calculée par intégration du pic au $R_f = 0$ à 0,1, qui doit être $\leq 3\%$.

ITLC2 :

Matériel

- Papier en fibres de verre ITLC (p.ex. Agilent ITLC SGI001) prédécoupé en bandelettes de 1 cm x 12 cm
- Phase mobile : citrate de sodium 0,1 mol/L (pH 5) dans l'eau
- Cuve de développement
- Scanner radiométrique ITLC

Analyse d'échantillon

- a. La cuve de développement TLC est préparée en versant de la phase mobile jusqu'à une hauteur de 3 à 4 mm. Couvrir la cuve et laisser équilibrer.
- b. Appliquer une goutte de gallium (^{68}Ga) édotréotide sur une ligne tracée au crayon à 1 cm du bas de la bandelette ITLC.
- c. Placer la bandelette ITLC dans une cuve de développement et la laisser développer jusqu'à une distance de 9 cm du point d'application.
- d. Lire la bandelette ITLC avec un scanner radiométrique ITLC
Les spécifications du facteur de rétention (R_f) sont les suivantes :
Gallium (^{68}Ga) édotréotide = 0,1 à 0,2
Gallium-68 libre = 0,9 à 1

L'efficacité de radiomarquage est calculée par intégration du pic au $R_f = 0,9$ à 1,0, qui doit être $\leq 2\%$.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SomaKit TOC 40 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique
édotrétotide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon de poudre contient 40 microgrammes d'édotrétotide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Poudre : 1,10-phénantroline, acide gentisique, mannitol (E421)

Tampon : acide formique, hydroxyde de sodium (E524), eau pour injection

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Trousse pour préparation radiopharmaceutique

Chaque boîte contient :

- 1 flacon de poudre pour solution pour injection
- 1 flacon de tampon de réaction

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour radiomarquage avec le tampon de réaction et une solution de gallium-68 (^{68}Ga) dans l'HCl produite par un générateur germanium (^{68}Ge)/gallium (^{68}Ga).

Lire la notice avant utilisation.

Utilisation intraveineuse après radiomarquage.

Pour usage unique seulement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Médicament radioactif après radiomarquage.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 4 heures après radiomarquage.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C après radiomarquage.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Les déchets radioactifs doivent être éliminés conformément aux réglementations locales correspondantes.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/ 1/16/1141/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SomaKit TOC 40 microgrammes poudre pour solution injectable
édotrétotide
Utilisation IV après radiomarquage

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

40 microgrammes

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON DE TAMPON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SomaKit TOC
Tampon de réaction

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DE BLINDAGE À COLLER APRÈS RADIOMARQUAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SomaKit TOC 40 microgrammes solution pour injection
Gallium (⁶⁸Ga) édotréotide
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

À utiliser dans les 4 heures après radiomarquage.

EXP: _____ Heure/Date

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Activité totale : _____ MBq
Volume total : _____ mL
Étalonnage : _____ Heure/Date

6. AUTRE

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



B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

SomaKit TOC 40 microgrammes, trousse pour préparation radiopharmaceutique édotrétotide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera votre procédure.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SomaKit TOC et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de vous faire injecter SomaKit TOC
3. Comment est utilisé SomaKit TOC
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment est conservé SomaKit TOC
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SomaKit TOC et dans quel cas est-il utilisé

Ce médicament est un radiopharmaceutique à usage diagnostique uniquement. Il contient la substance active édotrétotide. Avant de pouvoir être utilisée, la poudre contenue dans le flacon est mélangée avec une substance radioactive appelée chlorure de gallium (^{68}Ga) pour former du gallium (^{68}Ga) édotrétotide (cette procédure est appelée radiomarquage).

Le gallium (^{68}Ga) édotrétotide contient une petite quantité de radioactivité. Après injection dans une veine, il permet aux médecins de visualiser certaines parties du corps au cours d'une procédure d'imagerie médicale appelée tomographie par émission de positons (TEP). Cette procédure médicale recueille des images de vos organes pour aider à localiser les tissus anormaux ou tumeurs, ce qui fournit des informations précieuses sur votre maladie.

L'utilisation de SomaKit TOC implique l'exposition à de faibles quantités de radioactivité. Votre médecin et le médecin spécialiste en médecine nucléaire ont estimé que le bénéfice clinique de cet examen avec le produit radiopharmaceutique est supérieur au risque lié aux rayonnements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de vous faire injecter SomaKit TOC

SomaKit TOC ne doit pas être utilisé

- si vous êtes allergique à l'éidotréotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant que SomaKit TOC vous soit administré :

- si vous avez ressenti un quelconque signe de réaction allergique (énumérés dans la rubrique 4) après l'administration de SomaKit TOC ;
- si vous avez des maladies du foie ou des reins (maladie hépatique ou rénale) ;
- si vous avez moins de 18 ans ;
- si vous présentez des signes de déshydratation avant ou après l'examen ;
- si vous présentez d'autres affections médicales, comme un niveau élevé de cortisol dans l'organisme (syndrome de Cushing), de l'inflammation, une maladie de la thyroïde, un autre type de tumeur (de l'hypophyse, des poumons, du cerveau, du système immunitaire, de la thyroïde, des glandes surrénales ou autres) ou une maladie de la rate (y compris un traumatisme ancien ou une opération de la rate). De telles affections peuvent être visibles et affecter l'interprétation des images. Votre médecin peut donc effectuer des examens d'imagerie et des tests supplémentaires pour confirmer les résultats de l'imagerie avec le gallium (⁶⁸Ga) éidotréotide ;
- si vous avez été vacciné récemment. Un gonflement au niveau des ganglions lymphatiques, dû à la vaccination, peut devenir visible à l'imagerie avec le gallium (⁶⁸Ga) éidotréotide ;
- si vous avez pris d'autres médicaments, comme des analogues de somatostatine et des corticostéroïdes, qui peuvent interagir avec SomaKit TOC ;
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte ;
- si vous allaitez.

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera si vous devez prendre d'autres précautions particulières avant ou après l'utilisation de SomaKit TOC.

Avant l'administration de SomaKit TOC

Vous devez boire beaucoup d'eau avant le début de l'examen pour vous permettre d'uriner aussi souvent que possible pendant les premières heures après la procédure pour garantir que SomaKit TOC est éliminé de votre organisme aussi rapidement que possible.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans parce que sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients.

Autres médicaments et SomaKit TOC

Informez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, notamment des analogues de somatostatine ou des glucocorticoïdes (aussi appelés corticoïdes), car ils peuvent interférer avec l'interprétation des images. Si vous prenez des analogues de somatostatine, il vous sera peut-être demandé d'arrêter votre traitement pour une courte période de temps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire avant de prendre ce médicament.

Informez le médecin spécialiste en médecine nucléaire avant l'administration de SomaKit TOC s'il est possible que vous soyez enceinte, si vous n'avez pas eu vos règles ou si vous allaitez.

En cas de doute, il est important de consulter votre médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervisera l'examen.

Il n'y a pas d'information concernant la sécurité et l'efficacité de l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Seuls les examens indispensables doivent donc être réalisés pendant la grossesse, si le bénéfice attendu excède largement le risque encouru par la mère et le fœtus.

Si vous allaitez, le médecin spécialiste en médecine nucléaire peut soit retarder la procédure médicale jusqu'à ce que vous n'allaitiez plus, soit vous demander d'arrêter d'allaiter et d'éliminer le lait produit jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de radioactivité dans votre corps (12 heures après l'administration de SomaKit TOC).

Demandez à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire quand vous pourrez reprendre l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est considéré comme improbable que SomaKit TOC ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

SomaKit TOC contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment est utilisé SomaKit TOC

Il existe des réglementations strictes concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination des médicaments radiopharmaceutiques. SomaKit TOC ne doit être utilisé que dans des zones spécialement contrôlées. Ce médicament ne sera manipulé et ne vous sera administré que par des personnes formées pour l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes prendront un soin particulier à l'utiliser en toute sécurité et vous tiendront informé de leurs actions.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise l'examen décidera de la quantité de SomaKit TOC à utiliser dans votre cas. Ce sera la quantité minimale nécessaire à l'acquisition d'images permettant d'obtenir les informations souhaitées.

La quantité à administrer habituellement recommandée chez l'adulte est comprise entre 100 et 200 MBq (mégabecquerel, unité utilisée pour exprimer la radioactivité).

Administration de SomaKit TOC et conduite de l'examen

Après radiomarquage, SomaKit TOC est administré par injection intraveineuse.

Une seule injection est suffisante pour réaliser l'examen dont votre médecin a besoin.

Après injection, une boisson vous sera offerte et il vous sera demandé d'uriner immédiatement avant l'examen.

Durée de l'examen

Votre médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de la durée habituelle de l'examen.

Après l'administration de SomaKit TOC, vous devrez :

- éviter tout contact rapproché avec des jeunes enfants et des femmes enceintes pendant 12 heures après l'injection
- uriner fréquemment afin d'éliminer le médicament de votre organisme.

Le médecin spécialiste en médecine nucléaire vous informera de toute précaution particulière que vous devrez prendre après l'administration de ce médicament. Contactez votre médecin spécialiste en médecine nucléaire si vous avez des questions.

Si vous avez reçu plus de SomaKit TOC que vous n'auriez dû

Un surdosage est improbable puisque vous recevrez une dose unique contrôlée avec précision par le médecin supervisant l'examen. Toutefois, en cas de surdosage, vous recevrez le traitement approprié. Boire et vider votre vessie fréquemment permettra d'éliminer la substance radioactive de votre organisme plus rapidement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de SomaKit TOC, demandez plus d'informations au médecin spécialiste en médecine nucléaire qui supervise votre examen.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été rapporté, un risque potentiel de réactions allergiques (hypersensibilité) existe avec SomaKit TOC. Les symptômes peuvent inclure : bouffées de chaleur, rougeur de la peau, gonflement, démangeaisons, nausées et difficulté de respiration. En cas de réaction allergique, le personnel médical vous administrera le traitement approprié.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Picotements près du site d'injection

La rate est un organe localisé dans l'abdomen (ventre). Certaines personnes sont nées avec une rate supplémentaire (une rate accessoire). Les tissus de la rate supplémentaire peuvent également être retrouvés dans l'abdomen à la suite d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme de la rate (on parle alors de splénose). Le gallium (⁶⁸Ga) édotréotide peut rendre une rate accessoire ou une splénose visible à l'imagerie médicale. Des cas ont été rapportés pour lesquels cela avait été diagnostiqué à tort comme une tumeur. Votre médecin peut donc effectuer des examens d'imagerie et des tests supplémentaires pour confirmer les résultats de l'imagerie avec le gallium (⁶⁸Ga) édotréotide (voir rubrique 2).

Ce médicament radiopharmaceutique délivre de faibles quantités de rayonnements ionisants, associées au risque très faible d'induction de cancer et de survenue d'anomalies congénitales.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin spécialiste en médecine nucléaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit à [l'Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment est conservé SomaKit TOC

Vous n'aurez pas à conserver ce médicament. Ce médicament est conservé sous la responsabilité du spécialiste dans des locaux appropriés. La conservation des médicaments radiopharmaceutiques s'effectue conformément à la réglementation nationale relative aux substances radioactives.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

SomaKit TOC ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

À conserver dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière.

Après radiomarquage, SomaKit TOC doit être utilisé dans les 4 heures. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C après radiomarquage.

SomaKit TOC ne doit pas être utilisé en cas de signes visibles de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Attendez que le niveau de radioactivité diminue suffisamment avant de jeter les médicaments radioactifs. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient SomaKit TOC ?

- La substance active est l'édotréotide. Chaque flacon de poudre pour solution pour injection contient 40 microgrammes d'édotréotide.
- Les autres composants sont : 1,10-phénotroline, acide gentisique, mannitol, acide formique, hydroxyde de sodium, eau pour injection.

Après radiomarquage, la solution obtenue contient également de l'acide chlorhydrique.

Comment se présente SomaKit TOC et contenu de l'emballage extérieur

SomaKit TOC est une trousse pour préparation radiopharmaceutique contenant :

- Un flacon en verre avec une capsule amovible noire contenant une poudre blanche.
- Un flacon en polymère d'oléfine cyclique avec une capsule amovible jaune contenant une solution incolore limpide.

La substance radioactive ne fait pas partie de la trousse et doit être ajoutée pendant l'étape de préparation avant l'injection.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
France

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

I.D.B. Holland B.V.
Nederland/Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

България

Advanced Accelerator Applications
Франция
Тел: +33 4 50 99 30 70

Luxembourg/Luxemburg

I.D.B. Holland B.V.
Pays-Bas/Niederlande
Tél/Tel: +31 13 5079 558

Česká republika

M.G.P. spol. s r.o.
Tel: +420 602 303 094

Magyarország

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

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Deutschland

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

España

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

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 4 50 99 30 70

Hrvatska

Advanced Accelerator Applications
Francuska
Tel. +33 4 50 99 30 70

Ireland

Advanced Accelerator Applications
France
Tel: +44 207 25 85 200

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: +39 0215 561211

Κύπρος

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 22920 63900

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Malta

Advanced Accelerator Applications
Franza
Tel: +33 4 50 99 30 70

Nederland

I.D.B. Holland B.V.
Tel: +31 13 5079 558

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Deutschland
Tel: +49 911 273 0

Polska

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

Portugal

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

România

Advanced Accelerator Applications
Franța
Tel: +33 4 50 99 30 70

Slovenija

Advanced Accelerator Applications
Francija
Tel: +33 4 50 99 30 70

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Advanced Accelerator Applications
France
Tel: +44 207 25 85 200

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Le RCP complet de SomaKit TOC est fourni comme document séparé de l'emballage du médicament, dans le but de fournir aux professionnels de la santé des informations pratiques et scientifiques supplémentaires concernant l'administration et l'utilisation de ce radiopharmaceutique.

Veillez-vous reporter au RCP.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'édotréotide, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au regard des données disponibles issues de la littérature sur les erreurs d'interprétation des images TEP dues à la fixation du 68-Gallium édotréotide par une splénose et une rate accessoire intrapancréatique, le PRAC considère que le lien de causalité avec l'édotréotide est au moins raisonnablement possible, au regard d'un mécanisme d'action plausible. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'édotréotide doivent être modifiées en conséquence.

Au regard des données disponibles issues de la littérature sur la possibilité d'erreurs d'interprétation des images TEP dues à la fixation d'analogues de la somatostatine marqués avec du 68-Gallium par une adénopathie à la suite d'une vaccination, incluant des cas ayant une relation temporelle étroite avec une vaccination contre la COVID-19, le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant de l'édotréotide doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'édotréotide, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'édotréotide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.