

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmatseutiline prekursor, lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 40 GBq luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi aktiivsuse referentsajal (ART), mis vastab 10 mikrogrammile luteetsiumile (<sup>177</sup>Lu) (kloriidina).

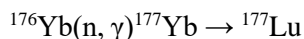
Aktiivsuse referentsaeg (ART) on kliendi kavandatud radiomärgistamise päeval kell 12.00 (keskpäeval) ning võib olla 0.–7. päeval alates tootmiskuupäevast.

Igas 2 ml viaalis sisalduv ravimi aktiivsus on vahemikus 3–80 GBq, mis vastab 0,73–19 mikrogrammile luteetsiumile (<sup>177</sup>Lu) aktiivsuse referentsajal (ART). Maht on 0,075–2 ml.

Igas 10 ml viaalis sisalduv ravimi aktiivsus on vahemikus 8–150 GBq, mis vastab 1,9–36 mikrogrammile luteetsiumile (<sup>177</sup>Lu) aktiivsuse referentsajal (ART). Maht on 0,075–3,75 ml.

Teoreetiline eriaktiivsus on 4110 GBq/mg luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu). Meditsiinitoote eriaktiivsus aktiivsuse referentsajal (ART) on märgitud pakendile ning see on alati üle 3000 GBq/mg.

Kandeaineta (n.c.a.) luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi toodetakse ülirikastatud (> 99%) üterbiumi (<sup>176</sup>Yb) kiiritamisel neutronallikates, mille termiline neutronivoog on vahemikus 10<sup>13</sup> kuni 10<sup>16</sup> cm<sup>-2s-1</sup>. Kiiritamisel toimub järgmine tuumareaktsioon:



Tekkiv üterbium (<sup>177</sup>Yb) poolväärtusajaga 1,9 h laguneb luteetsiumiks (<sup>177</sup>Lu). Kromatograafilise protsessiga eraldatakse kogunenud luteetsium (<sup>177</sup>Lu) keemiliselt algupärasest sihtmaterjalist. Luteetsium (<sup>177</sup>Lu) kiirgab keskmise energiaga beetaosakesi ja ka kujuteldavaid gammafootoneid, ning selle poolväärtusaeg on 6,647 ööpäeva. Luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu) peamised kiirgusomadused on esitatud tabelis 1.

| Kiirgus                 | Energia (keV)* | Osa (%) |
|-------------------------|----------------|---------|
| Beeta (β <sup>-</sup> ) | 47,66          | 11,61   |
| Beeta (β <sup>-</sup> ) | 111,69         | 9,0     |
| Beeta (β <sup>-</sup> ) | 149,35         | 79,4    |
| Gamma                   | 112,9498       | 6,17    |
| Gamma                   | 208,3662       | 10,36   |

\* Beetaosakeste kohta on esitatud keskmine energia.

Luteetsium (<sup>177</sup>Lu) laguneb beetakiirguse mõjul stabiilseks hafniumiks (<sup>177</sup>Hf). Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Radiofarmatseutiline prekursor, lahus.  
Selge värvitu lahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

EndolucinBeta on radiofarmatseutiline prekursor, mis ei ole ette nähtud vahetuks kasutamiseks patsientidel. Preparaati kasutatakse ainult spetsiaalselt luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidiga radiomärgistamiseks välja töötatud ja vastava loa saanud kandemolekulide radiomärgistamiseks.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

EndolucinBetat tohivad kasutada ainult *in vitro* radiomärgistamises kogenud arstid.

##### Annustamine

Radiomärgistuseks vajaliku EndolucinBeta ja seejärel manustatava luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimpreparaadi kogus sõltub radiomärgistatud ravimpreparaadist ja selle kasutuseesmärgist. Teave on radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

##### *Lapsed*

Luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimpreparaatide lastel kasutamise lisateave on radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

##### Manustamisviis

EndolucinBeta on ette nähtud ravimite radiomärgistamiseks *in vitro*. Radiomärgistatud ravimit manustatakse seejärel ettenähtud viisil.

EndolucinBetat ei tohi manustada vahetult patsiendile.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 12.

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Teadaolev või kahtlustatav rasedus või juhud, mil rasedust ei saa välistada (vt lõik 4.6).

EndolucinBetaga radiomärgistamise teel saadud luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimite vastunäidustused on radiomärgistatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Kasulikkuse ja riski individuaalne hindamine

Iga patsiendi puhul peab kokkupuude kiirgusega olema põhjendatud eeldatava kasuga. Manustatud radioaktiivsus peab igal üksikjuhul olema nii vähene, kui on vajaliku ravitoime saamiseks võimalik.

EndolucinBetat ei tohi manustada vahetult patsiendile, vaid sellega radiomärgistatakse kandjamolekule (nt monoklonaalsed antikehad, peptiidid, vitamiinid või muud substraadid).

##### Neerupuudulikkus ja hematoloogilised häired

Nende haigustega patsientide korral tuleb hoolikalt kaalutleda kasu/riski suhet, sest võimalik on suurenenud kokkupuude kiirgusega. Soovitatav on hinnata konkreetsete üksikelundite (mis ei pruugi olla ravi sihtelund) kiirgusdoose.

Luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) peptiidi retseptori radionukliidravi järgselt neuroendokriinsete kasvajate korral on teatatud müelodüsplastilise sündroomi ja ägeda müeloidse leukeemia juhtudest.

#### *Müelosupressioon*

Ravi ajal luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) radioligandiga võib esineda aneemiat, trombotsütopeeniat, leukopeeniat, lümfopeeniat ja harvem neutropeeniat. Enamik juhte on kerged ja mööduvad. Mõnede patsientide puhul võib olla mõjutatud rohkem kui üks rakuliin. Verepilti tuleb jälgida algtasemel ja regulaarselt ravi ajal, vastavalt kliinilisele suunistele.

#### *Neerukiiritus*

Radiomärgisega somatostatiini analoogid erituvad neerude kaudu. Neuroendokriinsete kasvajate peptiidi retseptori radionukliidravi järgselt teiste radioisotoopidega on teatatud kiirituse põhjustatud nefropaatia juhtudest. Neerufunktsiooni tuleb hinnata enne ravi alustamist ja ravi ajal ning kaaluda tuleb neerude kaitsmist, vastavalt kliinilistele suunistele.

#### Kiirguskaitse

Eeldusel, et kiirgusallikas on punktallikas, on keskmine kiirgusneeldumine 20 tundi pärast doosiga 7,3 GBq EndolucinBetaga märgistatud radiofarmatseutikumi manustamist (jääkradioaktiivsus 1,5 GBq) isiku juures, kes on 1 m kaugusel patsiendi keha keskmest, mille abdominaalne raadius on 15 cm, 3,5  $\mu\text{Sv/h}$ . Kaks korda patsiendist kaugemal (2 m) on kiirgusneeldumine 4 korda väiksem, 0,9  $\mu\text{Sv/h}$ . Kui patsiendi abdominaalne raadius on 25 cm, on sama doosi korral kiirgusneeldumine 1 m kaugusel 2,6  $\mu\text{Sv/h}$ . Üldtunnustatud piirmäär ravi saanud patsiendi haiglast väljakirjutamiseks on 20  $\mu\text{Sv/h}$ . Enamikus riikides kehtib haiglatöötajatele sama doosi piirmäär kui üldrahvastikule, 1 mSv/a. Võttes keskmiseks kiirgusneeldumiseks 3,5  $\mu\text{Sv/h}$ , saavad haiglatöötajad töötada ilma kiirguskaitseta ligikaudu 300 tundi aastas nende patsientide lähedal, kellele on manustatud EndolucinBetaga märgistatud radiofarmatseutikume. Loomulikult peavad nuklearmeditsiinitöötajad kasutama standardseid kiirguskaitsevahendeid.

Teistele ravi saanud patsiendi lähedal viibivatele inimestele tuleb selgitada võimalusi, kuidas vähendada kokkupuudet patsiendist lähtuva kiirgusega.

#### Erihoiatused

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide kasutamise erihoiatuste ja ettevaatusabinõude teavet lugege ka radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest või pakendi infolehel.

Erihoiatused sugulastele, hooldajatele ja haiglatöötajatele on lõigus 6.6.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi ja teiste ravimite koostoimeuuringuid ei ole tehtud.

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide koostoimete teave on radiomärgistatud preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest või pakendi infolehel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Fertiilses eas naised

Kui radiofarmatseutikume kavatakse manustada fertiilses eas naistele, tuleb kindlasti kontrollida,

kas patsient on rase. Iga naise puhul, kellel on menstruatsioon ära jäänud, tuleb eeldada rasedust, kuni ei ole tõendatud vastupidist. Kui kahtlustatakse rasedust (näiteks kui menstruatsioon on ära jäänud või kui menstruatsioonid on ebaregulaarsed), tuleb kaalutleda alternatiivsete, ioniseerival kiirgusel mittepõhinevate meetodite kasutamist (kui võimalik). Enne  $^{177}\text{Lu}$ -ga radiomärgistatud ravimpreparaatide kasutamist tuleb usaldusväärse/valideeritud meetodi abil rasedus välistada.

#### Rasedus

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) radiomärgistatud ravimpreparaatide kasutamine on vastunäidustatud kindlaks tehtud või kahtlustatava raseduse korral või kui rasedus ei ole välistatud, seda ioniseeriva kiirguse ohu tõttu lootele (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

Enne radiofarmatseutikumi manustamist imetavale emale tuleb kaaluda radionukliidi manustamise edasilükkamist imetamise lõpetamiseni ja valida sobivaim radiofarmatseutikum, arvestades radioaktiivsuse eritumist rinnapiima. Kui manustamine on siiski vajalik, tuleb imetamine katkestada ja piim ära visata.

#### Fertiilsus

Kirjanduse andmete kohaselt ja konservatiivset käsitlusviisi jälgides (maksimaalne patsiendi annus 10 GBq, keskmine märgistussaagis ning täiendavaid meetmeid ei ole), saab arvestada, et  $^{177}\text{Lu}$ -ga märgistatud ravimpreparaadid ei põhjusta reproduktiivtoksilisust, sealhulgas spermatogeneesi kahjustusi meestel munandites või geenikahjustusi meestel munandites või naistel munasarjades.

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimite kasutamise lisateave seoses fertiilsusega on radiomärgistatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Teave luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimite toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele on radiomärgistatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimed, mis võivad tekkida pärast EndolucinBeta kasutamisel luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide manustamist, sõltuvad konkreetsest ravimpreparaadist. See teave on esitatud radiomärgistatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

Kokkupuudet ioniseeriva kiirgusega seostatakse vähkkasvajate ja pärilike häirete tekkeohuga. Ravist tingitud kiirgusega kokkupuutel saadud kiirgusdoos võib suurendada vähkkasvajate ja mutatsioonide esinemissagedust. Alati peab olema tagatud, et kiirguse riskid oleksid väiksemad kui haiguse enda riskid.

Kõrvaltoimed on rühmitatud vastavalt MedDRA esinemissageduste kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ).

#### *Vere ja lümfisüsteemi häired*

Väga sage: aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia ja lümfopeenia

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus:

Kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel, kes said eesnäärme-spetsiifilisele membraani antigeenile (PSMA) suunatud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud radioligande on teatatud mööduvast suukuivusest.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Vaba luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi esinemine organismis pärast EndolucinBeta tahtmatut manustamist suurendab luuüditoksilisust ja vereloome tüvirakkude kahjustumist. Seepärast tuleb EndolucinBeta tahtmatu manustamise korral vähendada radiotoksilisust, manustades kohe (1 tunni vältel) intravenoosselt kelaatoreid (nt Ca- DTPA või Ca-EDTA) sisaldavaid preparaate, et elimineerida radionukliid organismist.

EndolucinBetat ravieesmärgil kandjamelekulide radiomärgistamiseks kasutavates tervishoiuasutustes peavad olema olemas järgmised preparaadid:

- Ca-DTPA (trinaatriumkaltsiumdietüleenetriamiinpentaatsetaat) või
- Ca-EDTA (kaltsiumdinaatriumetüleeniamiintetraatsetaat).

Need kelaativad ained aitavad elimineerida luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu) radiotoksilisust, vahetades omavahel kompleksi kaltsiumiiooni ja luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu)iooni. Kelaativate ligandide (DTPA, EDTA) omaduse tõttu moodustada vesilahustuvaid komplekse elimineeruvad kompleksid ja seotud luteetsium (<sup>177</sup>Lu) kiiresti neerude kaudu.

1 g kelaativat ainet tuleb manustada aeglase 3–4-minutilise intravenoosse süste või infusiooniga (1 g 100–250 ml glükoosi või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuse kohta).

Kelaativ toime on suurim vahetult pärast kokkupuudet või ühe tunni möödudes, kui radionukliid on vereringes või koevedelikes ja plasmas. Kui kokkupuutest on möödunud > 1 h, ei tähenda see, et kelaativa aine manustamine oleks välistatud ja toime vähem tõhus. Intravenoosse manustamisega ei tohi siiski viivitada üle 2 tunni.

Alati tuleb jälgida patsiendi verenäitajaid ja luuüdi kahjustusnähtude ilmnemisel võtta kohe asjakohased meetmed.

Ravi ajal märgistatud biomolekulist organismi vabanenud vaba luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu) toksilisust *in vivo* saab vähendada kelaativate ainete järelmanustamisega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised terapeutilised radiofarmatseutikumid, ATC-kood: **ei ole veel omistatud**.

EndolucinBetaga radiomärgistamise teel saadud luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimpreparaatide manustamiseelsed farmakodünaamilised omadused olenevad radiomärgistatava ravimpreparaadi omadustest. Teave on radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

Luteetsium (<sup>177</sup>Lu) eraldab beetakiirgust, mille maksimaalne energia on mõõdukas (0,498 MeV) ja maksimaalne koopenetratsioon on ligikaudu 2 mm. Luteetsium (<sup>177</sup>Lu) eraldab ka madala energiaga gammakiirgust, mis võimaldab teha samade luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimpreparaatidega stsintigraafia-, biodistributsiooni- ja dosimeetriauringuid.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama EndolucinBetaga tehtud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, sest puudub oluline terapeutiline kasulikkus võrreldes laste jaoks olemasolevate raviviisidega. See erand ei laiene ravimi mis tahes terapeutilisele kasutamisele koos kandjamolekuliga (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

EndolucinBetaga radiomärgistamise teel saadud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide manustamiseelsed farmakokineetilised omadused olenevad radiomärgistatava ravimpreparaadi omadustest.

### Jaotumine pärast luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi tahtmatut intravenoosset manustamist

Pärast intravenoosset manustamist isastele ja emastele rottidele elimineerub luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriid verest kiiresti: 5 minutit pärast süstimist leidub veres ainult 1,52% süstitud aktiivsusest (%ID) (vastab aktiivsusele 0,08%ID/g) ning 1 tunni möödumisel pärast süstimist ei esine aktiivsust üle taustataseme.

Luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriid jaotub peamiselt maksa, põrna ja luudesse. Pärast ühe tunni möödumist on maksas sisalduv kogus 9,56% süstitud aktiivsusest grammi kohta (%ID/g) ja põrnas 5,26%ID/g. 5 minuti möödumisel on sisaldus luudes 0,01%ID/g ning pärast 12 tunni möödumist 0,23%ID/g. Järgmise 28 päeva jooksul võib täheldada  $^{177}\text{Lu}$  edasist kogunemist luudesse, mida osaliselt kompenseerib radioaktiivne lagunemine. Arvestades  $^{177}\text{Lu}$  radioaktiivsuse poolväärtusaega 6,647 päeva, on luudesse allesjäänud radioaktiivsus pärast 28 päeva möödumist ainult 0,06%ID/g.

Elimineerumine rooja ja uriiniga toimub aeglaselt. Eritumise ja radioaktiivse lagunemise tulemusena on 28 päeva pärast organismi allesjäänud koguradioaktiivsus ligikaudu 1,8% süstitud doosist.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

EndolucinBetaga radiomärgistamise teel saadud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide manustamiseelsed toksikoloogilised omadused olenevad radiomärgistatava ravimpreparaadi omadustest.

Mitteradioaktiivse luteetsiumkloriidi toksilisust on uuritud eri imetajatel ja eri manustamisviisidega. Intraperitoneaalne LD50 hiirtel on ligikaudu 315 mg/kg. Kassidel ei täheldatud farmakoloogilist mõju respiratoorsele ega kardiovaskulaarsele funktsioonile kuni kumulatiivse intravenoosse annuseni 10 mg/kg.  $^{177}\text{Lu}$ -kloriidi suur annus 10 GBq sisaldab 2,4  $\mu\text{g}$  luteetsiumi, mis vastab inimese annusele 0,034  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . See annus on ligikaudu 7 suurusjärgusjärku väiksem kui hiire intraperitoneaalne LD50 ja üle 5 suurusjärgu väiksem kui kassidel täheldatud toimet mitteavaldav annus (NOEL). Seetõttu võib EndolucinBetaga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide luteetsiumi metalliioonide toksilisuse välistada.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Vesinikkloriidhape, lahjendatud

### 6.2 Sobimatus

Ravimpreparaatide, näiteks monoklonaalsete antikehade, peptiidide, vitamiinide või teiste substraatide radiomärgistamist luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidiga mõjutab oluliselt metallijääkide olemasolu preparaates.

Kõik radiomärgistatava preparaadi ettevalmistamisel kasutatavad klaasvahendid, süstlanõelad jne tuleb hoolikalt puhastada, et neile ei jääks metalliliste lisandite jälgi. Metalliliste lisandite sisalduse minimeerimiseks tohib kasutada ainult happekindlaid süstlanõelu (nt mittemetallist).

Sobivusuuringute puudumise tõttu tohib seda ravimpreparaati segada ainult radiomärgistatavate

ravimpreparaatidega.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

Kuni 9 päeva alates tootmiskuupäevast.

Kui viaalist võtmise või viaali sisestamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb preparaat kohe ära kasutada. Kui preparaati ei kasutata kohe, vastutab säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Ebavajaliku kiirguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

Radiofarmatseutikume tuleb säilitada vastavalt radioaktiivsete materjalide säilitamise riiklikele nõuetele.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitu I tüüpi 2 ml või 10 ml V-kujulise või lameda põhjaga klaasviaal, mis on suletud bromobutüülkummist korki ja alumiiniumist ümbrisega.

Viaalid on kiirgust varjestavas pliikonteineris ning pakitud metallpurki ja kartongpakendisse.

Pakendi suurus: 1 viaal

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

EndolucinBeta ei ole ette nähtud vahetuks kasutamiseks patsientidel.

#### Üldhoiatus

Radiofarmatseutikume tohivad käsitseda ja manustada ainult volitatud isikud kliinilistes eritingimustes. Preparaadi üleandmine, säilitamine, kasutamine, transport ja hävitamine peavad vastama pädeva asutuse eeskirjadele ja/või olema reguleeritud vastavate litsentsidega.

Radiofarmatseutikume peab ette valmistama viisil, mis vastab nii kiirgusohutuse kui ka ravimikvaliteedi nõuetele. Samuti tuleb järgida asjakohaseid aseptikanõudeid.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 12.

Kui ükskõik millisel ravimi valmistamise hetkel saab konteiner kahjustada, ei tohi seda kasutada.

Manustamisprotseduur peab tagama, et ravimpreparaadi saastumise ja personali kiiritamise risk on minimaalne. Küllaldane varjestus on kohustuslik.

Pinna doosikiirus ja akumulunud kiirgusdoos sõltuvad paljudest teguritest. Seetõttu on kiirguse kohapealne ja tööaegne mõõtmine äärmiselt oluline ning nende andmete alusel tuleb võimalikult täpselt määrata personali üldine kiirgusdoos. Tervishoiutöötajatel soovitatakse võimalikult lühikest kokkupuuteaega patsientidega, kellele on süstitud luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud radiofarmatseutikume. Patsientide jälgimiseks on soovitatav kasutada telemonitoride süsteemi. Arvestades luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu) pikka poolväärtusaega, on eriti oluline vältida organismisisest saastumist. Sel põhjusel on kohustuslik kasutada vahetult kokkupuutel radiofarmatseutikumiga (viaal/süstal) ja patsiendiga kvaliteetseid (lateks/nitriil) kaitsekindaid. Kiirgusega korduva kokkupuute ohu vähendamiseks ei ole muid erisoovitusi kui eespool loetletud juhiste range järgimine.



Radiofarmatseutikumide manustamine tekitab teistele isikutele riske välise kiirguse või mahaläinud uriini, oksa jne põhjustatud saastuse tõttu. Sel põhjusel tuleb võtta riiklike eeskirjadega ettenähtud kiirguskaitsemeetmed.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

2 ml viaal: EU/1/16/1105/001  
10 ml viaal: EU/1/16/1105/002

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06. juuli 2016

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

## 11. DOSIMEETRIA

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimite intravenoosse manustamise järgne kiirgusdoos eri elundites sõltub konkreetsest radiomärgistatud molekulist.

Radiomärgistatud preparaadi manustamise järgsed kiirgusdoosi andmed iga preparaadi kohta on esitatud radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

Alljärgneva dosimeetriatabeli alusel saab hinnata konjugeerimata luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) osa kiirgusdoosis pärast luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaadi manustamist või kui EndolucinBetat on tahtmatult veeni süstitud.

Dosimeetrilised hinnangud põhinevad vastavalt MIRD infolehele nr 16 toimunud rottide biojaotusuuringul ning arvutused tehti tarkvarapakmega OLINDA 1.1. Mõõtehetked olid 5 minutit, 1 tund, 12 tundi, 2 päeva, 7 päeva ja 28 päeva.

**Tabel 2. Hinnangulised elundites neeldunud kiirgusdoosid ning efektiivdoosid (mSv/MBq) pärast  $^{177}\text{LuCl}_3$  tahtmatut intravenoosset manustamist inimeste eri vanuserühmadel, rottidega toimunud uuringute teabe põhjal (n=24)**

| Elund            | Neeldunud doos manustatud radioaktiivsuse ühiku (mSv/MBq) kohta |                       |                       |                      |                     |
|------------------|---|-----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
|                  | Täiskasvanud (73,7 kg)  | 15-aastased (56,8 kg) | 10-aastased (33,2 kg) | 5-aastased (19,8 kg) | 1-aastased (9,7 kg) |
| Neerupealised    | 0,2130  | 0,3070                | 0,4450                | 6,0400               | 0,9120              |
| Peaaju           | 0,0056  | 0,0068                | 0,0089                | 1,3500               | 0,0197              |
| Rinnanäärmed     | 0,0107  | 0,0134                | 0,0239                | 0,0377               | 0,0697              |
| Sapipõie sein    | 0,1090  | 0,1240                | 0,1610                | 0,2530               | 0,4500              |
| Jämesoole alaosa | 0,0104  | 0,0097                | 0,0167                | 0,0292               | 0,0522              |

|                                      |              |              |              |             |             |
|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| (LLI) sein                           |              |              |              |             |             |
| Peensool                             | 0,1090       | 0,0244       | 0,0434       | 0,0731      | 0,1260      |
| Maosein                              | 0,0556       | 0,0381       | 0,0648       | 0,1040      | 0,1860      |
| Jämesoole ülaosa<br>(ULI) sein       | 0,0297       | 0,0334       | 0,0609       | 0,1050      | 0,1830      |
| Südamesein                           | 0,0415       | 0,0535       | 0,0805       | 0,1190      | 0,2090      |
| Neerud                               | 0,3720       | 0,4490       | 0,6460       | 0,956       | 1,7200      |
| Maks                                 | 5,5600       | 7,5600       | 11,900       | 17,900      | 35,700      |
| Kopsud                               | 0,0574       | 0,0808       | 0,1140       | 0,1720      | 0,3230      |
| Lihad                                | 0,0143       | 0,0180       | 0,0260       | 0,0386      | 0,0697      |
| Munasarjad                           | 0,0106       | 0,0129       | 0,0224       | 0,0379      | 0,0709      |
| Kõhunääre                            | 0,0663       | 0,0818       | 0,1250       | 0,1900      | 0,3050      |
| Punane luuüdi                        | 0,5910       | 0,6670       | 1,2300       | 2,6200      | 6,6000      |
| Osteogeensed rakud                   | 2,1500       | 2,8100       | 4,5900       | 7,8000      | 18,800      |
| Nahk                                 | 0,0073       | 0,0091       | 0,0140       | 0,0217      | 0,0412      |
| Põrn                                 | 5,7300       | 8,5000       | 13,500       | 21,600      | 40,700      |
| Munandid                             | 0,0022       | 0,0029       | 0,0049       | 0,0088      | 0,0188      |
| Harknääre                            | 0,0102       | 0,0128       | 0,0179       | 0,0276      | 0,0469      |
| Kilpnääre                            | 0,0058       | 0,0075       | 0,0113       | 0,0206      | 0,0377      |
| Kusepõie sein                        | 0,0043       | 0,0056       | 0,0116       | 0,0247      | 0,0435      |
| Emakas                               | 0,0085       | 0,0102       | 0,0184       | 0,0331      | 0,0635      |
| Ülejäänud organism                   | 0,2330       | 0,2990       | 0,5060       | 0,8380      | 1,6900      |
|                                      |              |              |              |             |             |
| <b>Efektiivne doos<br/>(mSv/MBq)</b> | <b>0,534</b> | <b>0,721</b> | <b>1,160</b> | <b>1,88</b> | <b>3,88</b> |

Efektiivne doos 73,7 kg kehamassiga täiskasvanule pärast 1 GBq aktiivsuse tahtmatut intravenooset süstimist on 534 mSv.

## 12. RADIOFARMATSEUTIKUMI ETTEVALMISTAMISE JUHEND

Enne kasutamist tuleb kontrollida pakendit ja radioaktiivsust. Aktiivsust võib mõõta ionisatsioonikambriga.

Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kiirgab beeta(-)/gammakiirgust. Aktiivsuse mõõtmine ionisatsioonikambriga on väga tundlik geomeetriliste tegurite suhtes, mispärast tuleb neid teha ainult asjakohaselt valideeritud geomeetrilistes tingimustes.

Järgida tuleb tavapäraseid steriilsuse ja radioaktiivsuse ettevaatusmeetmeid.

Preparaati tohib viaalist eemaldada aseptilistes tingimustes. Viaale ei tohi avada enne korgi desinfitseerimist, lahus tuleb tõmmata läbi korgi, kasutades sobiva kaitsevarjusega ühekordset süstalt ja ühekordset steriilset nõela või heakskiidetud automaatsüsteemi.

Kui viaal on kahjustunud, ei tohi preparaati kasutada.

Kompleksi moodustaja ja teised reaktiivid tuleb lisada luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi viaali. Vaba luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) seondub ja koguneb luudesse. See võib põhjustada osteosarkoome. Enne luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud konjugaatide intravenooset manustamist on soovitatav lisada sideainet (nt DTPA), et siduda esinev vaba luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kompleksi, mis eraldab luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) organismist kiiresti neerude kaudu.

Tagada tuleb EndolucinBeta radiomärgistatud kasutuskõlblike radiofarmatseutikumide radiokeemilise puhtuse adekvaatne kvaliteedikontroll. Radiokeemiliste lisandite piirmäärade kehtestamisel tuleb arvestada luteetsium-177 radiotoksilisuse potentsiaali. Sel põhjusel tuleb minimeerida vaba seondumata luteetsium-177 sisaldust.

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### METALLPURK ja KARTONGPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmatseutiline prekursor, lahus  
Luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 40 GBq luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi aktiivsuse referentsajal (ART).

#### 3. ABIAINED

Abiaine: Vesinikkloriidhape, lahjendatud

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Radiofarmatseutiline prekursor, lahus.

MAHT: ... ml

AKTIIVSUS: ... GBq/viaal aktiivsuse referentsajal (ART)

Eriaktiivsus: ... GBq/mg aktiivsuse referentsajal (ART)

ART: {PP.KK.AAAA kell 12.00 Kesk-Euroopa aja järgi}

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Manustamiseks pärast *in vitro* radiomärgistamist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {PP.KK.AAAA, kell hh.00 Kesk-Euroopa aja järgi}



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Ebavajaliku kiirguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.  
Säilitada vastavalt radioaktiivsete materjalide säilitamise kohalikele eeskirjadele.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ITG Isotope Technologies Garching GmbH D-85748 Garching/Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

2 ml viaal: EU/1/16/1105/001  
10 ml viaal: EU/1/16/1105/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PLIIKONTEINER

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmatseutiline prekursor, lahus  
Luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 40 GBq luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi aktiivsuse referentsajal (ART).

#### 3. ABIAINED

Abiaine: Vesinikkloriidhape, lahjendatud

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Radiofarmatseutiline prekursor, lahus.

MAHT: ... ml

AKTIIVSUS: ... GBq/viaal aktiivsuse

ART: {PP.KK.AAAA kell 12.00 Kesk-Euroopa aja

Eriaktiivsus: ... GBq/mg aktiivsuse  
referentsajal (ART)

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Manustamiseks pärast *in vitro* radiomärgistamist.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {PP.KK.AAAA, kell hh.00 Kesk-Euroopa aja järgi}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Ebavajaliku kiirguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.  
Säilitada vastavalt radioaktiivsete materjalide säilitamise kohalikele eeskirjadele.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ITG Isotope Technologies Garching GmbH  
D-85748 Garching/Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

2 ml viaal: EU/1/16/1105/001  
10 ml viaal: EU/1/16/1105/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

VIAAL (2 ml, 10 ml)

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

EndolucinBeta 40 GBq/ml  
Luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP: {PP.KK.AAAA, hh.00 CET}

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. 5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

MAHT: ... ml

AKTIIVSUS: ... GBq/viaal

ART: {PP.KK.AAAA, 12.00 CET}

**6. MUU**



ITG Isotope Technologies Garching GmbH  
D-85748 Garching  
Saksamaa

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmatseutiline prekursor, lahus

Luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

**Enne EndolucinBetaga kombineeritud ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga, kes juhendab protseduuri.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis on EndolucinBeta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi kasutamist
3. Kuidas EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EndolucinBetat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis on EndolucinBeta ja milleks seda kasutatakse

EndolucinBeta ei ole ravim ja see ei ole ette nähtud iseseisvaks kasutamiseks. EndolucinBetat tuleb kasutada kombinatsioonis teiste ravimitega (kanderavimid).

EndolucinBeta on radiofarmatseutiline prekursor. EndolucinBeta sisaldab toimeainena luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi, millest eraldub beetakiirgust, mis tekitab lokaalse kiirgusefekti. Seda kiirgust kasutatakse teatud haiguste raviks.

EndolucinBetat tuleb enne manustamist kombineerida kanderavimiga. Seda protseduuri nimetatakse radiomärgistamiseks. Seejärel viib kanderavim EndolucinBeta organismis haiguskohtesse. Asjaomased kanderavimid on spetsiaalselt välja töötatud kasutamiseks koos luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidiga ning need võivad olla ained, mis tunnevad ära organismi teatud rakutüübi.

EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi kasutamisega kaasneb kokkupuude radioaktiivsusega. Teie arst ja nukleaarmeditsiini arst on otsustanud, et radiofarmatseutikumiga toimuva protseduuri kliiniline kasulikkus on suurem kui kaasnev kiirgusrisk.

Palun tutvuge ka EndolucinBetaga radiomärgistatava ravimi pakendi infolehega.

#### 2. Mida on vaja teada enne EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi kasutamist

**EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimeid ei tohi kasutada:**

- kui olete luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase või arvate end olevat rase.

Lisateabe saamiseks tutvuge palun ka EndolucinBetaga radiomärgistatava ravimi pakendi infolehega.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

EndolucinBetat ei tohi manustada vahetult patsientidele.

Eriti ettevaatlik tuleb EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi kasutamisel olla,

- kui teil on neerupuudulikkus või luuüdi haigus.

Luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) radioligandiga ravi võib põhjustada järgnevat kõrvaltoimeid

- punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia)
- vereliistakute, mis on olulised verejooksu peatumiseks, arvu vähenemine (trombotsütopeenia)
- valgete vereliblede, mis on olulised organismi kaitses infektsioonide vastu, arvu vähenemine (leukopeenia, lümfopeenia või neutropeenia)

Enamik neist nähtudest on kerged ja mööduvad. Kuna luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) võib vahel mõjutada teie vererakke, siis laseb arst teha vereanalüüsi enne ravi algust ja regulaarselt ravi kestel.

Vähesel arvul patsientidest on tekkinud neuroendokriinsete kasvajat ravi järgselt luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) luuüdi (müelodüsplastiline sündroom) ja verevähk (leukeemia). Pole teada, kas nende vähijuhtude põhjustajaks oli luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ).

Neuroendokriinsete kasvajat peptiidi-retseptorite ravi ajal väljutavad neerud radiomärgistatud somatostatiini analooge. Seepärast võtab arst teilt vereproove neerufunktsiooni hindamiseks enne ravi algust ja ravi kestel.

Täiendavaid hoiatusi ja ettevaatusabinõusid vaadake palun ka EndolucinBetaga radiomärgistatava ravimi pakendi infolehel.

### **Lapsed ja noorukid**

EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimeid ei tohi kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

### **Muud ravimid ja EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimid**

Teatage oma nuklearmeditsiini arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sest need võivad mõjutada protseduuri.

Ei ole teada, kas luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidil on koostoimeid teiste ravimitega, sest seda ei ole konkreetselt uuritud.

### **Rasedus ja imetamine**

Enne EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimite manustamist teatage nuklearmeditsiini arstile, kui on olemas võimalus, et võite olla rase, kui teil on menstruatsioon ära jäänud või kui toidate rinnaga.

Kahtluse korral pidage nõu nuklearmeditsiini arstiga, kes juhendab protseduuri.

#### *Kui te olete rase*

EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimeid ei tohi raseduse korral manustada.

#### *Kui te toidate rinnaga*

Teil palutakse rinnaga toitmine katkestada.

Palun küsige oma nuklearmeditsiini arstilt, millal tohite imetamist jätkata.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

EndolucinBetaga kombineeritud ravim võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Palun lugege hoolikalt asjaomase ravimi pakendi infolehte.

## **3. Kuidas EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimit kasutada**

Radiofarmatseutikumide kasutamist, käsitlemist ja hävitamist reguleerivad ranged eeskirjad.

EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimeid tohib kasutada üksnes spetsiaalsel piiratud alal. Seda ravimit käsitsevad ja manustavad teile ainult inimesed, kes on saanud vastava väljaõppe ja on pädevad seda ohutult kasutama. Nad tagavad ravimi ohutu kasutamise ja selgitavad teile oma tegevust.

EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi annuse määrab teie raviprotseduuri juhendav nukleaarmeditsiini arst. Sõltuvalt EndolucinBetaga koos kasutatavast ravimist ja selle kasutamise eesmärgist kasutatakse väikseimat võimalikku annust, mis tagab soovitud tulemuse.

### **EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi manustamine ja protseduuri läbiviimine**

EndolucinBetat tohib kasutada üksnes kombinatsioonis teise ravimiga (kanderavim), mis on spetsiaalselt välja töötatud ja heaks kiidetud kombineerimiseks luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidiga. Manustamine sõltub kanderavimi tüübist. Palun lugege asjaomase ravimi pakendi infolehte.

### **Protseduuri kestus**

Teie nukleaarmeditsiini arst teatab teile protseduuri tavapärase kestuse.

### **Pärast EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi manustamist**

Nukleaarmeditsiini arst teatab teile, kui peate pärast EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi manustamist järgima teatud ettevaatusabinõusid. Küsimuste korral võtke palun ühendust oma nukleaarmeditsiini arstiga.

### **Kui teile manustatakse EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimit rohkem kui ette nähtud**

Et EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimit manustab nukleaarmeditsiini arst rangelt kontrollitud tingimustes, on üleannustamise võimalus väga väike. Üleannustamise või märgistamata toote tahtmatu intravenoosse manustamise korral saate siiski asjakohast ravi, millega eemaldatakse radionukliid organismist.

Kui teil on lisaküsimusi EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga, kes juhendab protseduuri.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka EndolucinBetaga radiomärgistatud ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eesnäärmevähiga patsientidel, keda raviti luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) on teatatud suukuivusest, mis on olnud mööduv.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- vererakkude arvu langus (vereliistakud, punased või valged verelibled)

Pärast EndolucinBetaga radiomärgistatud ravimi manustamist kannab see organismi teatud koguses ioniseerivat kiirgust (radioaktiivsust), mis võib tekitada teatavat vähi- või pärilike defektide riski. Igal juhul on radiomärgistatud ravimi manustamisest saadav võimalik kasu suurem kui kiirgusrisk.

Lisateave on asjaomase radiomärgistatava ravimi pakendi infolehel.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas EndolucinBetat säilitada**

Teil ei ole vaja seda ravimit säilitada. Seda ravimit säilitatakse spetsialisti vastutusel selleks ettenähtud ruumides. Radiofarmatseutikumide säilitatakse radioaktiivsete ainete säilitamise riiklike eeskirjade



kohaselt.

Alljärgnev teave on üksnes spetsialistile. Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast märget „Kõlblik kuni:“. EndolucinBeta säilitatakse originaalpakendis, mis tagab kaitse radioaktiivsuse eest.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida EndolucinBeta sisaldab

- Toimeaine on luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid.  
1 ml steriilset lahust sisaldab 40 GBq luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi aktiivsuse referentsajal (vastab 10 mikrogrammile luteetsiumile (<sup>177</sup>Lu) luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidina). (GBq: gigabekrell on radioaktiivsuse mõõtühik.)
- Teine koostisosa on vesinikkloriidhape, lahjendatud.

### Kuidas EndolucinBeta välja näeb ja pakendi sisu

EndolucinBeta on radiofarmatseutiline prekursor, lahus. EndolucinBeta on läbipaistev ja värvitu lahus värvitus I tüüpi 2 ml või

10 ml klaasviaalis, millel on V-kujuline või lame põhi ning mis on suletud bromobutüülkummist korki ja alumiiniumist ümbrisega.

Iga pakend sisaldab 1 viaali, mis on kiirgust varjestavas pliikonteineris ning pakitud metallpurki ja kartongpakendisse.

Iga viaal sisaldab 0,075–3,75 ml lahust (vastab aktiivsusele vahemikus 3–150 GBq aktiivsuse referentsajal). Maht sõltub EndolucinBeta kombinereeritavate ravimite kogusest, mida nuklearmeditsiini arst vajab patsiendile manustamiseks.

### Müügiloo hoidja ja tootja

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

**Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}**

### Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

EndolucinBeta täielik ravimi omaduste kokkuvõte on eraldi dokumendina toote pakendis, et anda tervishoiutöötajatele täiendavat teaduslikku ja praktilist teavet selle radiofarmatseutikumi manustamise ja kasutamise kohta.

Palun tutvuge ravimi omaduste kokkuvõttega.

#### **IV LISA**

### **TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet luteetsiumi isotoobi massiarvuga 177 perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

### Vereloomehäired

Vereloomehäirete, sh aneemia, trombotsütopeenia ja leukopeenia, esinemisest on teatatud arvestatava järjepidevusega mitmetes uuringutes, mis käsitlevad luteetsium 177 kasutamist – neuroendokriinsete kasvajat (NET) peptiidi retseptorite radionukliidravi (Lu177-PRRT) turuletulekueelses faasis. Sarnaselt esines hiljutises randomiseeritud uuringus NETTER-1 erineva raskusega trombotsütopeenia, lümfopeenia ja leukopeenia juhte Lu177-DOTATATE ravirühmas märgatavalt sagedamini kui kontrollrühmas. Samuti täheldati kergest tendentsi aneemia sagedamale esinemisele ravirühmas ning mitteolulist erinevust neutropeeniaga patsientide protsendis. Vereloomehäired on Lu177 PRRT kõrvaltoimena kirjeldatud mitmetes Euroopa kasutussuunistes. Eudravigilance'i kaudu on teatatud kolmest hemotoksilisuse juhust Lu177-PRRT puhul neuroendokriinsete kasvajat ravis. Kõigil juhtudel kirjeldatakse ajalist seost ravimi kasutamise ja kõrvaltoime tekkimise vahel ning ühel juhul viidatakse kõrvaltoime taastekkimisele ravimi teistkordsel kasutamisel.

Vereloomehäireid on täheldatud ka pärast metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärme vähi (mCRPC) eesnäärme-spetsiifilisele membraani antigeenile sihitud Lu177-ravi. Lisaks on selline seos toimemehhanismi põhjal bioloogiliselt usutav.

Olemasolevate andmete põhjal soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee täiendada Lu177 ravimiteavet, et teavitada ravimi väljakirjutajaid ja patsiente sellise kõrvaltoime võimalikkusest.

### Raviga seotud müelodüsplastiline sündroom (MDS) / äge müeloidne leukeemia (ÄML)

Raviga seotud müeloidsetest neoplasmidest (t-MN) teatati 1-2 %-l neuroendokriinsete kasvajat Lu177 peptiidi retseptorite radionukleiidravi saanud patsientidest mitmetes turuletulekueelsetes Lu177 uuringutes. Lisaks kirjeldati hiljuti avaldatud analüüsis Lu177-DOTATATE'ist neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel (Brabander et al 2017) müeloplastilise sündroomi ja ägeda leukeemia juhte. Uuringu NETTER-1 käesoleva aasta alguses avaldatud vaheanalüüsis teatati ühest müeloplastilise sündroomi juhust Lu177-DOTATATE'i rühmas.

Müügiloa hoidjale on teatatud 3 turuletulekujärgsest müelodüsplastilise sündroomi juhust ja 1 turuletulekujärgsest ägeda leukeemia juhust. Lisaks tuvastati Eudravigilance'i andmebaasist üks luuüdi analüüsiga kinnitatud juht pärast nelja Lu177 peptiidi retseptorite radionukleiidravi tsükli iileumi metastaatilise kartsinoidse kasvaja ravis patsiendil, kelle haigusloos puudus varasem kemo- või radioteraapia.

Ravi seost müeloidsete neoplasmidega loetakse bioloogiliselt usutavaks. Lisaks näib mõju olevat võrdlemisi spetsiifiline, kuna täheldatud ei ole teisi pahaloomuliste kasvajat liike. Samuti ühtib see mõningal määral teadaolevate andmetega teiste radiofarmatseutiliste preparaatide, nt radioaktiivne jood, pikaajaliste ohutusprofiilide kohta. Müelodüsplastilist sündroomi / ägedat müeloidset leukeemiat ei ole käesolevalt veel täheldatud metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärme vähi ravis eesnäärme spetsiifilisele membraani antigeenile sihitud radioligandidega (sh Lu177't sisaldavad). Siiski on võimalik, et toksilisuse mittetäheldamine tuleneb selle haiguse teistsugusest prognoosist.

Sellest tulenevalt on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et tervishoiutöötajaid ja patsiente tuleb teavitada müelodüsplastilise sündroomi / ägeda müeloidse leukeemia juhtude esinemisest neuroendokriinsete kasvajat peptiidi retseptorite radionukleiidravi kasutajatel Lu177'ga ning ravimiteabe täiendamine on põhjendatud.

### Neerufunktsiooni häire

Radiomärgistatud somatostatiini analoogid erituvad neerude kaudu. Seoses teise radioligandiga, 90Y-DOTATATE, on täheldatud biopsiaga kinnitatud radiatsioonist tulenevat nefropaatiat koos trombootilise mikroangiopaatiaga, mis võib põhjustada kroonilist neeruhaigust. Kuigi, Lu177 penetratsioonisügavus on väiksem kui Y90'1. Uuringu NETTER-1 andmed ei ole seni näidanud toksilisust neerudele seoses Lu177'ga. Lisaks, kuigi on teatatud väikesest arvust turuletulekujärgsetest juhtudest, on need olnud mõjutatud varasemast haigusloost. Siiski on senistes uuringutes, sh NETTER-1, ja turuletulekujärgsete juhtude puhul patsientidele tehtud aminohappe infusiooni. See vastab Euroopa kliinilistele suunistele, mille järgi radiatsiooni põhjustatud nefropaatia on neuroendokriinsete kasvajate radioligand-ravi üks võimalikest kõrvalmõjudest ning mis soovivad neerude kaitsmiseks teha aminohappe infusioone.

Radiatsiooni põhjustatud nefropaatiat ei ole käesolevalt veel täheldatud seoses eesnäärme spetsiifilisele membraani antigeenile suunatud radioligand-raviga metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärme vähi puhul.

Võttes eeltoodud arvesse leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimiteavet tuleb täiendada kajastamiseks olemasolevaid andmeid ja hetkel kehtivaid suuniseid.

### Kserostoomia

Kserostoomia ja Lu177 vaheline seos on bioloogiliselt usutav metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärme vähi eesnäärme spetsiifilisele membraani antigeenile sihitud Lu177'ga radioligand-ravi kontekstis, kuna süljenäärmed ekspresseerivad eesnäärme spetsiifilist membraani antigeeni ning on radiatsiooni suhtes tundlikud organid. Mitmed dosimeetrilised analüüsid on näidanud, et süljenäärmed on üheks organitest, mis saavad metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärme vähi radioligand-ravi ajal suurima doosi. Samuti on täheldatud mõju süljenäärmetele metastaatilise kastratsiooni suhtes resistentse eesnäärme vähi radioligand-ravi ka teiste radioisotoopidega peale Lu177. Käesolevalt ei ole müügiloa hoidjale veel teatatud kserostoomia juhtudest. Siiski tuleb arvestada, et kuna see kõrvaltoime esineb pigem kergel ja mööduval kujul, on tõenäoline, et kõigist juhtudest ei teatagi.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

### **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Luteetsiumi isotoobi massiarvuga 177 kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et luteetsiumi isotoopi massiarvuga 177 sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.