

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EndolucinBeta 40 GBq/ml радиофармацевтичен прекурсор, разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 40 GBq лутециев (^{177}Lu) хлорид ((lutetium (^{177}Lu) chloride) към референтното време на активност (ART), съответстващи на 10 микрограма лутеций (^{177}Lu) (под формата на хлорид).

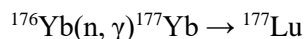
ART е 12:00 (на обяд) в насрочения ден на радиоизотопно маркиране, както е посочено от клиента и може да бъде в рамките на 0 до 7 дни от деня на производството.

Всеки флакон от 2 ml съдържа активност в диапазона 3 - 80 GBq, което съответства на 0,73 - 19 микрограма лутеций (^{177}Lu), към ART. Обемът е 0,075 - 2 ml.

Всеки флакон от 10 ml съдържа активност в диапазона 8 - 150 GBq, което съответства на 1,9 - 36 микрограма лутеций (^{177}Lu), към ART. Обемът е 0,075 - 3,75 ml.

Теоретичната специфична активност е 4 110 GBq/mg лутеций (^{177}Lu). Специфичната активност на лекарствения продукт към ART е посочена на етикета и винаги е по-голяма от 3 000 GBq/mg.

Няма прибавен носител (п.с.а.) Лутециевият (^{177}Lu) хлорид се произвежда чрез облъчване на силно обогатен (> 99 %) итербий (^{176}Yb) в неутронни източници с термален неутронен поток между 10^{13} и 10^{16} cm⁻²s⁻¹. По време на облъчването протича следната ядрена реакция:



Произведеният итербий (^{177}Yb) с време на полуживот 1,9 часа се разпада до лутеций (^{177}Lu). При хроматографски процес, натрупаният лутеций (^{177}Lu) се отделя химически от първоначалното прицелно вещество.

Лутеций (^{177}Lu) отделя както бета частици със средно ниво на енергия, така и гама фотони с изобразителна способност и има време на полуживот 6,647 дни. Основните радиоактивни емисии на лутеций (^{177}Lu) са показани на таблица 1.

Таблица 1: Основни данни за радиоактивните емисии на лутеций (^{177}Lu)

Радиоактивност	Енергия (keV)*	Наличност (%)
Бета (β^-)	47,66	11,61
Бета (β^-)	111,69	9,0
Бета (β^-)	149,35	79,4
Гама	112,9498	6,17
Гама	208,3662	10,36

* изброени са средните нива на енергия за бета частиците

Лутецийт (^{177}Lu) се разпада чрез емисия на бета лъчение до стабилен хафний (^{177}Hf). За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Радиофармацевтичен прекурсор, разтвор
Бистър безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

EndolucinBeta е радиофармацевтичен прекурсор и не е предназначен за директна употреба при пациенти. Този лекарствен продукт трябва да се използва само за радиоизотопно маркиране на молекули носители, които са специално разработени и разрешени за радиоизотопно маркиране с лутециев (^{177}Lu) хлорид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

EndolucinBeta трябва да се използва само от специалисти с опит в радиоизотопното маркиране *in vitro*.

Дозировка

Количеството на EndolucinBeta, което е необходимо за радиоизотопно маркиране, и количеството на маркирания с лутеций (^{177}Lu) лекарствен продукт, който в следствие се прилага, ще зависи от лекарствения продукт, който се маркира радиоизотопно, и неговото предназначение. Вижте кратката характеристика на продукта/листовката на конкретния лекарствен продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Педиатрична популация

За повече информация относно употребата в педиатрията на маркирани с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти вижте кратката характеристика на продукта/листовката на лекарствения продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Начин на приложение

EndolucinBeta е предназначен за радиоизотопно маркиране *in vitro* на лекарствени продукти, които след това се прилагат по одобрения път на въвеждане.

EndolucinBeta не трябва да се прилага директно на пациента.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 12.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Установена бременност или съмнения за бременност, или когато не може да се изключи бременност (вж. точка 4.6)

За информация относно противопоказанията на конкретни, маркирани с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти, приготвени чрез радиоизотопно маркиране с EndolucinBeta, вижте кратката характеристика на продукта/листовката на лекарствения продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обосновка на индивидуалното съотношение полза/риск

За всеки пациент експозицията на радиация трябва да бъде оправдана от вероятната полза. Приложената активност при всеки случай трябва да бъде възможно най-ниската за постигане необходимия терапевтичен ефект.

EndolucinBeta не трябва да се прилага директно на пациента, а да се използва за радиоизотопно маркиране на молекули носители, например моноклонални антитела, пептиди, витамини или други субстрати.

Бъбречно увреждане и хематологични нарушения

Необходимо е внимателно преценяване на съотношението полза/риск при тези пациенти, тъй като е възможна увеличена радиационна експозиция. Препоръчва се да се провеждат индивидуални дозиметрични оценки на конкретни органи, които може да не са целевия орган на терапията.

Съобщава се за случаи на миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия след пептиднорецепторна радионуклидна терапия с лутеций (^{177}Lu) на невроендокринни тумори.

Миелосупресия

Анемия, тромбоцитопения, левкопения, лимфопения и по-рядко неутропения могат да настъпят по време на радиолигандна терапия с лутеций (^{177}Lu). Повечето събития са леки и преходни. При някои пациенти може да бъде засегната повече от една клетъчна линия. Изследване на кръвната картина трябва да се прави на изходното ниво и редовно да се проследява по време на лечението в съответствие с клиничните указания.

Бъбречно облъчване

Радиомаркираните соматостатинови аналози се екскретират през бъбреците. Съобщава се за радиационна нефропатия след пептиднорецепторна радионуклидна терапия на невроендокринни тумори, при използване на други радиоизотопи. Бъбречната функция трябва да се оценява на изходното ниво и по време на лечението, и следва да се обмисли защита на бъбреците от

радиация в съответствие с клиничните указания.

Радиационна защита

Приблизително изчисление за точков източник показва, че средната доза, получена 20 часа след приложение на доза радиофармацевтик, маркиран с 7,3 GBq EndolucinBeta (остатъчна радиоактивност 1,5 GBq), от човек на 1 метър разстояние от центъра на тялото на пациент с коремен радиус 15 сантиметра, е 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Удвояването на разстоянието до пациента на 2 метра намалява дозата с фактор 4 до 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Същата доза, при пациент с коремен радиус 25 cm, води до доза на 1 метър 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Общоприетият праг за изписване на лекувания пациент от болницата е 20 $\mu\text{Sv/h}$. В повечето страни, границата за експозиция на болничния персонал е същата като тази за общото население 1 mSv годишно. При приемане на дозата от 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ като средна стойност, това би позволило на болничния персонал да работи приблизително 300 часа годишно в непосредствена близост до пациенти, лекувани с радиофармацевтични лекарствени продукти, маркирани с EndolucinBeta, без да използва предпазно облекло за радиационна защита. Разбира се, очаква се персоналът по нуклеарна медицина да носи стандартно облекло за радиационна защита.

Всеки друг човек в непосредствена близост до лекуван пациент трябва да бъде информиран за възможностите да намали своята експозиция на радиацията, излъчвана от пациента.

Специални предупреждения

За информация относно специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба на маркирани с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти вижте и кратката характеристика на продукта/листовката на лекарствения продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Допълнителни предпазни мерки за роднини, болногледачи и болничния персонал са описани в точка 6.6.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на лутециев (^{177}Lu) хлорид с други лекарствени продукти.

За информация относно взаимодействията, свързани с употребата на маркирани с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти, вижте кратката характеристика на продукта/листовката на радиоизотопно маркирания лекарствен продукт.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Ако се предвижда прилагане на радиоактивни лекарствени продукти на жена с детероден потенциал, е важно да се установи дали тя е бременна. Всяка жена с пропуснат цикъл трябва да се счита за бременна до доказване на противното. При съмнение за потенциална бременност (ако жената е с пропуснат цикъл, ако цикълът е много нередовен и т.н.) на пациентката трябва да се предложат алтернативни методи (ако има такива), при които не се използва йонизиращо лъчение. Преди прилагането на маркирани с ^{177}Lu лекарствени продукти, трябва да се изключи бременност, като се използват подходящи/одобрени тестове.

Бременност

Употребата на маркирани с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти е противопоказана при установена бременност или съмнения за бременност, или когато не е изключена бременност, поради риска от йонизиращата радиация за плода (вж. точка 4.3).

Кърмене

Преди прилагане на радиофармацевтични продукти на майка кърмачка трябва да се обмисли възможността за отлагане на приложението на радионуклида до края на периода на кърмене и дали е направен най-подходящият избор на радиофармацевтичен продукт, като се има предвид секретариането на активност в кърмата. Ако прилагането се счита за необходимо, кърменето трябва да бъде спряно, а изцедената кърма да се изхвърля.

Фертилитет

Съгласно съобщения от литературата и като се приеме консервативен подход (максимална доза за пациента 10 GBq, средна, получена при маркирането радиоактивност и липса на допълнителни мерки), може да се счита, че маркираните с ^{177}Lu лекарствени продукти не водят до репродуктивна токсичност, включително увреждане на сперматогенезата в тестисите при мъжете или генетично увреждане на тестисите при мъжете или яйчниците при жените.

Допълнителна информация относно употребата на маркирани с (^{177}Lu) лекарствени продукти по отношение на фертилитета, е посочена в кратката характеристика на продукта на лекарствения продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектите върху способността за шофиране или работа с машини след лечение с маркирани с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти ще бъдат посочени в кратката характеристика на продукта/листовката на конкретния лекарствен продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции след интравенозно приложение на маркирани с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти, получени чрез радиоизотопно маркиране с EndolucinBeta, зависят от конкретния лекарствен продукт, който се използва. Такава информация ще бъде предоставена в кратката характеристика на продукта/листовката на лекарствения продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Експозицията на йонизираща радиация е свързана с предизвикване на рак и с потенциално развитие на наследствени дефекти. Радиационната доза, получена в резултат на терапевтична експозиция, може да доведе до по-висока честота на ракови заболявания и мутации. Във всички случаи трябва да се гарантира, че рисковете от радиацията са по-малки от тези от самото заболяване.

Нежеланите реакции са разделени на групи според категориите по честота, съгласно MedDRA конвенцията: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Анемия, тромбоцитопения, левкопения и лимфопения

Описание на избрани нежелани реакции:

Съобщава се за преходна сухота в устата при пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, получаващи радиолиганди, маркирани с лутеций (^{177}Lu), таргетиращи простатноспецифичния мембранен антиген (PSMA).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения

продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Наличието на свободен лутециев (^{177}Lu) хлорид в организма след инцидентно прилагане на EndolucinBeta води до повишена токсичност за костния мозък и до увреждане на хемопоетичните стволови клетки. Поради това в случай на инцидентно прилагане на EndolucinBeta, радиотоксичността за пациента трябва да бъде намалена чрез незабавно (т.е. в рамките на 1 час) прилагане на препарати, съдържащи хелатообразуватели, например Са-DTPA или Са-EDTA, с цел повишаване на елиминирането на радионуклида от организма.

Следните препарати трябва да бъдат в наличност в здравните заведения, които използват EndolucinBeta за маркиране на молекули носители за терапевтични цели:

- Са-DTPA (тринатриев калциев диетилентриаминпентаацетат) или
- Са-EDTA (калциев динатриев етилендиаминтетраацетат)

Тези хелатообразуватели помагат да се елиминира радиотоксичността на лутеций (^{177}Lu) чрез обмен между калциевия йон в комплексното съединение и лутециевия (^{177}Lu) йон. Поради способността на хелатообразуващите лиганди (DTPA, EDTA) да образуват водноразтворими комплекси, комплексите и свързаният лутеций (^{177}Lu) бързо се елиминират чрез бъбреците.

1 g хелатообразувател се прилага като бавна интравенозна инжекция за 3 - 4 минути или чрез инфузия (1 g в 100 - 250 ml глюкоза или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор).

Ефикасността от хелатообразуването е най-голяма непосредствено или до един час след експозицията, когато радионуклидът все още е в кръвния ток или в тъканните течности и плазмата. Въпреки това прилагането на хелатообразувател остава възможно, а действието му е ефективно макар и в по-ниска степен, дори повече от 1 час след експозицията. Интравенозното приложение не трябва да се забавя за повече от 2 часа.

При всички случаи е необходимо проследяване на кръвните показатели на пациента и при наличие на данни за радиотоксичност трябва незабавно да се предприемат съответни действия.

Токсичността на свободния лутеций (^{177}Lu), в резултат на освобождаване *in vivo* от маркираните биомолекули в организма по време на лечение, може да се намали чрез последващо прилагане на хелатообразуватели.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други терапевтични радиофармацевтици, АТС код: **все още не е определен**.

Фармакодинамичните свойства на маркираните с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти, получени чрез радиоизотопно маркиране с EndolucinBeta преди приложение, зависят от вида на лекарствения продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран. Вижте кратката характеристика на продукта/листовката на конкретния лекарствен продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Лутеций (^{177}Lu) излъчва бета-частици с умерена максимална енергия (0,498 MeV) с максимално проникване в тъканите приблизително 2 mm. Лутеций (^{177}Lu) също така излъчва гама лъчи с ниска енергия, което позволява сцинтиграфски, биодистрибуционни и дозиметрични проучвания със същите, маркирани с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с EndolucinBeta във всички подгрупи на педиатричната популация въз основа на това, че конкретният лекарствен продукт не притежава значителна терапевтична полза спрямо съществуващите лечения при педиатрични пациенти. Това освобождаване обаче не се отнася за терапевтично приложение на продукта, когато той е свързан с молекула носител (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на маркираните с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти, получени чрез радиоизотопно маркиране с EndolucinBeta преди приложение, зависят от вида на лекарствения продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Разпределение след инцидентно интравенозно приложение на лутециев (^{177}Lu) хлорид

При мъжки и женски плъхове след интравенозно приложение лутециевият (^{177}Lu) хлорид се очиства бързо от кръвта: на 5-тата минута след инжектирането само 1,52% от инжектираната активност (%ID) се открива в кръвта (което съответства на 0,08%ID/g) като не се открива активност над фоновите нива 1 час след приложението на дозата. Лутециевият (^{177}Lu) хлорид се разпределя основно в черния дроб, далака и костите. След един час количеството в черния дроб е 9,56% от инжектираната активност на грам (%ID/g) и в далака 5,26%ID/g. В костите съдържанието се увеличава от 0,01%ID/g на петата минута до 0,23%ID/g след 12 часа. През следващите 28 дни може да се наблюдава допълнителен ъптейк на ^{177}Lu в костите, което се компенсира отчасти от радиоактивния разпад. Като се вземе предвид периода на радиоактивен полу-разпад на ^{177}Lu от 6,647 дни, радиоактивността, която остава в костта след 28 дни, е само около 0,06%ID/g. Елиминирането с фекалиите и урината е бавно. В резултат от екскрецията и радиоактивния разпад, общата радиоактивност, която остава в организма след 28 дни, е около 1,8% от инжектираната доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологичните свойства на маркираните с лутеций (^{177}Lu) лекарствени продукти, получени чрез радиоизотопно маркиране с EndolucinBeta преди приложение, зависят от вида на лекарствения продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Токсичността на нерадиоактивен лутециев хлорид е проучена при различни видове бозайници, с използване на различни пътища на въвеждане. Установено е, че интраперитонеалната LD50 при мишки е приблизително 315 mg/kg. При котки не са наблюдавани фармакологични ефекти върху дишането и сърдечносъдовата функция до кумулативна интравенозна доза от 10 mg/kg. Висока доза от 10 GBq ^{177}Lu -хлорид съдържа 2,4 µg лутеций, което отговаря на доза 0,034 µg/kg при хора. Тази доза е приблизително 7 пъти по-ниска от интраперитонеалната LD50 при мишки и повече от 5 пъти по-ниска от най-ниското ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOEL) при котки. Следователно може да се изключи токсичност на металните йони на лутеция при лекарствените продукти, маркирани с EndolucinBeta (^{177}Lu).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Разтвор на хлороводородна киселина

6.2 Несъвместимости

Радиоизотопното маркиране на молекули носители като моноклонални антитела, пептиди, витамини или други субстрати с лутециев (^{177}Lu) хлорид е много чувствително към наличието на следи от метални примеси.

Важно е всички стъклени съдове, игли за спринцовки и т.н., които се използват за приготвяне на радиоизотопно маркирания лекарствен продукт, да бъдат много добре почистени, за да се гарантира, че не съдържат следи от метални примеси. Могат да се използват единствено игли за спринцовки (напр. неметални) с доказана устойчивост към разредени разтвори на киселини, за да се сведат до минимум нивата на следите от метални примеси.

При липса на проучвания за съвместимост този лекарствен продукт не трябва да се смесва с лекарствени продукти, различни от тези, които следва да бъдат радиоизотопно маркирани.

6.3 Срок на годност

До 9 дни от датата на производство.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на изтегляне от флакона или въвеждане във флакона изключва риск от микробно замърсяване, продуктът трябва да бъде използван незабавно.

Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се избегне излишна радиационна експозиция.

Съхранението на радиофармацевтичните продукти трябва да бъде в съответствие с националните регулаторни изисквания за радиоактивни материали.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип I с обем 2 ml или 10 ml, съответно с V-образно или плоско дъно, запечатан със запушалка от бромобутилова гума и алуминиева запушалка.

Флаконите се поставят в оловен контейнер за защитно екраниране и се опаковат в метална кутия и външна картонена опаковка.

Размер на опаковката: 1 флакон

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

EndolucinBeta не е предназначен за директна употреба при пациенти.

Общи предупреждения

Радиофармацевтичните продукти трябва да се получават, използват и прилагат само от упълномощени лица в предназначенията за целта клинични условия. Получаването, съхранението, употребата, преместването и изхвърлянето им са обект на регулаторните изисквания и/или съответните лицензи, издадени от официалните компетентни органи.

Радиофармацевтичните продукти трябва да се приготвят по начин, който отговаря на изискванията за радиационна безопасност и за фармацевтично качество. Трябва да се вземат подходящи асептични предпазни мерки.

За указания относно приготвяне на лекарствения продукт непосредствено преди прилагане вижте точка 12.

Ако в даден момент при приготвянето на този продукт целостта на опаковката бъде нарушена, продуктът не трябва да се използва.

Процедурите по прилагане трябва да се извършват по начин, който да сведе до минимум риска от замърсяване на лекарствения продукт и от облъчване на обслужващите лица. Адекватното екраниране е задължително.

Стойностите на повърхностната доза и кумулираната доза зависят от много фактори. Измерванията в помещението и по време на работа са от съществено значение и трябва да се извършват за по-прецизно и по-пълно определяне на общото радиационно натоварване на персонала. На медицинския персонал се препоръчва да ограничи продължителността на близък контакт с пациенти, инжектирани с радиофармацевтични продукти, маркирани с лутеций (^{177}Lu). Препоръчва се употреба на телевизионни системи за наблюдение на пациентите. Предвид дългия полуживот на лутеций (^{177}Lu) специално се препоръчва избягване на вътрешно замърсяване. По тази причина използването на защитни ръкавици с високо качество (латекс/нитрилен) при пряк контакт с радиофармацевтичните продукти (флакон/спринцовка) и с пациента е задължително. Няма препоръки за минимизиране на експозицията на радиация при многократно излагане, с изключение на стриктното спазване на посочените по-горе.

Прилагането на радиофармацевтични лекарствени продукти носи риск за други лица от външна радиация или контаминация поради разливане на урина, повръщане и т.н. Поради това трябва да се вземат предпазни мерки за радиационна защита в съответствие с националните регулаторни изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ITG Isotope Technologies Garching GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Флакон от 2 ml: EU/1/16/1105/001
Флакон от 10 ml: EU/1/16/1105/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 6-ти юли 2016 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Дозата радиация, получена от различни органи след интравенозно приложение на маркиран с лутеций (^{177}Lu) лекарствен продукт, зависи от конкретната молекула, която е била радиоизотопно маркирана.

Информация за радиационната дозиметрия на всеки отделен радиоизотопно маркиран лекарствен продукт се съдържа в кратката характеристика на продукта/листовката на конкретния лекарствен продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Дозиметричната таблица по-долу е представена, за да се оцени приноса на неконюгирания лутеций (^{177}Lu) към дозата радиоактивност след приложението на маркиран с лутеций (^{177}Lu) лекарствен продукт или в резултат на инцидентно интравенозно инжектиране на EndolucinBeta.

Дозиметричните оценки се основават на изпитване за биоразпределение при плъхове, проведено в съответствие с брошура № 16 на MIRД и изчисленията са направени, като е използван софтуерния пакет OLINDA 1.1. Времеви точки за измерванията са 5 минути, 1 час, 12 часа, 2 дни, 7 дни и 28 дни.

Таблица 2: Изчислени дози абсорбирана радиация от съответния орган и ефективни дози (mSv/MBq) след инцидентно интравенозно приложение на ¹⁷⁷LuCl3 при различни възрастови категории хора, на базата на данните, събрани при пъхове (n=24)

Орган	Абсорбирана доза на единица приложена радиоактивност (mSv/MBq)				
	Възрастни (73,7 kg)	15-годишни (56,8 kg)	10-годишни (33,2 kg)	5-годишни (19,8 kg)	1-годишни (9,7 kg)
Надбъбречни жлези	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Мозък	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Гърди	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Стена на жлъчен мехур	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Стена на долните отдели на дебелото черво	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Тънко черво	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Стомашна стена	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Стена на горните отдели на дебелото черво	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Сърдечна стена	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Бъбреци	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Черен дроб	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Бели дробове	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Мускули	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Яйчници	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Панкреас	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Червен костен мозък	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Остеогенни клетки	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Кожа	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Слезка	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Тестиси	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Тимус	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Щитовидна жлеза	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Стена на пикочен мехур	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Матка	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Останалата част от тялото	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Ефективна доза (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

Ефективната доза за възрастен с тегло 73,7 kg в резултат на инцидентно инжектирана активност от 1 GBq би била 534 mSv.

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Преди употреба трябва да се проверят опаковката и радиоактивността. Активността може да се измери с помощта на йонизираща камера.
Лутеций (¹⁷⁷Lu) е бета(-)/гама емитер. Измерванията на активността с помощта на йонизираща камера са много чувствителни към геометрични фактори и поради това трябва да се извършват само при геометрични условия, които са подходящо валидирани.

Трябва да се спазват обичайните предпазни мерки по отношение на стерилност и радиоактивност.

Изтеглянето трябва да се извършва при асептични условия. Флаконите не трябва да се отварят преди дезинфектиране на запушалката и разтворът трябва да се изтегля през запушалката чрез спринцовка за еднократна употреба, снабдена с подходящ защитен екран, и стерилна игла за еднократна употреба или чрез одобрена автоматизирана система за приложение.

Продуктът не трябва да се използва, ако целостта на флакона е нарушена.

Комплексообразувателят и другите реагенти трябва да се добавят към флакона с лутециев (^{177}Lu) хлорид. Свободният лутеций (^{177}Lu) се поема и кумулира в костите. Това потенциално може да доведе до остеосаркоми. Препоръчва се преди интравенозно приложение на конюгати, маркирани с лутеций (^{177}Lu), да се добави свързващо средство като ДТРА, за да се образува комплекс със свободния лутеций (^{177}Lu), ако е наличен, което води до бърз бъбречен клирънс на лутеций (^{177}Lu).

Трябва да се осигури съответен контрол на радиохимичната чистота на готовите за употреба радиофармацевтици, получени след радиоизотопно маркиране с EndolucinBeta. Трябва да се поставят граници за радиохимичните примеси, като се отчита радиотоксикологичния потенциал на лутеций (^{177}Lu). Свободният несвързан лутеций (^{177}Lu) следователно трябва да се сведе до минимум.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

ITG Isotope Technologies Garching GmbH
Lichtenbergstrasse 1
Garching b. Muenchen
Bayern, 85748
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уеб портал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР. Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕТАЛНА КУТИЯ и ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EndolucinBeta 40 GBq/ml радиофармацевтичен прекурсор, разтвор
Лутециев (^{177}Lu) хлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml от разтвора съдържа 40 GBq лутециев (^{177}Lu) хлорид към ART.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощно вещество: разтвор на хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Радиофармацевтичен прекурсор, разтвор

ОБЕМ: ...ml

АКТИВНОСТ: ...GBq/флакон към ART ART: {ДД/ММ/ГГГГ 12:00 ЦЕВ }

Специфична ...GBq/mg към ART
активност:

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За приложение след радиоизотопно маркиране *in vitro*.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ час:00 ЦЕВ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се избегне излишна радиационна експозиция.

Съхранението трябва да бъде в съответствие с местните регулаторни изисквания за радиоактивни вещества.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ITG Isotope Technologies Garching GmbH D-85748 Garching, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Флакон от 2 ml: EU/1/16/1105/001

Флакон от 10 ml: EU/1/16/1105/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЛОВЕН КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EndolucinBeta 40 GBq/ml радиофармацевтичен прекурсор, разтвор
Лутециев (¹⁷⁷Lu) хлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml от разтвора съдържа 40 GBq лутециев (¹⁷⁷Lu) хлорид към ART.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Експципиент: Разтвор на хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Радиофармацевтичен прекурсор, разтвор.

ОБЕМ: ...ml

АКТИВНОСТ: ...GBq/флакон към ART ART: {ДД/ММ/ГГГГ 12:00 ЦЕВ }

Специфична ...GBq/mg към ART
активност:

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За приложение след радиоизотопно маркиране *in vitro*.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ час:00 ЦЕВ }

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се избегне излишна радиационна експозиция. Съхранението трябва да бъде в съответствие с местните регулаторни изисквания за радиоактивни вещества.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching, Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Флакон от 2 ml: EU/1/16/1105/001
Флакон от 10 ml: EU/1/16/1105/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН (2 ml, 10 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

EndolucinBeta 40 GBq/ml
Лутециев (¹⁷⁷Lu) хлорид

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ час:00 ЦЕВ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. 5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

ОБЕМ: ...ml
АКТИВНОСТ: ...GBq/флакон
ART: {ДД/ММ/ГГГГ 12:00 ЦЕВ}

6. ДРУГО



ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching
Германия

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

EndolucinBeta 40 GBq/ml радиофармацевтичен прекурсор, разтвор Лутециев (^{177}Lu) хлорид (Lutetium (^{177}Lu) chloride)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено лекарството, комбинирано с EndolucinBeta, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EndolucinBeta и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да се използва радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство
3. Как се използва маркираното с EndolucinBeta лекарство
4. Възможни нежелани лекарствени реакции
5. Как се съхранява EndolucinBeta
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EndolucinBeta и за какво се използва

EndolucinBeta не е лекарство и не е предназначен за самостоятелна употреба. EndolucinBeta се използва в комбинация с други лекарства (лекарства носители).

EndolucinBeta е вид продукт, наречен радиофармацевтичен прекурсор. Съдържа активното вещество лутециев (^{177}Lu) хлорид, което излъчва бета-лъчение, позволяващо постигане на локализиран лъчев ефект. Това облъчване се използва за лечение на определени заболявания.

EndolucinBeta трябва да се комбинира с лекарство носител в процес, наречен радиоизотопно маркиране преди приложение. След това лекарството носител пренася EndolucinBeta до мястото на заболяването в организма.

Тези лекарства носители са специално разработени за употреба с лутециев (^{177}Lu) хлорид и могат да бъдат вещества, които са предназначени да разпознаят определен тип клетки в организма.

Употребата на лекарство, което е радиоизотопно маркирано с EndolucinBeta, включва експозиция на радиоактивност. Вашият лекар и лекарят по нуклеарна медицина са преценили, че клиничната полза, която ще получите от процедурата с радиофармацевтика, превишава риска от радиация.

Вижте листовката на лекарството, което трябва да бъде радиоизотопно маркирано с EndolucinBeta.

2. Какво трябва да знаете, преди да се използва радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство

Радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство не трябва да се използва

- ако сте алергични към лутеций (^{177}Lu) хлорид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

За допълнителна информация вижте листовката на лекарството, което трябва да бъде радиоизотопно маркирано с EndolucinBeta.

Предупреждения и предпазни мерки

EndolucinBeta не трябва да се прилага директно на пациентите.

Обърнете специално внимание на радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство:

- ако имате бъбречно увреждане или заболяване на костния мозък.

Радиолигандното лечение с лутеций (^{177}Lu) може да доведе до следните нежелани реакции:

- намален брой червени кръвни клетки (анемия)
- намален брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения), които са важни за спиране на кръвенето
- намален брой бели кръвни клетки (левкопения, лимфопения или неутропения), които са важни за защитата на организма от инфекция

Повечето от тези събития са леки и само временни. Тъй като лутеций (^{177}Lu) понякога може да повлияе на кръвните клетки, Вашият лекар ще назначи да Ви се правят кръвни изследвания преди и редовно по време на лечението.

Малък брой пациенти са развили ракови заболявания на костния мозък (миелодиспластичен синдром) и на кръвта (левкемия) след лечение с лутеций (^{177}Lu) на невроендокринни тумори. Не е известно дали тези ракови заболявания са предизвикани от лутеций (^{177}Lu).

По време на пептиднорецепторната радионуклидна терапия на невроендокринни тумори, радиомаркираните соматостатинови аналози се отделят през бъбреците. Поради това Вашият лекар ще направи кръвно изследване за измерване на бъбречната Ви функция преди и по време на лечението.

За допълнителни предупреждения и предпазни мерки вижте листовката на лекарството, което трябва да бъде радиоизотопно маркирано с EndolucinBeta.

Деца и юноши

EndolucinBeta не трябва да се използва директно при пациенти, които са деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и радиоизотопно маркирани с EndolucinBeta лекарства

Информирайте Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, тъй като те може да повлияят на процедурата.

Не е известно дали лутеций (^{177}Lu) хлорид може да взаимодейства с други лекарства, тъй като не са провеждани специални проучвания.

Бременност и кърмене

Преди приложението на радиоизотопно маркирани с EndolucinBeta лекарства трябва да уведомите лекаря по нуклеарна медицина, ако има вероятност да сте бременна, ако имате пропуснат цикъл или ако кърмите.

При съмнение е важно да се консултирате с Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще наблюдава процедурата.

Ако сте бременна

Ако сте бременна, не трябва да се прилагат лекарства, радиоизотопно маркирани с

EndolucinBeta.

Ако кърмите

Ще бъдете помолена да спрете да кърмите.

Попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина кога можете да възобновите кърменето.

Шофиране и работа с машини

Възможно е да се наблюдават ефекти върху способността Ви да шофирате и да използвате машини поради лекарството, което се използва в комбинация с EndolucinBeta. Прочетете внимателно листовката на това лекарство.

3. Как се използва маркираното с EndolucinBeta лекарство

За използването, работата и изхвърлянето на радиофармацевтични продукти има строги закони. Радиоизотопно маркираните с EndolucinBeta лекарства се използват в специални контролирани зони. С този продукт боравят и той Ви се прилага от хора, които са обучени и квалифицирани да го използват безопасно. Тези лица полагат специални грижи за безопасната употреба на продукта и ще Ви държат информирани за действията си.

Лекарят по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата, взема решение за количеството на радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство, което да се използва във Вашия случай. Това ще бъде най-малкото количество, което е необходимо, за да се постигне подходящ резултат, в зависимост от лекарството, което вземате заедно с EndolucinBeta и това за какво се използва то.

Приложение на лекарството, радиоизотопно маркирано с EndolucinBeta, и провеждане на процедурата

EndolucinBeta трябва да се използва само в комбинация с друго лекарство (лекарство носител), което е било специално разработено и разрешено за комбиниране с лутециев (^{177}Lu) хлорид. Приложението зависи от вида на лекарството носител. Прочетете листовката на това лекарство.

Продължителност на процедурата

Вашият лекар по нуклеарна медицина ще Ви уведоми за обичайната продължителност на процедурата.

Каква трябва да правите след приложението на лекарството, радиоизотопно маркирано с EndolucinBeta

Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви информира, ако трябва да вземате специални предпазни мерки след прилагането на радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство. Свържете се с Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако имате някакви въпроси.

Ако Ви е била приложена повече от необходимата доза радиоизотопно маркирано с EndolucinBeta лекарство

Тъй като с радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство работи лекар по нуклеарна медицина при строго контролирани условия, има само много малка вероятност от предозиране. В случай на предозиране или на инцидентно интравенозно инжектиране на продукта без лекарството носител, обаче, ще получите съответно лечение, което ще отстрани радионуклида от организма.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на лекарството, което е радиоизотопно маркирано с EndolucinBeta, попитайте лекаря по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата.

4. Възможни нежелани лекарствени реакции

Както всички лекарства, радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство може да

предизвиква нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщава се за временна сухота в устата при пациенти с рак на простатата, получаващи лечение с лутеций (^{177}Lu).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Намаляване броя на кръвните клетки (тромбоцити, червени или бели кръвни клетки)

След прилагане на радиоизотопно маркираното с EndolucinBeta лекарство то доставя определени количества йонизиращо лъчение (радиоактивност), което може да доведе до известен риск от рак и развитие на наследствени дефекти. Във всички случаи рисковете от радиацията трябва да са по-малко, отколкото от самото заболяване.

За повече информация направете справка с листовката на конкретния лекарствен продукт, който следва да бъде радиоизотопно маркиран.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар по нуклеарна медицина. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява EndolucinBeta

Няма да се налага да съхранявате това лекарство. Това лекарство се съхранява под отговорността на специалист в подходящи помещения. Съхранението на радиофармацевтичните продукти е в съответствие с националните регулаторни изисквания за радиоактивни материали.

Следната информация е предназначена само за специалистите:

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

EndolucinBeta не трябва да се използва след изтичане на датата и часа на срока на годност, отбелязани върху етикета след "Годен до:". EndolucinBeta трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, която осигурява защита от радиация.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EndolucinBeta

- Активното вещество е лутеций (^{177}Lu) хлорид.
1 ml стерилен разтвор съдържа 40 GBq лутеций (^{177}Lu) хлорид към ART (съответстващи на 10 микрограма лутеций (^{177}Lu) под формата на лутеций (^{177}Lu) хлорид). (GBq: Гига бекерел е единицата, в която се измерва радиоактивността).
- Другата съставка е разтвор на хлороводородна киселина.

Как изглежда EndolucinBeta и какво съдържа опаковката

EndolucinBeta е радиофармацевтичен прекурсор, разтвор. Предлага се като бистър безцветен разтвор в безцветен флакон от стъкло тип I по 2 ml или 10 ml, съответно с V-образно или плоско дъно, със запушалка от бромобутилова гума и алуминиева обкатка.

Всяка опаковка съдържа 1 флакон, поставен в оловен контейнер за защитно екраниране и опакован в метална кутия и външна картонена опаковка.

Обемът в един флакон варира от 0,075 до 3,75 ml разтвор (което съответства на 3 - 150 GBq

към ART). Обемът зависи от количеството на лекарството, комбинирано с EndolucinBeta, което е необходимо да се приложи от лекаря по нуклеарна медицина.

Притежател на разрешението за употреба и производител

ITG Isotope Technologies Garching GmbH Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Германия
Tel: + 49-89-289 139-08
info@itg-garching.de

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец ГГГГ}

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата:

<http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Пълната кратка характеристика на продукта на EndolucinBeta е предоставена като отделен документ в опаковката на продукта, с цел да осигури на медицинските специалисти друга допълнителна научна и практическа информация за приложението и употребата на този радиофармацевтик.

Направете справка с кратка характеристика на продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за изотоп лутеций с масово число 177, научните заключения на CHMP са, както следва:

Хематологични нарушения

Съобщава се за хематологични нарушения, включително анемия, тромбоцитопения и левкопения, със значителна последователност в редица проучвания, описващи употребата на лутеций 177 – пептиднорецепторна радионуклидна терапия с (Lu177-PRRT) на невроендокринни тумори (NET) във фазата преди разрешаване за употреба. По подобен начин в скорошното рандомизирано клинично изпитване NETTER-1, честотата на всяка степен тромбоцитопения, лимфопения и левкопения е значително по-висока в групата на лечение с Lu177-DOTATE, отколкото в контролната група. Съществува и слабо доказателство за по-висока честота на анемия в групата на лечение и незначителен цифров дисбаланс в процента пациенти с неутропения. Хематологичните нарушения са изброени като нежелан ефект при Lu177 PRRT в няколко европейски насоки за неговото използване. Три случая, описващи хематотоксичност с Lu177-PRRT за NET, са получени в базата данни Eudravigilance. Всички описват времева връзка между лекарствения продукт и нежеланото събитие и в един от случаите се предполага възобновяване на нежеланото събитие при подновяване на приема на лекарствения продукт.

Наблюдавани са и хематологични нарушения след лечение на метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата (mCRPC) с Lu177, таргетиращ простатноспецифичния мембранен антиген (PSMA). Освен това, връзката е биологично правдоподобна въз основа на известния механизъм на действие.

Въз основа на наличните доказателства PRAC препоръчва продуктовата информация за Lu177 да бъде актуализирана, за да се уведомят лекарите, предписващи лекарството и пациентите по този въпрос.

Свързани с лечението миелодиспластичен синдром (MDS)/остра миелоидна левкемия (AML)

Съобщава се за, свързани с лечението миелоидни неоплазми (t-MNs) при 1-2 % от пациентите, лекувани с Lu177 PRRT на невроендокринни тумори в редица проучвания, проведени преди разрешаване за употреба на Lu177. Освен това, наскоро публикуван анализ на Lu177-DOTATE при пациенти с невроендокринни тумори (Brabander et al 2017) съобщава за случаи на миелодиспластичен синдром и остра левкемия. Според междинния анализ на проучването NETTER-1, публикувано по-рано тази година, има един случай на MDS в рамките на Lu-177 DOTATE.

ПРУ е получил 3 постмаркетингови доклада за MDS и 1 постмаркетингов доклад за AML. В базата данни Eudravigilance е идентифициран допълнителен случай, потвърден чрез изследване на костен мозък, при пациент без анамнеза за предишна химиотерапия или лъчетерапия след 4 цикъла на Lu177 PRRT, на метастатичен карциноиден тумор на илеума.

Потенциалната връзка със, свързаните с лечението миелоидни неоплазми се счита за биологично правдоподобна. Освен това, ефектът изглежда доста специфичен, тъй като не е описан друг вид злокачествено заболяване. Съществува и известно съответствие с това, което е известно за дългосрочния профил на безопасност на други радиофармацевтици като радиоактивен йод. MDS/AML все още не са наблюдавани по време на радиолигандното лечение, таргетиращо простатноспецифичния мембранен антиген (PSMA) при mCRPC (включително това, използващо Lu177). Въпреки това токсичност може да не е наблюдавана поради различна прогноза на заболяването.

Следователно PRAC е на мнение, че медицинските специалисти и пациентите трябва да бъдат уведомени, че след лечение с Lu177-PRRT на NET, са съобщени случаи на MDS/AML и че актуализацията на продуктовата информация е оправдана.

Бъбречна дисфункция

Радиомаркираните соматостатинови аналози се елиминират през бъбреците. Наблюдавана е радиационна нефропатия с тромботична микроангиопатия, потвърдена чрез биопсия във връзка с друг радиолиганд ⁹⁰Y-DOTATATE, която може да доведе до хронично бъбречно заболяване. Lu177 обаче има по-къс пробег, отколкото Y90. Данните от проучването NETTER-1 досега не показват доказателства за бъбречна токсичност във връзка с Lu177. Освен това, въпреки че са получени малък брой релевантни постмаркетингови съобщения, при тях има смущаващи фактори, свързани с предишната анамнеза. Въпреки това, пациентите в досегашните проучвания, включително NETTER-1 и в постмаркетинговите случаи, са получили инфузии с аминокиселини. Това е в съответствие с европейските клинични насоки, които описват радиационната нефропатия като възможен нежелан ефект на радиолигандното лечение на невроендокринни тумори и препоръчват използването на инфузии с аминокиселини за защита на бъбреците.

Радиационна нефропатия все още не е наблюдавана в контекста на радиолигандното лечение, таргетиращо PSMA на mCRPC.

Като има предвид цялата информация, PRAC счита, че продуктовата информация трябва да бъде актуализирана, за да отрази наличните доказателства и настоящите насоки.

Ксеростомия

Връзката между ксеростомия и Lu177 е биологично правдоподобна в контекста на радиолигандното лечение с Lu177-PSMA на mCRPC, тъй като слюнчените жлези експресират PSMA и са радиочувствителни органи. Редица дозиметрични анализи са наблюдавали, че слюнчените жлези са сред органите, които приемат най-високата доза по време на радиолигандното лечение на mCRPC. Освен това, ефектът върху слюнчените жлези е наблюдаван по време на радиолигандно лечение на mCRPC с радиоизотопи, различни от Lu177. Съгласно обобщената таблица, ПРУ все още не е получил съобщения за ксеростомия. Смята се обаче, че тъй като е лека и преходна, съществува малка вероятност за недостатъчно отчитане.

Въз основа на биологичната правдоподобност и наличните доказателства, PRAC препоръчва продуктовата информация да бъде актуализирана, като се отразят текущите доказателства.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешенията за употреба

Въз основа на научните заключения за изотоп лутеций с масово число 177 CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи изотоп лутеций с масово число 177, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешенията за употреба.