

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

EndolucinBeta 40 GBq/ml forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausninni inniheldur 40 GBq lútesín (^{177}Lu) klóríð á viðmiðunartíma (e. activity reference time), sem samsvarar 10 míkrógrömmum af lútesíni (^{177}Lu) sem klóríð.

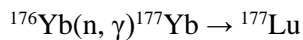
Viðmiðunartíminn er 12.00 (hádegi) á ráðgerða geislamerkingardeginum, sem viðskiptavinurinn hefur tilgreint, og getur verið 0 til 7 dögum frá framleiðsludeginum.

Hvert 2 ml hettuglas inniheldur virkni á bilinu 3 – 80 GBq sem samsvarar 0,73 – 19 míkrógrömmum af lútesíni (^{177}Lu), á viðmiðunartíma. Magnið er 0,075 – 2 ml.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur virkni á bilinu 8 – 150 GBq sem samsvarar 1,9 – 36 míkrógrömmum af lútesíni (^{177}Lu), á viðmiðunartíma. Magnið er 0,075 – 3,75 ml.

Fræðileg sértæk virkni er 4110 GBq/mg af lútesíni (^{177}Lu). Sértæk virkni lyfsins á viðmiðunartíma er sýnd á merkimiðanum og er ávallt meiri en 3000 GBq/mg.

Burðarefnislaust Lútesín (^{177}Lu) klóríð er myndað með nifteindageislun á mjög auðguðu (> 99 %) ytterbíní (^{176}Yb) með varmanifteindaflæði á bilinu 10^{13} og 10^{16} $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$. Eftirfarandi kjarnahvörf eru í gangi í geisluninni:



Ytterbíníð, sem myndast, (^{177}Yb) með helmingunartímann 1,9 klst. hrörnar í lútesín (^{177}Lu). Í litskiljunarferlinu skilst uppsafnaða lútesínið (^{177}Lu) frá upprunalega merkefninu með efnafræðilegum hætti.

Lútesín (^{177}Lu) gefur frá sér bæði miðlungisorku betaagnir og myndgeranlegar gamma ljóseindir og er með helmingunartímann 6,647 daga. Helsta geislun af lútesíni (^{177}Lu) er sýnd í töflu 1.

Tafla 1: Lútesín (^{177}Lu) upplýsingar um helstu geislun		
Geislun	Orka (keV)*	Hlutmergð (%)
Beta (β)	47,66	11,61
Beta (β)	111,69	9,0
Beta (β)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

* meðalorkugildi eru skráð fyrir betaagnir

Lútesín (^{177}Lu) hrörnar með beta geislun í stöðugt hafnín (^{177}Hf).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn.

Tær litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

EndolucinBeta er forefni fyrir geislavirkt lyf og er ekki ætlað til beinnar notkunar hjá sjúklingum. Lyfið skal aðeins nota til geislamerkingar burðarsameinda sem hafa verið þróaðar sérstaklega og heimilt er að geislamerkja með lútesín (^{177}Lu) klóríði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

EndolucinBeta skal aðeins notað af sérfræðingum sem hafa reynslu af geislamerkingu *in vitro*.

Skammtar

Magn EndolucinBeta sem þarf til geislamerkingar og magn þess lyfs sem geislamerkja á með lútesíni (^{177}Lu) og gefið er í framhaldi af því mun ráðast af geislamerkta lyfinu og fyrirhugaðri notkun þess. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Börn

Nánari upplýsingar um notkun lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja handa börnum eru í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Lyfjagjöf

EndolucinBeta er ætlað til geislamerkingar *in vitro* á lyfjum sem gefin eru í framhaldi af því á viðeigandi hátt.

Gefið sjúklingum ekki EndolucinBeta beint.

Sjá leiðbeiningar í kafla 12 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Staðfest meðganga eða grunur um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð (sjá kafla 4.6).

Upplýsingar um frábendingar lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja sem undirbúin eru með geislamerkingu með EndolucinBeta eru í samantekt á eiginleikum/fylgiseðli viðkomandi lyfs sem á að geislamerkja.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Réttlætning lyfjagjafar byggð á einstaklingsbundnu mati áhættu/ávinninga

Útsetning fyrir geislavirkni verður að vera réttlætning með væntanlegum ávinningi fyrir hvern sjúkling. Í öllum tilvikum skal gefa eins lítinn skammt og mögulegt er til þess að ná tilætluðum meðferðaráhrifum.

Ekki á að gefa sjúklingi EndolucinBeta beint heldur skal nota það til að geislamerkja burðarsameindir eins og einstofna mótefni, peptíð eða önnur hvarfefni.

Skert nýrnastarfsemi og blóðsjúkdómar

Nauðsynlegt er að fram fari ítarlegt mat á hlutfalli ávinninga-áhættu hjá sjúklingum þar sem aukin geislun er möguleg. Mælt er með því að framkvæma sjálfstætt mat á geislaskammtastærðum fyrir ákveðin líffæri sem eru ef til vill ekki marklíffæri meðferðarinnar.

Tilkynnt hefur verið um tilvik mergrangvaxtar og bráðs kyrningahvítblæðis í kjölfarið á peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð með lútesíni (^{177}Lu) (peptide receptor radionuclide therapy [PRRT]) við taugainnkirtlaæxlum.

Mergbæling

Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð og sjaldnar daufkyrningafæð kunna að koma fram við geislalindilsmeðferð með lútesíni (^{177}Lu). Flest tilvik eru væg og skammvinn. Hjá sumum sjúklingum geta fleiri en ein frumulína orðið fyrir áhrifum. Blóðfrumnatalning skal gerð í upphafi og hafa skal reglulegt eftirlit með henni meðan á meðferð stendur, í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Geislun á nýrun

Geislamerktar sómatóstatín hliðstæður skiljast út um nýrun. Tilkynnt hefur verið um geislatengda nýrnasjúkdóma í kjölfar PRRT meðferðar við taugainnkirtlaæxlum, þar sem notast var við aðrar geislasamsætur. Meta skal nýrnastarfsemi í upphafi og meðan á meðferð stendur, og íhuga skal aðferðir til að vernda nýrun, í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Geislavarnir

Námundun á upptökum til marks sýnir að meðalskammtastærð 20 klukkustundum eftir gjöf á 7,3 GBq skammti af EndolucinBeta merktum geislavirkum lyfjum (geislunarleifar 1,5 GBq) sem einstaklingur í 1 metra fjarlægð frá líkamsmiðju sjúklings með kviðarradíus upp á 15 cm verður fyrir er 3,5 $\mu\text{Sv/klst}$. Ef fjarlægðin að sjúklingnum er tvöfölduð í 2 metra að þá dregur það fjórfalt úr skammtastærðinni í 0,9 $\mu\text{Sv/klst}$. Sami skammtur í sjúklingi með kviðarradíus upp á 25 cm leiðir til skammtastærðar í 1 metra fjarlægð upp á 2,6 $\mu\text{Sv/klst}$. Almenn viðurkennd mörk fyrir útskrift sjúklingsins, sem var meðhöndlaður, af sjúkrahúsinu eru 20 $\mu\text{Sv/klst}$. Í flestum löndum eru útsetningarmörkin fyrir starfsfólk sjúkrahússins þau sömu og fyrir almenning, 1 mSv/á ári. Ef 3,5 $\mu\text{Sv/klst}$ skammtastærðin er notuð sem meðaltal þá gerir hún starfsfólki sjúkrahússins kleift að vinna u.þ.b. 300 klukkustundir á ári í mikilli návist við sjúklinga sem hafa fengið meðferð með EndolucinBeta merktum geislavirkum lyfjum án þess að klæðast geislahlíðarfatnaði. Auðvitað er gert ráð fyrir því að geislunarstarfsfólkið klæðist stöðluðum geislahlíðarfatnaði.

Upplýsa ætti aðra einstaklinga í návist meðhöndlaða sjúklingsins um möguleikana á að draga úr geislaútsetningu frá sjúklingnum.

Sérstakar aðvaranir

Upplýsingar um sérstakar aðvaranir og sérstaka aðgát við notkun lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja eru einnig í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkjja.

Frekari upplýsingar um varúðarráðstafanir fyrir ættingja, umönnunaraðila og starfsfólk sjúkrahússins eru að finna í kafla 6.6.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum lútesín (^{177}Lu) klóríðs við önnur lyf.

Upplýsingar um milliverkanir í tengslum við notkun lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja eru í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkjja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ef nota skal geislavirk lyf fyrir konu á barneignaraldri er mikilvægt að kanna hvort hún sé þunguð. Gera skal ráð fyrir því að allar konur sem ekki fá blæðingar eftir tíðahring séu barnshafandi þar til

annað sannast. Ef hún er hugsanlega þunguð (ef hún hefur ekki fengið blæðingar eða hefur mjög óreglulegar blæðingar, o.s.frv.) skal bjóða henni upp á aðra meðferð en jónandi geislun (ef önnur meðferð er til). Áður en ¹⁷⁷Lu-merkt lyf eru notuð skal útiloka þungum með viðeigandi/viðurkenndu prófi.

Meðganga

Ekki skal nota lútesín (¹⁷⁷Lu)-merkt lyf ef þungun hefur verið staðfest eða grunur leikur á um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð vegna jónandi geislunar á fóstur (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Áður en móður með barn á brjósti eru gefin geislavirk lyf, skal f huga hvort seinka skuli notkun geislavirkra lyfja þar til móðirin hefur hætt brjóstgjöf og hvaða geislavirkt lyf henti best í viðeigandi tilviki með tilliti til seytingar geislavirkinnar í brjóstamjólk. Ef notkun lyfsins er talin nauðsynleg, skal ráðleggja móðurinni að hætta brjóstgjöf og brjóstamjólkinni fargað.

Frjósemi

Samkvæmt skýrslum, sem birtar hafa verið, og þegar notaðir eru hóflegir skammtar (hámarksskammtur til sjúklings 10 GBq, meðalvirkni skv. merkingu og engin önnur meðferð), má telja að ¹⁷⁷Lu-merkt lyf hafi ekki eituráhrif á frjósemi, þar með taldar skemmdir á sæðismyndun í eistum karlmanna eða genaskemmdir í eistum karlmanna eða eggjastokkum kvenna.

Nánari upplýsingar um notkun lútesín (¹⁷⁷Lu)-merktra lyfja í tengslum við frjósemi eru í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli geislamerкта lyfsins.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla eftir meðferð með lútesín (¹⁷⁷Lu)-merktum lyfjum eru tilgreind í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eftir gjöf lútesíns (¹⁷⁷Lu)-merkts lyfs, sem útbúið hefur verið með geislamerkingu með EndolucinBeta, eru háðar því lyfi sem notað er. Upplýsingar um það er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Útsetning fyrir jónandi geislum tengist krabbameinsmyndun og hugsanlegri þróun á erfðagöllum. Geislaskammturinn af völdum læknisfræðilegrar útsetningar getur leitt til aukinnar tíðni krabbameins og stökkbreytinga. Í öllum tilvikum er nauðsynlegt að tryggja að áhættan af geisluninni sé minni en af sjúkdómnum sjálfum.

Aukaverkunum er skipt í tíðniflokka með MedDRA flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Blóð og eitlar

Mjög algengar: Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð og eitelfrumufæð

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Tilkynnt hefur verið um munnþurrk hjá sjúklingsum með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem svarar ekki andhormónameðferð, sem fá PSMA-miðaða lútesín (¹⁷⁷Lu)-merkta geislabinbla, og hann hefur reynst skammvinnur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu á milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengjast lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilvist óbundins lútesín (^{177}Lu) klóríðs í líkamanum eftir gjöf fyrir slysi á EndolucinBeta hefur í för með sér auknar eiturverkanir á beinmerg og skemmdir á blóðmyndandi stofnfrumum.

Þess vegna verður, ef EndolucinBeta er gefið fyrir slysi, að minnka eituráhrif á sjúklinginn vegna geislunar tafarlaust með því að gefa honum (þ.e. innan 1 klst.) tilbúin lyf sem innihalda klóbíndiefni eins og Ca-DTPA eða Ca-EDTA til að auka úthreinsun geislavirka efnisins úr líkamanum.

Eftirfarandi tilbúin lyf verða að vera til taks á heilbrigðisstofnunum sem nota EndolucinBeta til að geislamerkja burðarsameindir í lækningaskyni:

- Ca-DTPA (trínatríum kalsíum díetýlentríaminpentaasetat) eða
- Ca-EDTA (kalsíum dínatríum etýlendíamíntetraasetat)

Þessi klóbíndiefni auka útskilnað geislunar lútesíns (^{177}Lu) með skiptum á kalsíum jóninni í sambandinu og lútesín (^{177}Lu) jóninni. Vegna getu klóbíndiefnanna (DTPA, EDTA) til að mynda vatnsleysanleg sambönd hreinsast samböndin með bundnu lútesíni (^{177}Lu) hratt út um nýru.

Gefa skal 1 g af klóbíndiefnunum hægt í bláæð á 3-4 mínútum eða með innrennsli (1 g í 100-250 ml af glúkósa eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 %) stungulyf, lausn).

Virgni klóbíndingarinnar er mest strax eða innan klukkustundar frá útsetningu þegar geislavirka efnið er í eða við vefjavökva og blóðvökva. En lengri tími en 1 klst. frá útsetningu útilokar þó ekki að gjöf klóbíndiefnis skili árangri en virkni þess verður minni. Ekki skal láta gjöf í æð standa lengur en 2 klukkustundir.

Í öllum tilvikum verður að fylgjast með blóðhag sjúklingsins og grípa tafarlaust til viðeigandi aðgerða ef merki eru um eiturhrif geislunar.

Draga má úr eituráhrifum óbundins lútesíns (^{177}Lu) sem losnar *in-vivo* frá geislamerktum sameindum í líkamanum á meðan meðferð stendur með því að gefa klóbíndiefni eftir á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur geislavirk lyf til lækninga, ATC flokkur: **liggur ekki fyrir**.

Lyfhrif lútesíns (^{177}Lu)-merktra lyfja, sem framleidd eru með geislamerkingu með EndolucinBeta, fyrir gjöf, eru háð eðli þeirra lyfja sem á að geislamerkja. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Lútesín (^{177}Lu) gefur frá sér β -agnir með hóflegri hámarksorku (0,498 MeV) með um 2 mm vefjaíferð að hámarki. Lútesín (^{177}Lu) gefur einnig frá sér orkulaga γ -geisla sem gera kleift að gera rannsóknir á sundurritun, lífdreifingu og skammtamælingum hjá sama lútesín (^{177}Lu)-merkta lyfinu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á EndolucinBeta hjá öllum undirhópum barna á þeim forsendum að ekki sé marktækur klínískur

ávinningur af notkun þessa lyfs umfram aðra meðferð sem völ er á fyrir börn. Þessi undantekning á ekki við um notkun lyfsins til meðferðar í tengslum við burðarsameind (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lútesíns (^{177}Lu)-merktra lyfja, sem framleidd eru með geislamerkingu með EndolucinBeta, fyrir gjöf, eru háð eðli þeirra lyfja sem á að geislamerkja.

Dreifing eftir inndælingu í bláæð fyrir slysi á lútesín (^{177}Lu) klóríði

Í karlkyns og kvenkyns rottum hvarf lútesín (^{177}Lu) klóríð hratt úr blóði: 5 mín. eftir inndælingu fannst aðeins 1,52 % af inndældu virkninni (%ID) í blóði (samsvarar 0,08 %ID/g) og engin virkni umfram bakgrunnsgildin var til staðar 1 klukkustund eftir skammtinn. Lútesín (^{177}Lu) klóríð dreifist helst til lifrar, milta og beina. Eftir eina klukkustund er magnið í lifur 9,56 % af inndældu virkninni á hvert gramm (%ID/g) og 5,26 %ID/g í milta. Í beinum eykst innihaldið úr 0,01 %ID/g eftir 5 mínútur í 0,23 %ID/g eftir 12 klukkustundir. Næstu 28 daga verður frekari upptaka á ^{177}Lu í beinum, en geislavirk hrörnun vinnur að hluta á móti henni. Með hliðsjón af 6,647 daga helmingunartíma geislavirkni ^{177}Lu eru eftirstöðvar geislavirkni í beinum eftir 28 daga aðeins um 0,06 %ID/g. Brotthvarf með hægðum og þvagi er hægt. Vegna bæði útskilnaðar og geislavirkrar hrörunar er heildargeislavirkni í líkamanum eftir 28 daga um 1,8 % af inndælda skammtinum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturhrif lútesíns (^{177}Lu)-merktra lyfja, sem framleidd eru með geislamerkingu með EndolucinBeta, fyrir gjöf, eru háð eðli þeirra lyfja sem á að geislamerkja.

Eiturráhrif ógeislavirks lútesín klóríðs hafa verið rannsökuð hjá mismunandi spendýrum með gjöf eftir mismunandi leiðum. Við gjöf í kviðarhol var LD50 um það bil 315 mg/kg. hjá músum. Í köttum komu engin lyfjafræðileg áhrif fram á öndun og hjartastarfsemi upp að uppsöfnuðum skammti í bláæð upp á 10 mg/kg. Hár skammtur upp á 10 GBq af ^{177}Lu -klóríði inniheldur 2,4 µg lútesíni, sem samsvarar 0,034 µg/kg skammti fyrir einstaklinga. Skammturinn er um 7 falt minni en LD50 gjöfin í kviðarhol á músum og yfir 5 falt minni en NOEL greindi í köttum. Því er hægt að útiloka eiturráhrif málmjóna í EndolucinBeta (^{177}Lu)-merktum lyfjum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Saltsýrulausn

6.2 Ósamrýmanleiki

Geislamerking lyfja, svo sem einstofna mótefna, peptíða, vítamína eða annarra hvarfefna með lútesín (^{177}Lu) klóríði er mjög viðkvæm fyrir óhreinindum úr málmsnefilefnum.

Það er mikilvægt að öll glervara, sprautunálar, o.s.frv. sem notaðar eru til að framleiða geislamerkta lyfið séu vandlega hreinsaðar til að tryggja að áhöldin séu laus við óhreinindi úr málmsnefilefnum. Aðeins skal nota sprautunálar (t.d. málmlausar) með vottað viðnám gegn þynntri síru til að lágmarka magn málmsnefilefna.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem á að geislamerkja, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Allt að 9 dagar frá framleiðsludagsetningu.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax nema aðferðin við að draga úr hettuglasinu eða setja í hettuglasið fyrirbyggja hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ónauðsynlegri geislun.

Geyma skal geislavirk lyf í samræmi við reglur hvers lands um geymslu geislavirkra efna.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust gler af gerð I, 2 ml eða 10 ml hettuglas, með V-laga og flötum botni og brómóbútýltappa og lokað með álinnsigli.

Hettuglösin eru sett í blýumbúðir til verndar og pakkað í málmDOS og ytri öskju.

Pakkningastærð: 1 hettuglas

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

EndolucinBeta er ekki ætlað til beinnar notkunar hjá sjúklingum.

Almennar viðvaranir

Aðeins þeir sem hafa til þess leyfi í tilgreindu klínísku umhverfi mega taka við, nota og gefa geislavirk lyf. Móttaka þeirra, geymsla, notkun, flutningur og förgun eru háð reglum og/eða viðeigandi heimildum þar til bærra yfirvalda.

Blöndun geislavirkra lyfja skal fara fram í samræmi við öryggisstaðla geislavarna og gæðakröfur lyfja. Viðhafið viðeigandi smitgát.

Leiðbeiningar um undirbúningslausa blöndun lyfsins fyrir gjöf þess eru í kafla 12.

Ef ílátið er ekki heilt þegar verið er að blanda lyfið skal ekki nota það.

Lyfjagjöf skal haga þannig að dregið sé úr mengunarhættu lyfsins og geislunarhættu meðhöndlunaraðila lyfsins. Nota skal fullnægjandi geislavarnir.

Yfirborð geislaskammta og uppsafnaður skammtur ræðst af mörgum þáttum. Mikilvægt er að framkvæma mælingar á staðnum og á meðan vinnu stendur til að fá nákvæma og leiðbeinandi greiningu á heildarmagni þeirra geislunarskammta sem starfsmenn verða fyrir.

Heilbrigðisstarfsmönnum er bent á að takmarka tímann sem þeir eru í nánu sambandi við sjúklinga sem hafa fengið inndælingu með lútesín (¹⁷⁷Lu)-merktum geislavirkum lyfjum. Mælt er með notkun myndvöktunarkerfa til að fylgjast með sjúklingum. Þar sem helmingunartími lútesín (¹⁷⁷Lu) er langur er sérstaklega mælt með þessu til að komast hjá innri mengun. Af þessum sökum er nauðsynlegt að nota hágæða hlífðarhanska (latex/nítríl) við beina meðhöndlun geislavirkra lyfja (hettuglas/sprautu) og sjúklingsins. Engar ráðleggingar til að lágmarka geislaváhrif af völdum endurtekinnar útsetningar aðrar en að stranglega sé farið eftir þeim sem koma fram hér að ofan.

Gjöf geislavirkra lyfja skapar hættu fyrir aðra einstaklinga vegna útgeislunar eða mengunar frá þvagi, uppköstum, o.s.frv. Því skal fylgja reglum viðkomandi lands um geislavarnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Magn geislaskammts sem ýmis líffæri fá eftir gjöf lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja í bláæð er háð viðkomandi sameind sem verið er að geislamerkja.

Upplýsingar um geislaskammtamælingar hvers lyfs fyrir sig eftir gjöf geislamerkts lyfs er hægt að sjá í samantekt um eiginleika lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Geislaskammtataflan hér fyrir neðan er birt til að meta hlut óbundins lútesíns (^{177}Lu) í geislaskammtinum eftir gjöf lútesín (^{177}Lu)-merkts lyfs eða eftir inndælingu EndolucinBeta í bláæð fyrir slysi.

Áætlaðir geislaskammtar eru byggðir á rannsókn um líffræðilega dreifingu í rottum sem gerð var samkvæmt MIRD bæklingi nr. 16 og útreikningi með því að nota OLINDA 1.1 hugbúnaðinn. Tímamunktur fyrir mælingar voru 5 mínútur, 1 klukkustund, 12 klukkustundir, 2 dagar, 7 dagar og 28 dagar.

Tafla 2: Áætlað frásog líffæra á geislaskömmtum og virkir skammtar (mSv/MBq) eftir gjöf $^{177}\text{LuCl}_3$ í bláæð fyrir slysi fyrir ýmsa aldursflokka manna, byggir á upplýsingum sem safnað var hjá rottum (n = 24)

	Frásogaður skammtur á gefinn geislaskammt (mSv/MBq)				
	Fullorðinn (73,7 kg)	15 ára (56,8 kg)	10 ára (33,2 kg)	5 ára (19,8 kg)	1 árs (9,7 kg)
Nýrnaheittur	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Heili	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Brjóst	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Veggur gallblöðru	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Veggur neðri hluta ristils	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Smágirni	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Magaveggur	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Veggur efri hluta ristils	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Hjartaveggur	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Nýru	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Lifur	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Lungu	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Vöðvi	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Eggjastokkar	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Bris	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Blóðmergur	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Beinfrumur	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Húð	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Milta	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Eistu	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Hóstarkirtill	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Skjaldkirtill	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Þvagblöðruveggur	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Leg	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Restin af líkamanum	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Virkur skammtur (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

Virkur skammtur fyrir 73,7 kg fullorðinn einstakling við inndælingu fyrir slysi á 1 GBq er 534 mSv.

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Kanna skal umbúðir og geislavirkni fyrir notkun. Virkni má mæla með því að nota jónateljara. Lútesín (^{177}Lu) gefur frá sér beta(-)/gammageisla. Mæling á virkni með jónateljara er mjög viðkvæm fyrir rúmfræðilegum þáttum og skal aðeins framkvæma við rúmfræðilegar aðstæður sem hafa fengið viðeigandi gildingu.

Virða skal hefðbundnar varúðarráðstafanir um dauðhreinsun og geislavirkni.

Aftöppun skal fara fram að viðhafðri smitgát. Aldrei skal opna hettuglösinn áður en tappinn er sótthreinsaður. Lyfið skal dregið upp í gegnum tappann með sótthreinsaðri einnota sprautu og nál með viðeigandi hlífum eða með viðurkenndu sjálfvirku notkunarkerfi.

Ekki skal nota lyfið ef innihaldi hettuglassins hefur verið stefnt í hættu.

Bæta skal bindlinum og öðrum hvarfefnum í hettuglasið með lútesín (^{177}Lu)klóríði. Óbundið lútesín (^{177}Lu) er tekið upp og safnast upp í beinum. Það getur mögulega leitt til beinsarkmeina. Ráðlagt er að bæta við bindiefni eins og DTPA fyrir gjöf lútesín (^{177}Lu)-merktra sambanda í bláæð til þess að mynda samband við óbundið lútesín (^{177}Lu), ef það er til staðar, en það leiðir til hraðari útskilnaðar lútesín (^{177}Lu) um nýru.

Tryggja skal fullnægjandi gæðastjórnun á geislaefnafræðilegum hreinleika geislavirkra lyfja, sem tilbúin eru til notkunar, eftir geislamerkingu með EndolucinBeta. Ákveða skal mörk fyrir geislaefnafræðileg óhreinindi sem taka mið af geislaeiturefnafræðilega möguleika lútesín-177. Þar af leiðandi skal lágmarka frjálst óbundið lútesín-177.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MÁLMDÓS og YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

EndolucinBeta 40 GBq/ml forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn
Lútesín (^{177}Lu) klóríð

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af lausn inniheldur 40 GBq af lútesín (^{177}LU) klóríði á viðmiðunartíma.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Saltsýrulausn

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn.

RÚMMÁL: ml

VIRKNI: GBq/hettuglas á viðmiðunartíma VIÐMIÐUNARTÍMI: {DD/MM/YYYY 12:00
CET}

Eðlisvirkni: GBq/mg á viðmiðunartíma

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar eftir geislamerkingu *in vitro*.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {DD/MM/YYYY, hh:00 CET}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til að forðast óþarfa geislaengun.

Geymið lyfið í samræmi við gildandi reglugerðir um geymslu geislavirkra efna.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching/Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

BLÝÍLÁT

1. HEITI LYFS

EndolucinBeta 40 GBq/ml forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn
Lútesín (^{177}Lu) klóríð

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af lausn inniheldur 40 GBq af lútesín (^{177}LU) klóríði á viðmiðunartíma.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Saltsýrulausn

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn.

RÚMMÁL: ml

VIRKNI: GBq/hettuglas á viðmiðunartíma VIÐMIÐUNARTÍMI: {DD/MM/YYYY 12:00
CET}

Eðlisvirkni: GBq/mg á viðmiðunartíma

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar eftir geislamerkingu *in vitro*.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {DD/MM/YYYY, hh:00 CET}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til að forðast óþarfa geislaengun.

Geymið lyfið í samræmi við gildandi reglugerðir um geymslu geislavirkra efna.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching/Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS (2 ml, 10 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EndolucinBeta 40 GBq/ml

Lútesín (¹⁷⁷Lu) klóríð

2. LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:{DD/MM/YYYY, hh:00 CET}

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

RÚMMÁL: ml

VIRKNI: GBq/hettuglas VÍÐMIÐUNARTÍMI: {DD/MM/YYYY 12:00 CET}

6. ANNAÐ



ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching
Þýskaland

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

EndolucinBeta 40 GBq/ml forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn Lútesín (¹⁷⁷Lu) klóríð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið með EndolucinBeta. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Ef frekari spurningar vakna skal spyrja geislunarlækninn sem hefur umsjón með ferlinu.
- Látið geislunarlækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um EndolucinBeta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota lyfið sem er geislamerkt með EndolucinBeta
3. Hvernig nota á lyfið sem er geislamerkt með EndolucinBeta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EndolucinBeta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um EndolucinBeta og við hverju það er notað

EndolucinBeta er ekki lyf og það er ekki ætlað til notkunar eitt og sér. Það skal notað með öðrum lyfjum (burðarlyfjum).

EndolucinBeta er lyf sem kallað er forefni fyrir geislavirkt lyf. Það inniheldur virka efnið lútesín (¹⁷⁷) klóríð sem gefur frá sér beta-geislun og býður þannig upp á staðbundin geislunaráhrif. Geislunin er notuð við meðferð á ákveðnum sjúkdómum.

Blanda skal EndolucinBeta saman við burðarlyf með aðferð sem kölluð er geislamerking, áður en það er gefið. Burðarlyfið flytur síðan EndolucinBeta að sjúkdómsstaðnum í líkamanum. Burðarlyfin eru sérstaklega þróuð til að nota með lútesín (¹⁷⁷) klóríði og geta verið efni sem hafa verið hönnuð til að finna ákveðna frumgerð í líkamanum.

Notkun geislamerktra lyfja með EndolucinBeta felur í sér snertingu við geislavirkni. Læknirinn og geislunarlæknirinn hafa metið gagnið sem mun fást af meðferðinni með geislavirka lyfinu mikilvægara en hættuna sem hlýst af geisluninni.

Vinsamlegast lesið fylgiseðil lyfsins sem er geislamerkt með EndolucinBeta.

2. Áður en byrjað er að nota lyfið sem er geislamerkt með EndolucinBeta

Ekki má nota geislamerkt lyf með EndolucinBeta

- ef þú hefur ofnæmi fyrir lútesín (¹⁷⁷Lu) klóríði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð.

Vinsamlegast lesið fylgiseðil lyfsins sem er geislamerkt með EndolucinBeta til að fá frekari upplýsingar.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Gefið sjúklingum ekki EndolucinBeta beint.

Gætið sérstakrar varúðar við notkun lyfja sem geislamerkt eru með EndolucinBeta:

- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða beinmergssjúkdóm.

Meðferð með lútesín (^{177}Lu) geislabindilsmeðferð getur valdið eftirfarandi aukaverkunum

- fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- fækkun blóðflagna í blóðinu (blóðflagnafæð) sem eru mikilvægar til að stöðva blæðingu
- fækkun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafæð, eitiffrumnafæð eða daufkyrningafæð) sem eru mikilvægar til að vernda líkamann gegn sýkingu

Flestar þessara aukaverkana eru vægar og aðeins tímabundnar. Þar sem lútesín (^{177}Lu) getur stundum haft áhrif á blóðfrumur mun læknirinn framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferð hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferðinni stendur.

Hjá fáum sjúklingum hefur krabbamein komið fram í beinmerg (mergrangvöxtur) og í blóði (hvítblæði) eftir meðferð með lútesíni (^{177}Lu) við taugainnkirtlaæxlum. Ekki er þekkt hvort þessi krabbamein voru af völdum lútesíns (^{177}Lu).

Við meðferð með geislavirku viðtakapeptíði við taugainnkirtlaæxlum skiljast geislamerktar sómatóstatín hliðstæðurbrott um nýru. Því mun læknirinn framkvæma blóðrannsókn til þess að mæla nýrnastarfsemi áður en meðferð hefst og meðan á meðferðinni stendur.

Vinsamlegast lesið fylgiseðil lyfsins sem er geislamerkt með EndolucinBeta til að fá frekari upplýsingar um varnaðarorð og varúðarráðstafanir.

Börn og unglingar

Ekki skal nota EndolucinBeta með beinum hætti hjá börnum og unglungum undir 18 ára aldri.

Önnur lyf sem eru geislamerkt með EndolucinBeta

Látið geislunarlækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar sem þau geta haft áhrif á meðferðina.

Ekki er vitað hvort lútesín (^{177}Lu) klóríð geti haft áhrif á önnur lyf þar sem engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar.

Meðganga og brjóstgjöf

Áður en notkun lyfs, sem hefur verið geislamerkt með EndolucinBeta, hefst er nauðsynlegt að láta geislunarlækninn vita um hugsanlega þungun, ef þú hefur ekki fengið blæðingar nýlega eða ef þú ert með barn á brjósti.

Ef þú ert í vafa er mikilvægt að þú ráðfærir þig við geislunarlækninn sem sér um meðferðina.

Ef þú ert þunguð

Lyf sem hafa verið geislamerkt með EndolucinBeta má ekki gefa barnshafandi konum.

Ef þú ert með barn á brjósti

Þú verður beðin um að hætta brjóstgjöf.

Ráðfærðu þig við geislunarlækninn um hvenær þú getur byrjað brjóstgjöf að nýju.

Akstur og notkun véla

Lyfin, sem notuð eru með EndolucinBeta, geta haft áhrif á hæfileika þína til aksturs og notkunar véla. Lesið fylgiseðil lyfsins vandlega.

3. Hvernig nota á lyfið sem er geislamerkt með EndolucinBeta

Það gilda ströng lög um notkun, meðhöndlun og förgun geislavirkra lyfja. Lyf, sem hafa verið geislamerkt með EndolucinBeta, eiga aðeins að vera notuð á sérútbúnum svæðum. Lyfið verður aðeins

meðhöndlað og gefið af einstaklingum sem hafa verið þjálfaðir og eru hæfir til að nota það á öruggan hátt. Þessir aðilar munu gæta þess sérstaklega að nota lyfið á öruggan hátt og veita þér upplýsingar um aðgerðir sínar.

Geislunarlæknirinn, sem hefur umsjón með meðferðinni, ákvarðar skammtastærð lyfsins, sem geislamerkt er með EndolucinBeta, og nota á í þínu tilvikum. Það mun vera eins lítt skammtur og hægt er til að ná æskilegri niðurstöðu með tilliti til lyfsins sem gefið er með EndolucinBeta og ætlaðri notkun þess.

Gjöf lyfsins sem geislamerkt er með EndolucinBeta og framkvæmd meðferðarinnar

EndolucinBeta má aðeins nota ásamt öðru lyfi (burðarlyfi) sem hefur verið sérstaklega þróað og samþykkt til notkunar með lútesín (¹⁷⁷) klóríði. Gjöfin fer eftir gerð burðarlyfsins. Lesið fylgiseðil lyfsins.

Lengd meðferðarinnar

Geislunarlæknirinn þinn mun upplýsa þig um venjulega tímalengd meðferðarinnar.

Eftir gjöf lyfsins, sem geislamerkt er með EndolucinBeta, er lokið

Geislunarlæknirinn mun upplýsa þig ef þú þarft að grípa til sérstakra varúðarráðstafana eftir gjöf á lyfi sem er geislamerkt með EndolucinBeta. Hafðu samband við geislunarlækninn ef einhverjar spurningar vakna.

Ef þú hefur fengið stærri skammt af lyfinu sem er geislamerkt með EndolucinBeta en þú áttir að fá

Þar sem lyfið, sem er geislamerkt með EndolucinBeta, er í umsjá geislunarlæknis undir ströngum eftirlitsskilyrðum eru mjög litlar líkur á mögulegri ofskömmtun. Ef ofskömmtun á sér stað eða inndæling á ómerka lyfinu í bláæð fyrir slysi færðu viðeigandi meðferð til að fjarlægja geislavirku samsætuna úr líkamanum.

Ef frekari spurningar vakna um notkun lyfsins, sem er geislamerkt með EndolucinBeta, skaltu hafa samband við geislunarlækninn sem hefur umsjón með meðferðinni.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf geta lyf, sem eru geislamerkt með EndolucinBeta, valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynnt hefur verið um munnþurrk hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein sem fá meðferð með lútesíni (¹⁷⁷Lu) og hann hefur reynst tímabundinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun rauðra blóðfrumna (blóðflagna, rauðra eða hvítra blóðfrumna)

Eftir gjöf á lyfi, sem er geislamerkt með EndolucinBeta, mun það gefa frá sér ákveðið magn af jónandi geislum (geislavirkni) sem getur haft í för með sér áhættu á krabbameini og þróun á erfðagöllum. Áhættan af geisluninni vegur í öllum tilvikum minna en mögulegur ávinningur af því að fá geislamerka lyfið.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Tilkynning aukaverkana

Látið geislunarlækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju land fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á EndolucinBeta

Þú þarft ekki að geyma lyfið. Það er á ábyrgð sérfræðingsins að geyma lyfið á viðeigandi geymslustað. Geymsla geislavirkra lyfja er í samræmi við reglugerðir hvers lands um geymslu geislavirkra efna.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar sérfræðingnum:

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki má nota EndolucinBeta eftir fyrningardagsetninguna og tímenn sem kemur fram á umbúðunum eftir EXP.

EndolucinBeta er geymt í upprunalegu umbúðunum sem veitir vernd gegn geislun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Innihald EndolucinBeta

- Virka efnið er lútesín (^{177}Lu) klóríð.
- 1 ml af sæfðri lausn inniheldur 40 GBq af lútesín (^{177}Lu) klóríði á viðmiðunartíma (samsvarar 10 míkrógrömmum af lútesíni (^{177}Lu) sem lútesín (^{177}Lu) klóríð). (GBq: GigaBecquerel er mælieining geislunarinnar).
- Hitt innihaldsefnið er saltsýrulausn.

Lýsing á útliti EndolucinBeta og pakkingastærðir

EndolucinBeta er forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn. Það er tær og litlaus lausn í 2 ml eða 10 ml hettuglasi úr litlausu gleri af tegund I með V-laga og flötum botni og brómóbútýl tappa og lokað með álinnsigli.

Hver pakking inniheldur 1 hettuglas í blýumbúðum til að verja það og er því komið fyrir í málmdós og ytri öskju.

Rúmmál eins hettuglass er á bilinu 0,075 – 3,75 ml lausn (samsvarar 3 – 150 GBq á viðmiðunartíma). Rúmmálið fer eftir magni lyfsins sem notað er með EndolucinBeta til að geislunarlæknirinn geti gefið það.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Heildarsamantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir EndolucinBeta liggur fyrir í sérstöku skjali í pakkingunni með lyfinu til að veita heilbrigðisstarfsmönnum vísindalegar og hagnýtar upplýsingar um gjöf og notkun þessa geislavirka lyfs til viðbótar.

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC).

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir lútesín samstæðu massa 177, eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Blóðsjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um blóðsjúkdóma á borð við blóðleysi, blóðflagnafæð og hvítfrumufæð í nokkuð svipuðum mæli í fjölda rannsókna þar sem notuð var peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð með lútesíni 177 (Lu177-PRRT) við taugainnkirtlaæxlum (NET, *neuroendocrine tumours*) fyrir markaðssetningu. Á sama hátt var nýgengi allra stiga blóðflagnafæðar, eitifrumnafæðar og hvítfrumnafæðar í nýlegri, slembiraðaðri klínískri rannsókn, NETTER -1, mun hærra í Lu177-DOTATATE meðferðarminum en í samanburðarminum. Einnig voru örliðlar vísbendingar til staðar um hærra nýgengi blóðleysis í meðferðarminum og óverulegt ójafnvægi á prósentuhlutfalli sjúklinga með daufrýningafæð. Blóðsjúkdómar eru skráð aukaverkun af völdum Lu177 PRRT í ýmsum evrópskum leiðbeiningum um notkun þess. Upplýsingar um þrjú tilvik blóðsjúkdóma við notkun Lu177-PRRT við taugainnkirtlaæxlum hafa borist í Eudravigilance gagnagrunninn. Í öllum tilvikum var um að ræða tímaleg tengsl og eitt tilvik benti til jákvæðrar endurútsætningar.

Blóðsjúkdómar hafa einnig komið fram eftir Lu177 PSMA-miðaða meðferð við blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum sem svarar ekki andhormónameðferð (mCRPC, *metastatic castrate-resistant prostate cancer*). Auk þess eru líffræðilegar líkur á tengslum, byggt á þekktum verkunarhætti.

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum mælir PRAC með því að upplýsingarnar um Lu177 verði uppfærðar til þess að gera læknum sem ávísa lyfinu og sjúklingum grein fyrir þessu atriði.

Meðferðartengdur mergrangvöxtur (MDS, *myelodysplastic syndrome*) / brátt kyrningahvítblæði (AML, *acute myeloid leukaemia*)

Tilkynnt var um meðferðartengd mergæxli (t-MN, *therapy-related myeloid neoplasms*) hjá 1-2% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Lu177 PRRT við taugainnkirtlaæxlum í fjölda rannsókna sem framkvæmdar voru fyrir markaðssetningu Lu177. Að auki greindu nýbirtar greiningar á Lu177-DOTATATE hjá sjúklingum með taugainnkirtlaæxli (Brabander et al 2017) frá tilvikum um mergrangvöxt og brátt hvítblæði. Samkvæmt milligreiningu NETTER-1 rannsóknarinnar sem birt var fyrir á þessu ári kom eitt tilvik mergrangvaxtar fram í Lu-177 DOTATATE arminum.

Markaðsleyfishafa bærust 3 tilkynningar um mergrangvöxt eftir markaðssetningu og 1 tilkynning um brátt kyrningahvítblæði eftir markaðssetningu. Eudravigilance barst enn eitt tilvik sem staðfest var með beinmerggsskoðun hjá sjúklingi án sögu um krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð, eftir 4 lotur af Lu177 PRRT við krabbalíku æxli í dausgörn ásamt meinvörpum.

Hugsanleg tengsl við meðferðartengd mergæxli eru talin líffræðilega líkleg. Að auki virðast áhrifin frekar sértæk þar sem ekki hefur orðið vart við annan illkynja sjúkdóm. Einnig eru fyrirliggjandi upplýsingar í samræmi við langtíma öryggisupplýsingar um geislavirk lyf á borð við geislavirkt jodín. Mergrangvöxtur / brátt kyrningahvítblæði virðast enn ekki hafa komið fram við PSMA (PSMA-targeted, *Prostate-specific membrane antigen targeted*) geislabindilsmeðferð við blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum sem svarar ekki andhormónameðferð (einnig með Lu177). Hins vegar er hugsanlegt að ekki hafi orðið vart hafi orðið við eiturverkunina vegna þess að búist var við öðrum horfum sjúkdóms.

Þar af leiðandi er það álit PRAC að upplýsa skuli heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga um það að tilkynnt hafi verið um tilvik mergrangvaxtar / bráðs kyrningahvítblæðis eftir meðferð með Lu177-PRRT við taugainnkirtlaæxlum og að uppfæra þurfi upplýsingar um lyfið.

Vanstarfsemi nýrna

Geislamerktar sómatóstatín hliðstæður hverfa brott um nýru. Vart hefur orðið við geislatengda nýrnakvilla, staðfestan með vefjasýni, ásamt blóðstorku-smáæðakvilla í tengslum við annan geislabindil, 90Y-DOTATATE, og hann getur valdið langvinnum nýrnasjúkdómi. Lu177 hefur hins vegar styttri gegnferð en 90Y. Upplýsingar úr NETTER-1 rannsókninni hafa ekki sýnt merki um eiturvekanir á nýru tengdar Lu177 enn sem komið er. Auk þess verður sá litli fjöldi tilkynninga sem skipta máli og borist hafa eftir markaðssetningu fyrir áhrifum af fyrri heilsufarssögu. Hins vegar hafa sjúklingar í þeim rannsóknum sem hingað til hafa verið gerðar, svo sem NETTER-1, og eftir markaðssetningu, fengið innrennsli með amínósýrum. Þetta er í samræmi við evrópskar klínískar leiðbeiningar þar sem geislatengdur nýrnakvilli er skráður sem hugsanleg aukaverkun af meðferð með geislabindli við taugainnkirtlaæxlum og mælt er með innrennslum með amínósýrum til þess að vernda nýrun.

Geislatengdur nýrnasjúkdómur virðist enn ekki hafa komið fram við PSMA-miðaða meðferð með geislabindli við blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum sem svarar ekki andhormónameðferð.

Í ljósi allra upplýsingar telur PRAC að uppfæra ætti upplýsingarnar um lyfið þannig að þær endurspegli fyrirbyggjandi vísbendingar og núgildandi leiðbeiningar.

Munnþurrkur

Líffræðilegar líkur eru á tengslum milli munnþurrks og Lu177 við Lu177-PSMA geislabindilsmeðferð við blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum sem svarar ekki andhormónameðferð, þar sem munnvatnskirtlar tjá PSMA og eru geislanæm líffæri. Margar greiningar á röntgengeislaskömmtum hafa sýnt að munnvatnskirtlarnir eru meðal þeirra líffæra sem fá stærstan skammt meðan á geislabindilsmeðferð stendur við blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum sem svarar ekki andhormónameðferð. Að auki hefur orðið vart við áhrif á munnvatnskirtla meðan á geislabindilsmeðferð stendur við blöðruhálskirtilskrabbameini með meinvörpum sem svarar ekki andhormónameðferð, með öðrum geislasamsætum en Lu177. Samkvæmt töflu með samantekt hefur markaðsleyfishafi enn ekki fengið neinar tilkynningar um munnþurrk. Hins vegar er talið að hann sé vægur og skammvinnur og líklegt er að ekki sé tilkynnt um öll tilvik.

Byggt á líffræðilegum líkum og fyrirbyggjandi vísbendingum mælir PRAC með því að upplýsingar um lyfið verði uppfærðar þannig að þær endurspegli núverandi vísbendingar.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir lútesín samstæðu massa 177 telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur lútesín samstæðu massa 177, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.