

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EndolucinBeta, 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 40 GBq lutetu chlorku (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej ART – (w określonym dniu i określonym czasie), odpowiadających 10 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) (w roztworze kwasu solnego).

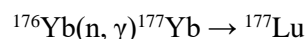
Czas ART został zdefiniowany jako godz. 12:00 (południe) w planowanym dniu radioznakowania, zgodnie ze wskazaniem klienta i może przypadać między 0 a 7. dniem od dnia produkcji.

Każda fiolka o objętości 2 ml zapewnia aktywność od 3 do 80 GBq, odpowiadającą 0,73 – 19 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) w czasie ART. Objętość wynosi 0,075 – 2 ml.

Każda fiolka o objętości 10 ml zapewnia aktywność od 8 do 150 GBq, odpowiadającą 1,9 – 36 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) w ART. Objętość wynosi 0,075 – 3,75 ml.

Aktywność właściwa (^{177}Lu) wynosi 4110 GBq/mg lutetu. Aktywność właściwa produktu leczniczego w czasie ART jest podana na etykiecie i zawsze jest większa niż 3000 GBq/mg lutetu.

Chlorek lutetu (^{177}Lu) bez dodanego nośnika (n.c.a.) jest wytwarzany poprzez napromienianie iterbu (^{176}Yb) wysoce wzbogaconego (>99%) w źródła neutronów za pomocą strumienia neutronów termicznych o gęstości od 10^{13} do 10^{16} cm⁻²s⁻¹. W procesie napromieniania zachodzi następująca reakcja jądrowa:



Wytworzony iterb (^{177}Yb) o okresie półtrwania wynoszącym 1,9 godz. rozpada się do lutetu (^{177}Lu). W procesie chromatograficznym nagromadzony lutet (^{177}Lu) zostaje chemicznie oddzielony od oryginalnego materiału docelowego.

Lutet (^{177}Lu) emituje zarówno cząstki β^- o średniej energii, jak i kwanty promieniowania gamma widoczne w badaniach obrazowych oraz charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym 6,647 dnia. W tabeli 1 przedstawiono główne poziomy emisji promieniowania lutetu (^{177}Lu).

Tabela 1: Główne poziomy emisji promieniowania lutetu (^{177}Lu)

Promieniowanie	Energia (keV)*	Zawartość (%)
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,

* średnie energie podano dla cząstek beta

Lutet (^{177}Lu) rozpada się przez emisję promieniowania beta do stabilnego hafnu (^{177}Hf). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Prekursor radiofarmaceutyku, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy EndolucinBeta jest prekursorem radiofarmaceutyku i z tego względu nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów. Przeznaczony jest do stosowania wyłącznie w celu radioznakowania produktów leczniczych (molekuł nośnikowych), specjalnie opracowanych i dopuszczonych do stosowania w celu znakowania chlorkiem lutetu (^{177}Lu).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy EndolucinBeta może być stosowany wyłącznie przez fachowy personel medyczny posiadających doświadczenie w zakresie radioznakowania *in vitro*.

Dawkowanie

Ilość produktu leczniczego EndolucinBeta niezbędnego do radioznakowania oraz dawka produktu leczniczego radioznakowanego lutetem (^{177}Lu) podawanego następnie pacjentowi zależą od rodzaju radioznakowanego produktu leczniczego oraz zamierzonego sposobu jego użycia. Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Dzieci i młodzież

Szczegółowe informacje na temat stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) u dzieci i młodzieży dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy EndolucinBeta przeznaczony jest do radioznakowania *in vitro* produktów leczniczych, które są następnie podawane pacjentom określoną drogą podania.

Produktu leczniczego EndolucinBeta nie należy podawać bezpośrednio pacjentowi.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona lub podejrzewana ciąża, lub jeśli ciąży nie można wykluczyć (patrz punkt 4.6).

Informacje na temat przeciwwskazań do stosowania poszczególnych produktów leczniczych

znakowanych lutetem (^{177}Lu) poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualne uzasadnienie korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione możliwą korzyścią. Podawana aktywność powinna być w każdym przypadku tak mała, jak to możliwe do uzyskania wymaganego efektu terapeutycznego.

Produkt leczniczy EndolucinBeta nie jest przeznaczony do bezpośredniego podania pacjentowi, lecz powinien być używany do celów radioznakowania molekuł nośnikowych, takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy, witaminy lub inne substraty.

Zaburzenie czynności nerek i hematologiczne

W tej populacji pacjentów należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, gdyż możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie. Zaleca się przeprowadzenie indywidualnych pomiarów dozymetrycznych promieniowania dla poszczególnych narządów, które mogą nie być docelowymi narządami poddawanyemu leczeniu.

Przypadki zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych izotopem lutetu (^{177}Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynych.

Mielosupresja

Niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia i rzadziej neutropenia mogą wystąpić podczas terapii radioligandami znakowanymi lutetem (^{177}Lu). Większość zdarzeń jest łagodna i przemijająca. U niektórych pacjentów może to dotyczyć więcej niż jednej linii komórek. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać morfologię krwi i monitorować ją regularnie podczas leczenia.

Napromienianie nerek

Radioznakowane analogi somatostatyny są usuwane przez nerki. Nefropatię spowodowaną promieniowaniem zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynych z użyciem innych radioizotopów. Czynność nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia oraz należy rozważyć zastosowanie ochrony nerek, zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Ochrona radiologiczna

Oszacowanie emisji z punktów źródłowych pokazuje, że średnia moc dawki 20 godzin po podaniu dawki 7,3 GBq radiofarmaceutyku znakowanego produktem leczniczym EndolucinBeta (radioaktywność resztkowa 1,5 GBq), na jaką narażona jest osoba znajdująca się w odległości 1 metra od środka ciała pacjenta o promieniu brzuszonym wynoszącym 15 cm, to 3,5 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$. Dwukrotne zwiększenie odległości od pacjenta do 2 metrów zmniejsza moc dawki czterokrotnie, do wartości 0,9 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$. Ta sama dawka u pacjenta z promieniem brzuszonym wynoszącym 25 cm daje moc dawki rzędu 2,6 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$ przy odległości 1 m. Próg uznany ogólnie za dopuszczalny do wypisania ze szpitala leczonego pacjenta wynosi 20 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$. W większości krajów limit ekspozycji dla personelu szpitala ustalono na tym samym poziomie jak dla ogółu społeczeństwa i wynosi on 1 mSv/rok. Przy założeniu średniej mocy dawki na poziomie 3,5 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$ pozwoliłoby to personelowi szpitala pracować około 300 godzin/rok w bliskim otoczeniu pacjentów leczonych radiofarmaceutykami znakowanymi produktem leczniczym EndolucinBeta bez stosowania środków

ochrony indywidualnej przeciw promieniowaniu. Naturalnie oczekuje się, że personel zakładu medycyny nuklearnej będzie stosował standardowe środki ochrony radiologicznej. Wszelkie inne osoby przebywające w bliskim otoczeniu leczonego pacjenta należy poinformować o możliwych metodach zmniejszenia ekspozycji na promieniowanie emitowane przez pacjenta.

Szczególne ostrzeżenia

Informacje o specjalnych ostrzeżeniach i szczególnych środkach ostrożności dotyczących stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) dostępne są również w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Informacje na temat środków ostrożności dla krewnych, opiekunów oraz personelu szpitala zamieszczono w punkcie 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji chlorku lutetu (^{177}Lu) z innymi produktami leczniczymi.

Informacje dotyczące interakcji w związku z użyciem produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Jeśli zachodzi potrzeba podania produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) kobiecie w wieku rozrodczym, konieczne jest ustalenie, czy nie jest ona w ciąży. Jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka w przewidywanym terminie, należy uznać, że jest ona w ciąży do chwili, gdy ciąża nie zostanie wykluczona. W razie wątpliwości dotyczących możliwej ciąży (jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka, jeśli miesiączki są bardzo nieregularne, itp.), należy zaproponować pacjentce alternatywne metody terapii, bez użycia promieniowania jonizującego (jeśli takie istnieją).

Ciążę należy wykluczyć za pomocą odpowiedniego, zatwierdzonego testu przed podaniem produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu).

Ciąża

Ze względu na zagrożenie dla płodu związane z ekspozycją na promieniowanie jonizujące stosowanie produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) jest przeciwwskazane w przypadku stwierdzenia podejrzenia ciąży, lub jeśli ciąża nie wykluczono (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Przed podaniem produktów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć ewentualne odroczenie podania radiofarmaceutyku do chwili zakończenia karmienia piersią oraz wybór najkorzystniejszego produktu radiofarmaceutycznego pod względem przenikania aktywności do mleka. Jeśli podanie produktu leczniczego uznano za konieczne, należy zaprzestać karmienia piersią i odrzucić cały ściągnięty pokarm.

Płodność

Biorąc pod uwagę dane pochodzące z piśmiennictwa oraz przyjmując podejście konserwatywne (maksymalna dawka dla pacjenta wynosząca 10 GBq, średnia wydajność znakowania oraz brak dodatkowych środków zabezpieczających), można uznać, że produkty lecznicze znakowane lutetem (^{177}Lu) nie mają szkodliwego wpływu na reprodukcję, w tym na uszkodzenia w procesie spermatogenezy w męskich jądrach ani na uszkodzenia genetyczne w męskich jądrach lub żeńskich jajnikach.

Dalsze informacje dotyczące stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) w

odniesieniu do płodności przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Informacje dotyczące wpływu produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące w wyniku podania znakowanego lutetem (^{177}Lu) produktu leczniczego przygotowanego w drodze radioznakowania produktem leczniczym EndolucinBeta są zależne od zastosowanego produktu leczniczego. Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

Narażenie na promieniowanie jonizujące jest powiązane z ryzykiem wywołania chorób nowotworowych i wad dziedzicznych.

Dawka promieniowania pochłonięta w wyniku terapeutycznej ekspozycji może prowadzić do zwiększonej zachorowalności na choroby nowotworowe i do zwiększenia występowania mutacji. W każdym przypadku należy ocenić ryzyko stosowania produktu leczniczego, czyli czy zagrożenie wynikające z napromieniowania jest mniejsze niż ryzyko wynikające z samej choroby.

Działania niepożądane podzielono na grupy zgodnie z konwencją częstości występowania według MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia

Opis wybranych działań niepożądanych:

Wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami otrzymujących radioligandy znakowane lutetem (^{177}Lu) celowane na specyficzny antygen błony stercza (PSMA) zgłaszano suchość w jamie ustnej, która była przemijająca.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Obecność wolnego chlorku lutetu (^{177}Lu) w organizmie w wyniku nieumyślnego podania produktu leczniczego EndolucinBeta prowadzi do nasilonego działania toksycznego na szpik kostny i uszkodzenia hematopoetycznych komórek macierzystych. Dlatego w przypadku nieumyślnego podania produktu leczniczego EndolucinBeta radiotoksyczność w organizmie pacjenta musi zostać zmniejszona przez natychmiastowe podanie (tj. w ciągu 1 godz.) substancji chelatujących, takich jak sole wapniowo-sodowe Ca-DTPA lub Ca-EDTA, w celu przyspieszenia eliminacji radionuklidu z organizmu.

Placówki medyczne stosujące produkt leczniczy EndolucinBeta do znakowania molekuł nośnikowych dla celów terapeutycznych muszą dysponować następującymi substancjami:

- Ca-DTPA (dietylenodiaminooctan trisodu wapnia) lub
- Ca-EDTA (etylenodiaminooctan disodu wapnia).

Powyższe środki chelatujące eliminują radiotoksyczność lutetu (^{177}Lu) poprzez wymianę jonów wapnia w kompleksie na jony lutetu (^{177}Lu). Dzięki zdolności do tworzenia rozpuszczalnych w wodzie kompleksów z ligandami chelatującymi (DTPA, EDTA) kompleksy lutetu (^{177}Lu) są szybko usuwane przez nerki.

Jeden gram substancji chelatującej należy podać w postaci powolnego, trwającego 3–4 minuty dożylnego wstrzyknięcia lub wlewu (1 g na 100–250 ml roztworu glukozy lub 9 mg/ml [0,9%] roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań).

Skuteczność chelatowania jest największa bezpośrednio po podaniu lub w ciągu jednej godziny od podania, kiedy radionuklid ciągle jeszcze krąży lub dostępny jest w płynach tkankowych i osoczu. Nawet po upływie więcej niż 1 godziny od ekspozycji nie należy rezygnować z podania czynnika chelatującego, który jednak będzie miał ograniczoną skuteczność. Dożylne podawanie znakowanego produktu leczniczego nie powinno trwać dłużej niż 2 godziny.

Należy zawsze monitorować parametry krwi pacjenta i natychmiast podjąć stosowne działania w przypadku wystąpienia objawów radiotoksyczności.

Toksyczność wolnego lutetu (^{177}Lu) z powodu jego uwalniania się *in vivo* ze znakowanych produktów leczniczych do organizmu w trakcie terapii może zostać zmniejszona poprzez podanie czynników chelatujących.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne terapeutyczne produkty radiofarmaceutyczne, kod ATC: **jeszcze nieprzydzielony**.

Właściwości farmakodynamiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) uzyskanych przez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu. Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Lutet (^{177}Lu) emituje cząstki β o średniej maksymalnej energii (0,498 MeV) przy maksymalnej penetracji tkanki na głębokość około 2 mm. Lutet (^{177}Lu) emituje również niskoenergetyczne promieniowanie γ , które umożliwia scyntyografię, badania biodystrybucji i dozymetrii z użyciem tych samych produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego EndolucinBeta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży na podstawie tego, że określony produkt leczniczy nie niesie ze sobą istotnych korzyści terapeutycznych w stosunku do istniejącego leczenia w przypadku dzieci i młodzieży. Uchylenie obowiązku nie obejmuje jednak zastosowań terapeutycznych produktu leczniczego, gdy jest połączony z molekułą nośnikową (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży można znaleźć w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu.

Dystrybucja po nieumyślnym dożylnym podaniu chlorku lutetu (^{177}Lu)

U samców i samic szczurów chlorek lutetu (^{177}Lu) jest szybko usuwany z krwi po dożylnym podaniu: po 5 minutach od podania wstrzyknięcia we krwi wykrywa się jedynie 1,52% poziomu podanej aktywności (%ID) (co odpowiada 0,08%ID/g), a po upływie 1 godziny od podania dawki nie stwierdza się aktywności powyżej poziomu podstawowego. Chlorek lutetu (^{177}Lu) ulega dystrybucji głównie do wątroby, śledziony i kości. Po jednej godzinie nagromadzona w wątrobie ilość stanowi 9,56% podanej aktywności na jeden gram (%ID/g), natomiast w śledzionie: 5,26%ID/g. Zawartość w kościach zwiększa się z 0,01%ID/g po 5 minutach do 0,23%ID/g po 12 godzinach. W ciągu kolejnych 28 dni obserwuje się dalszy wychwyt ^{177}Lu w kościach, który jest kompensowany częściowo rozkładem radioaktywnym. Uwzględniając okres półtrwania radioaktywnego izotopu ^{177}Lu wynoszący 6,647 dnia, radioaktywność utrzymująca się w kościach po 28 dniach wynosi jedynie około 0,06%ID/g.

Wydalenie z kałem i moczem jest powolne. W wyniku wydalania i rozkładu radioaktywnego całkowita radioaktywność pozostała w organizmie po 28 dniach stanowi około 1,8% podanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości toksykologiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu.

Toksyczność nieradioaktywnego chlorku lutetu była przedmiotem badań na różnych ssakach i z wykorzystaniem różnych dróg podania. Po podaniu dootrzewnowym wartość LD_{50} u myszy wyniosła około 315 mg/kg. U kotów nie obserwowano żadnego wpływu farmakologicznego na czynność układu oddechowego i układu krążenia w przypadku dożylnego podania dawki kumulacyjnej wynoszącej do 10 mg/kg. Wysoka dawka 10 GBq chlorku ^{177}Lu zawiera 2,4 μg lutetu, co odpowiada dawce u człowieka wynoszącej 0,034 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ta dawka jest o około 7 rzędów wielkości niższa od wartości LD_{50} po podaniu dootrzewnowym u myszy i o ponad 5 rzędów wielkości niższa od poziomu NOEL obserwowanego u kotów. Dlatego można wykluczyć toksyczność jonów lutetu w produktach leczniczych znakowanych produktem EndolucinBeta (^{177}Lu).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas chlorowodorowy, roztwór

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Radioznakowanie produktów leczniczych takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy, witaminy lub inne substraty chlorku lutetu (^{177}Lu) jest bardzo czułe na obecność zanieczyszczeń metalami śladowymi.

Stąd bardzo ważne jest, aby wszelkie naczynia szklane, igły do strzykawek itp., używane do sporządzania radioznakowanego produktu leczniczego, zostały uprzednio dokładnie wyczyszczone w celu wyeliminowania możliwości wystąpienia takich zanieczyszczeń metalami śladowymi. W celu zminimalizowania śladów zanieczyszczeń metalami śladowymi należy używać tylko igieł odpornych na rozcieńczone kwasy (np. niemetalicznych).

Nie mieszać niniejszego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi innymi niż produkt leczniczy do znakowania, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Do 9 dni od daty produkcji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda pobrania produktu leczniczego z fiolki lub wstrzyknięcia innej substancji do fiolki nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy użyć natychmiast.

Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu leczniczego odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

Przechowywanie produktów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I o pojemności 2 ml lub 10 ml - odpowiednio - w kształcie litery V lub z płaskim dnem, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej oraz zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem.

Fiolki znajdują się w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia ochrony i są zapakowane w metalową puszkę i zewnętrzne pudełko kartonowe.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy EndolucinBeta nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów.

Ostrzeżenie ogólne

Produkty radiofarmaceutyczne mogą być odbierane, przygotowywane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby w odpowiednich warunkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie produktów radiofarmaceutycznych regulują rozporządzenia i (lub) odpowiednie pozwolenia wydawane przez właściwe organy.

Przygotowanie produktów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się w sposób odpowiadający zarówno wymaganiom ochrony radiologicznej, jak i tym dotyczącym jakości produktów farmaceutycznych. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Instrukcja dotycząca sporządzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeżeli w dowolnym momencie sporządzania produktu leczniczego dojdzie do uszkodzenia pojemnika, nie należy stosować produktu.

Produkt leczniczy należy podawać w sposób minimalizujący ryzyko jego zanieczyszczenia oraz narażenia operatorów na promieniowanie. Należy obowiązkowo stosować odpowiednią osłonę.

Wskaźniki dawki powierzchniowej oraz dawka skumulowana zależą od wielu czynników. Pomiary wykonywane w placówce oraz podczas pracy mają krytyczne znaczenie i należy je wykonywać w celu dokładnego określenia i poinformowania o ogólnej dawce promieniowania przyjętego przez personel.

Zaleca się, aby fachowy personel medyczny ograniczył czas bliskiego kontaktu z pacjentami, którym wstrzyknięto radiofarmaceutyki znakowane lutetem (^{177}Lu). Do monitorowania pacjentów zaleca się stosowanie systemu monitorów telewizyjnych. Biorąc pod uwagę okres półtrwania lutetu (^{177}Lu), jest to szczególnie zalecane dla uniknięcia skażenia wewnętrznego. Z tego względu w przypadku każdego bezpośredniego kontaktu z radiofarmaceutyką (fiolką i strzykawką) i pacjentem obowiązkowe jest stosowanie rękawic ochronnych (lateksowych lub nitrylowych) wysokiej jakości. Nie ma konkretnych zaleceń w celu zminimalizowania narażenia na promieniowanie w wyniku wielokrotnego narażenia poza ścisłym przestrzeganiem powyższych zasad.

Podawanie radiofarmaceutyków stwarza ryzyko dla innych osób związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem spowodowanym rozlaniem moczu, wymiocin itp. W związku z tym należy zastosować środki ochrony radiologicznej zgodne z krajowymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipca 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Dawka promieniowania pochłonięta przez poszczególne narządy w wyniku dożylnego podania produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) zależy od typu cząsteczki poddanej radioznakowaniu.

Informacje dotyczące dozymetrii radiacyjnej każdego produktu leczniczego po podaniu produktu leczniczego radioznakowanego są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Poniższa tabela dozymetryczna umożliwia ocenę udziału niezwiązanego lutetu (^{177}Lu) w dawce promieniowania przyjętej po podaniu produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) lub w wyniku przypadkowego dożylnego wstrzyknięcia produktu leczniczego EndolucinBeta.

Szacunkowe dane dozymetryczne opierają się na badaniu biodystrybucji u szczurów,

przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi MIRD nr 16, a obliczenia przeprowadzono przy użyciu oprogramowania OLINDA 1.1. Punkty czasowe pomiarów były następujące: 5 minut, 1 godzina, 12 godzin, 2 dni, 7 dni i 28 dni.

Tabela 2: Szacunkowe dawki promieniowania pochłoniętego przez dany narząd i dawki skuteczne (mSv/MBq) po nieumyślnym dożylnym podaniu $^{177}\text{LuCl}_3$ w różnych grupach wiekowych u ludzi, na podstawie danych z badań na szczurach (n=24)

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę podanej radioaktywności (mSv/MBq)				
	Dorośli (73,7 kg)	15 lat (56,8 kg)	10 lat (33,2 kg)	5 lat (19,8 kg)	1 rok (9,7 kg)
Nadnercza	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Mózg	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Piersi	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Ściana dolnej części jelita grubego	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Jelito cienkie	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Ściana żołądka	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Ściana górnej części jelita grubego	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Ściana serca	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Nerki	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Wątroba	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Płuca	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Mięśnie	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Jajniki	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Trzustka	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Szpik kostny czerwony	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Preosteoblasty	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Skóra	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Śledziona	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Jądra	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Grasica	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Tarczyca	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Ściana pęcherza moczowego	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Macica	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Reszta organizmu	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Dawka skuteczna (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

Dawka skuteczna u dorosłej osoby o masie ciała wynoszącej 73,7 kg w następstwie nieumyślnego dożylnego wstrzyknięcia aktywności 1 GBq wyniosłaby 534 mSv.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Przed użyciem produktu leczniczego należy sprawdzić opakowanie oraz poziom radioaktywności. Aktywność można zmierzyć za pomocą komory jonizacyjnej.

Lutet (^{177}Lu) jest źródłem promieniowania beta (-) oraz gamma. Pomiar aktywności przy użyciu komory jonizacyjnej są bardzo wrażliwe na czynniki geometryczne, dlatego powinny być

wykonywane wyłącznie w odpowiednio zwalidowanych warunkach geometrycznych.

Należy zachować ogólne środki ostrożności dotyczące sterylności i radioaktywności.

Produkt leczniczy należy pobrać z fiolki w warunkach aseptycznych. Fiolki można otwierać dopiero po uprzednim zdezynfekowaniu korka. Roztwór należy pobrać z fiolki przez korek przy użyciu jednodawkowej strzykawki pokrytej odpowiednią osłoną ochronną i sterylnej igły jednorazowego użytku, bądź za pomocą zarejestrowanego automatycznego systemu podawania.

W przypadku uszkodzenia fiolki nie należy stosować produktu leczniczego.

Środek kompleksujący i inne odczynniki należy dodać do fiolki z chlorkiem lutetu (^{177}Lu). Wolny lutet (^{177}Lu) jest wychwytywany i gromadzony w kościach. Może to skutkować rozwojem kostniakomięsaków. Przed dożylnym podaniem koniugatów znakowanych lutetem (^{177}Lu) zaleca się dodanie środka wiążącego, np. DTPA, aby utworzył on kompleks z potencjalnie występującym wolnym lutetem (^{177}Lu) umożliwiającym szybkie wydalenie lutetu (^{177}Lu) przez nerki.

Należy zapewnić odpowiednią kontrolę radiochemicznej czystości gotowych do użycia produktów radiofarmaceutycznych uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta. Graniczne poziomy radiochemicznych zanieczyszczeń należy ustalić, uwzględniając radiotoksyczny potencjał lutetu-177. W konsekwencji należy zminimalizować ilość wolnego, niezwiązanego lutetu-177.

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUSZKA METALOWA i PUDEŁKO KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EndolucinBeta 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór
Chlorek lutetu (^{177}Lu)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 40 GBq chlorku lutetu (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (ART).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: kwas chlorowodorowy, roztwór

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór.

OBJĘTOŚĆ: ...ml

AKTYWNOŚĆ: ...GBq/fiolka w ART

ART: {DD/MM/RRRR 12:00 CET }

Aktywność ...GBq/mg w ART

swoista:

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania po radioznakowaniu *in vitro*.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {DD/MM/RRRR, gg:00 CET }

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.
Sposób przechowywania powinien być zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi substancji radioaktywnych.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ITG Isotope Technologies Garching GmbH D-85748 Garching/Niemcy

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OSŁONA OŁOWIOWA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EndolucinBeta 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór
Chlorek lutetu (^{177}Lu)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 40 GBq chlorku lutetu (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (ART).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancja pomocnicza: roztwór kwasu chlorowodorowego

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór.

OBJĘTOŚĆ: ...ml

AKTYWNOŚĆ: ...GBq/fiolka w ART

ART: {DD/MM/RRRR 12:00 CET }

Aktywność ...GBq/mg w ART

swoista:

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania po radioznakowaniu *in vitro*.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {DD/MM/RRRR, gg:00 CET }

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.
Sposób przechowywania powinien być zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi substancji radioaktywnych.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching/Niemcy

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA (2 ml, 10 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

EndolucinBeta 40 GBq/ml
Chlorek lutetu (¹⁷⁷Lu)

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:{DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

OBJĘTOŚĆ: ...ml

AKTYWNOŚĆ: ...GBq/fiolka

ART: {DD/MM/RRRR 12:00 CET }

6. INNE



ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching
Niemcy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacje dla pacjenta

EndolucinBeta, 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór Chlorek lutetu (^{177}Lu)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku wyznakowanego lekiem EndolucinBeta, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował badanie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek EndolucinBeta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku wyznakowanego lekiem EndolucinBeta
3. Jak stosować leki wyznakowane lekiem EndolucinBeta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek EndolucinBeta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest EndolucinBeta i w jakim celu się go stosuje

EndolucinBeta jest lekiem radiofarmaceutycznym, który nie jest przeznaczony do samodzielnego stosowania. Należy go stosować po wyznakowaniu nim innych leków (leków nośnikowych).

EndolucinBeta to typ leku określany jako prekursor radiofarmaceutyku. Zawiera on substancję czynną, chlorek lutetu (^{177}Lu), która emituje promieniowanie beta, zapewniając efekt miejscowego napromieniania. To napromienianie jest stosowane w leczeniu określonych chorób.

Lek EndolucinBeta należy połączyć przed podaniem z lekiem nośnikowym w procesie określanym jako radioznakowanie. Następnie lek nośnikowy przenosi lek EndolucinBeta do ogniska chorobowego w organizmie.

Te leki nośnikowe opracowano specjalnie do stosowania w połączeniu z chlorkiem lutetu (^{177}Lu) i mogą to być substancje zaprojektowane w celu rozpoznawania określonego typu komórek w organizmie.

Stosowanie leków radioznakowanych lekiem EndolucinBeta jest związane z ekspozycją na pewną dawkę radioaktywności. Lekarz prowadzący i lekarz medycyny nuklearnej uznali, że korzyść kliniczna wynikająca z zabiegu z zastosowaniem leku radiofarmaceutycznego przewyższa ryzyko wynikające z napromieniania.

Należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta do leku, który będzie radioznakowany lekiem EndolucinBeta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta

Leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta nie wolno stosować:

- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorek lutetu (^{177}Lu) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta do leku, który będzie radioznakowany lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek EndolucinBeta nie jest przeznaczony do bezpośredniego podawania pacjentom.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta:

- jeśli u pacjenta występuje niewydolność nerek lub choroba szpiku kostnego.

Leczenie radioligandami znakowanymi lutetem (^{177}Lu) może prowadzić do wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość),
- zmniejszenie liczby płytek we krwi (trombocytopenia), które pełnią ważną rolę w zatrzymaniu krwawienia,
- zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, limfopenia lub neutropenia), które pełnią ważną rolę w ochronie organizmu przed zakażeniem.

Większość tych zdarzeń jest łagodna i przemijająca. Ponieważ lutet (^{177}Lu) może czasami wpływać na komórki krwi, lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem leczenia i będzie je wykonywać w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia.

U niewielkiej liczby pacjentów pojawił się rak szpiku kostnego (zespół mielodysplastyczny) i rak krwi (białaczka) po leczeniu lutetem (^{177}Lu) guzów neuroendokrynych. Nie wiadomo, czy te przypadki raka były spowodowane przez lutet (^{177}Lu).

Podczas celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny stosowanej w leczeniu guzów neuroendokrynych, radioznakowane analogi somatostatyny są wydalane przez nerki. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia przez pacjenta i w trakcie leczenia lekarz przeprowadzi badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawiono w Ulotce dla pacjenta do leku, który będzie radioznakowany lekiem EndolucinBeta.

Dzieci i młodzież

Lek EndolucinBeta nie należy podawać bezpośrednio dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia.

Leki radioznakowane lekiem EndolucinBeta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, ponieważ mogą one zakłócać badanie.

Nie ma danych na temat możliwych interakcji chlorku lutetu (^{177}Lu) z innymi lekami, ponieważ nie przeprowadzono stosownych badań.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli istnieje możliwość, że pacjentka jest w ciąży, jeżeli opóźnia się krwawienie miesięczne lub jeżeli pacjentka karmi piersią, należy poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem leków radioznakowanych lekiem EndolucinBeta.

W razie wątpliwości ważne jest skonsultowanie się z lekarzem specjalistą medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował badanie.

Jeśli pacjentka jest w ciąży

Leków radioznakowanych lekiem EndolucinBeta nie wolno podawać, jeśli pacjentka jest w ciąży.

Jeśli pacjentka karmi piersią

Pacjentka zostanie poproszona o zaprzestanie karmienia piersią.

Możliwość powrotu do karmienia piersią należy uzgodnić z lekarzem medycyny nuklearnej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Leki stosowane w skojarzeniu z lekiem EndolucinBeta mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy dokładnie zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta tego leku.

3. Jak stosować leki radioznakowane lekiem EndolucinBeta

Istnieją ścisłe przepisy dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania produktów radiofarmaceutycznych. Leki radioznakowane lekiem EndolucinBeta można stosować wyłącznie w specjalnie kontrolowanych miejscach. Lek ten mogą przygotowywać i podawać wyłącznie osoby z odpowiednim przeszkoleniem i kwalifikacjami w zakresie bezpieczeństwa jego stosowania. Osoby te podejmują specjalne środki ostrożności w celu bezpiecznego stosowania leku i na bieżąco informują pacjenta o swoich działaniach.

Lekarz medycyny nuklearnej nadzorujący zabieg zdecyduje o dawce leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta, jaką należy zastosować w danym przypadku. Będzie to najmniejsza dawka niezbędna do uzyskania odpowiedniego wyniku, w zależności od leku przyjętego w połączeniu z lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta oraz powodu jego zastosowania.

Podanie leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta oraz przeprowadzenie badania

Lek radiofarmaceutyczny EndolucinBeta może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z innym lekiem (lekiem nośnikowym), specjalnie opracowane i dopuszczone do stosowania w celu znakowania za pomocą radionuklidu (^{177}Lu). Sposób podania produktu będzie zależał od rodzaju użytego leku nośnikowego. Należy zapoznać się z treścią Ulotki dla pacjenta tego leku.

Czas trwania badania

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o standardowym czasie trwania badania.

Po podaniu leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o ewentualnych środkach ostrożności, jakie należy podjąć po przyjęciu leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta. Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza medycyny nuklearnej.

Podanie większej niż zalecana dawki leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta

Lek radioznakowany lekiem EndolucinBeta jest podawany przez lekarza medycyny nuklearnej w warunkach ścisłej kontroli, więc istnieje bardzo niewielka możliwość podania większej dawki. Jednak w przypadku przedawkowania lub nieumyślnego dożylnego wstrzyknięcia niewyznakowanego leku zostanie wdrożone odpowiednie leczenie pozwalające wyeliminować radionuklid z organizmu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leków wyznakowanych lekiem EndolucinBeta należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek radioznakowany lekiem EndolucinBeta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących lek z lutetem (^{177}Lu) zgłaszano suchość w jamie ustnej, która była przemijająca.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych (mogą występować u więcej niż 1 pacjenta na 10) należy:

- zmniejszenie liczby komórek krwi (płytki, krwinki czerwone lub białe).

Podanie leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta wiąże się z dostarczeniem pewnej dawki promieniowania jonizującego (radioaktywności), które niesie ze sobą niewielkie ryzyko wystąpienia nowotworu oraz powstania wad wrodzonych. We wszystkich przypadkach potencjalne korzyści z przyjęcia leku radioznakowanego przewyższają ryzyko związane z przyjętą dawką promieniowania.

Szczegółowe informacje są dostępne w Ulotce dla pacjenta danego leku przeznaczonego do radioznakowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek EndolucinBeta

Lek nie jest przechowywany przez pacjenta. Ten lek jest przechowywany w odpowiednim miejscu pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Leki radiofarmaceutyczne należy przechowywać zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi ochrony radiologicznej oraz materiałów promieniotwórczych.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego: Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Lek EndolucinBeta nie należy stosować po upływie terminu ważności (dacie i godzinie) zamieszczonego na etykiecie po skrócie „EXP”. Lek EndolucinBeta należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, które zapewnia ochronę przed promieniowaniem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera EndolucinBeta

- Substancja czynna to chlorek lutetu (^{177}Lu).
Jeden ml sterylnego roztworu zawiera 40 GBq lutetu chlorku (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (odpowiadających 10 mikrogramom lutetu [^{177}Lu] w postaci lutetu chlorku [^{177}Lu]). (GBq: gigabekerel to jednostka miary radioaktywności).
- Pozostałe składniki to: kwas chlorowodorowy, roztwór.

Jak wygląda EndolucinBeta i co zawiera opakowanie

EndolucinBeta to prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór. Lek jest dostępny jako przejrzysty i bezbarwny roztwór w bezbarwnej fiołce ze szkła typu I o pojemności 2 ml lub 10 ml - odpowiednio - w kształcie litery V lub z płaskim dnem, zamkniętej korkiem z gumy bromobutylovej oraz zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem.

Każde opakowanie zawiera 1 fiołkę umieszczoną w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia ochrony i zapakowaną w puszkę metalową i pudełko kartonowe.

Jedna fiołka zawiera objętość od 0,075 do 3,75 ml roztworu (odpowiadającą aktywności od 3 do 150 GBq w czasie aktywności referencyjnej). Objętość zależy od dawki leku wyznakowanego lekiem EndolucinBeta, niezbędnej do podania przez lekarza medycyny nuklearnej.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pełna Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) EndolucinBeta jest dostępna jako oddzielny dokument dołączony do opakowania produktu leczniczego, a jej zadaniem jest przekazanie personelowi medycznemu innych, dodatkowych informacji naukowych i praktycznych dotyczących stosowania tego produktu radiofarmaceutycznego.

Należy zapoznać się z ChPL.

ANEKS IV

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących izotopu lutetu o masie 177, komitet CHMP doszedł do następujących wniosków naukowych:

Zaburzenia hematologiczne

Zaburzenia hematologiczne obejmujące niedokrwistość, trombocytopenię i leukopenię były zgłaszane z istotną spójnością podczas kilku badań opisujących stosowanie celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych izotopem lutetu 177 (Lu177-PRRT) w leczeniu guzów neuroendokrynnych (NET) w fazie przed wydaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Podobnie, w niedawno przeprowadzonym randomizowanym badaniu klinicznym NETTER-1 częstości występowania trombocytopenii, limfopenii i leukopenii, niezależnie od stopnia ich nasilenia, były znamienne wyższe w grupie otrzymującej produkt Lu177-DOTATATE w porównaniu do grupy kontrolnej. Ponadto istniały słabe dowody potwierdzające większą częstość występowania niedokrwistości w grupie leczonej i nieistotny brak równowagi liczbowej w zakresie odsetka pacjentów z neutropenią. Zaburzenia hematologiczne wymieniono jako działanie niepożądane produktu Lu177-PRRT w kilku wytycznych europejskich dotyczących jego stosowania. W EudraVigilance zanotowano trzy przypadki opisujące objawy toksyczności hematologicznej powodowanej przez produkt leczniczy Lu177-PRRT w leczeniu NET. Wszystkie opisują przemijający związek oraz pomyślnie ponowne zastosowanie produktu w jednym przypadku.

Zaburzenia hematologiczne obserwowano również po podaniu produktu leczniczego Lu177 celowanego na PSMA w terapii opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC). Ponadto, biorąc pod uwagę znany mechanizm działania, związek jest możliwy z biologicznego punktu widzenia.

Na podstawie dostępnych dowodów komitet PRAC zaleca, aby druki informacyjne dla produktu Lu177 zostały uaktualnione w celu poinformowania lekarzy i pacjentów o tym problemie.

Zespół mielodysplastyczny (MDS)/ostra białaczka szpikowa (AML) związane z leczeniem

Podczas kilku badań prowadzonych przed dopuszczeniem do obrotu produktu Lu177 zgłaszano nowotwory szpiku kostnego (t-MNs) związane z leczeniem występujące u 1-2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Lu177-PRRT w związku z guzami neuroendokrynnymi. Ponadto niedawno opublikowana analiza stosowania produktu leczniczego Lu177-DOTATATE u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi (Brabander et al 2017) zawierała przypadki zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki. Zgodnie z opublikowaną wcześniej w tym roku analizą okresową badania NETTER-1 wystąpił jeden przypadek MDS w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lu-177 DOTATATE.

Po dopuszczeniu do obrotu podmiot odpowiedzialny otrzymał trzy zgłoszenia MDS i jedno zgłoszenie AML. Dodatkowe badanie szpiku kostnego potwierdziło, że przypadek został zidentyfikowany w EudraVigilance u pacjenta bez wcześniejszej chemio- lub radioterapii w wywiadzie, po podaniu 4 cykli leczenia produktem leczniczym Lu177-PRRT w leczeniu rakowiaka jelita krętego z przerzutami.

Potencjalny związek z nowotworami szpiku kostnego związanymi z leczeniem uważa się za możliwy z biologicznego punktu widzenia. Ponadto działanie wydaje się dość swoiste, ponieważ nie opisano żadnego innego typu nowotworu. Istnieje także pewien związek między tym, co wiadomo o długoterminowym profilu bezpieczeństwa stosowania innych radiofarmaceutyków, takich jak radioaktywny jod. Nie wydaje się, aby MDS/AML były obserwowane podczas terapii radioligandami celowanej na specyficzny antygen błony stercza (celowanej na PSMA) w leczeniu mCRPC (w tym z zastosowaniem produktu leczniczego Lu177). Niemniej objawy toksyczności mogły nie być obserwowane w związku z różnymi rokowaniami choroby.

W konsekwencji komitet PRAC uważa, że lekarze i pacjenci powinni być poinformowani o

zgłoszonych przypadkach MDS / AML po leczeniu produktem leczniczym Lu177-PRRT w związku z NET oraz, że uaktualnienie druków informacyjnych jest uzasadnione.

Zaburzenia czynności nerek

Radioznakowane analogi somatostatyny są usuwane przez nerki. Nefropatię spowodowaną promieniowaniem, potwierdzoną przez pobranie próbki biopsyjnej, z mikroangiopatią zakrzepową obserwowano w związku ze stosowaniem innego radioligandu, 90Y-DOTATATE, i może ona prowadzić do przewlekłej choroby nerek. Niemniej produkt leczniczy Lu177 ma krótszy czas penetracji niż produkt 90Y. Dotąd dane z badania NETTER-1 nie wykazywały dowodów na toksyczne działanie produktu leczniczego Lu177 na nerki. Ponadto pomimo otrzymania małej liczby istotnych zgłoszeń po dopuszczeniu do obrotu są one zakłamywane przez obecność w wywiadzie medycznym wcześniejszych chorób. Niemniej pacjenci w badaniach dotąd przeprowadzonych, w tym w badaniu NETTER-1 i w przypadkach zgłoszonych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, otrzymywali infuzje aminokwasów. Jest to zgodne z europejskimi wytycznymi klinicznymi, które wymieniają nefropatię spowodowaną promieniowaniem jako możliwe działanie niepożądane terapii radioligandami guzów neuroendokrynych i zalecają stosowanie infuzji aminokwasów w ramach ochrony nerek.

Nefropatia spowodowana promieniowaniem dotąd nie wydaje się być obserwowana w kontekście terapii radioligandami celowanej na PSMA w leczeniu mCRPC.

Biorąc pod uwagę wszystkie informacje, komitet PRAC uważa, że druki informacyjne powinny być uaktualnione w celu odzwierciedlenia dostępnych dowodów i obecnych wytycznych.

Suchość w jamie ustnej

Związek między suchością w jamie ustnej i produktem leczniczym Lu177 jest możliwy z biologicznego punktu widzenia w kontekście terapii radioligandami Lu177-PSMA w leczeniu mCRPC, ponieważ gruczoły ślinowe z ekspresją PSMA są narządami wrażliwymi na promieniowanie. W kilku analizach dozymetrycznych zaobserwowano, że gruczoły ślinowe należą do narządów otrzymujących największą dawkę promieniowania podczas terapii radioligandami w leczeniu mCRPC. Ponadto obserwowano działanie na gruczoły ślinowe podczas terapii radioligandami w leczeniu mCRPC radioizotopami innymi niż Lu177. Zgodnie z tabelarycznym podsumowaniem podmiot odpowiedzialny nie otrzymał jeszcze żadnych zgłoszeń suchości w jamie ustnej. Niemniej uważa się, że ponieważ działanie to jest łagodne i przemijające, może nie zawsze być zgłaszane.

Na podstawie biologicznego prawdopodobieństwa i dostępnych dowodów komitet PRAC zaleca, aby druki informacyjne zostały uaktualnione w celu odzwierciedlenia bieżących dowodów.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi podanymi przez komitet PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących izotopu lutetu o masie 177, komitet CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających izotop lutetu o masie 177 jest niezmienny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.