

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

EndolucinBeta 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 40 GBq lutecijevega (^{177}Lu) klorida v referenčnem času aktivnosti (ART – activity reference time), kar ustreza 10 mikrogramom lutecija (^{177}Lu) (v obliki klorida).

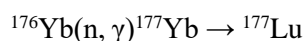
Čas ART je ob 12:00 uri (opoldan) na predvideni dan radioaktivnega označevanja, ki ga določi stranka in lahko nastopi od 0 do 7 dni od dneva izdelave.

V eni 2-mililitrski viali je aktivnost v razponu od 3 do 80 GBq, kar ustreza 0,73–19 mikrogramom lutecija (^{177}Lu) v času ART. Prostornina znaša 0,075–2 ml.

V eni 10-mililitrski viali je aktivnost v razponu od 8 do 150 GBq, kar ustreza 1,9–36 mikrogramom lutecija (^{177}Lu) v času ART. Prostornina znaša 0,075–3,75 ml.

Teoretična specifična aktivnost je 4 110 GBq/mg lutecija (^{177}Lu). Specifična aktivnost zdravila v času ART je navedena na ovojnicini in je vedno višja od 3 000 GBq/mg.

Brez dodanega nosilca (non carrier added – n.c.a.) Lutecijev (^{177}Lu) klorid nastane z obsevanjem visoko obogatene (> 99 %) iterbija (^{176}Yb) v virih nevtronov s tokom termičnih nevtronov med 10^{13} in 10^{16} $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$. Pri obsevanju poteka naslednja jedrska reakcija:



Pridobljeni iterbij (^{177}Yb) z razpolovno dobo 1,9 ure razpade na lutecij (^{177}Lu). Pri kromatografskem postopku se zbrani lutecij (^{177}Lu) kemično loči od izvirnega ciljnega materiala.

Lutecij (^{177}Lu) oddaja delce beta s srednjo energijo in gama fotone, ki jih je mogoče prikazati, njegova razpolovna doba pa znaša 6,647 dneva. Primarne emisije sevanja lutecija (^{177}Lu) so prikazane v preglednici 1.

| Preglednica 1: Podatki o glavnih emisijah sevanja lutecija (^{177}Lu) | | |
|--|-----------------|-----------|
| Sevanje | Energija (keV)* | Delež (%) |
| Beta (β) | 47,66 | 11,61 |
| Beta (β) | 111,69 | 9,0 |
| Beta (β) | 149,35 | 79,4 |
| Gama | 112,9498 | 6,17 |
| Gama | 208,3662 | 10,36 |

*Za delce beta so navedene srednje vrednosti energij.

Lutecij (^{177}Lu) z emisijo sevanja beta razpade na stabilni hafnij (^{177}Hf). Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

radionuklidni predhodnik, raztopina
Bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

EndolucinBeta je radionuklidni predhodnik in ni namenjen za neposredno uporabo pri bolnikih. Uporablja se samo za radioaktivno označevanje nosilnih molekul, posebej razvitih in odobrenih za radioaktivno označevanje z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Radionuklidni predhodnik EndolucinBeta smejo uporabljati le zdravniki specialisti, ki imajo izkušnje na področju radioaktivnega označevanja *in vitro*.

Odmerjanje

Količina radionuklidnega predhodnika EndolucinBeta, potrebna za radioaktivno označevanje, in količina z lutecijem (^{177}Lu) označenega zdravila, ki je nato uporabljeno, sta odvisni od radioaktivno označenega zdravila in njegove predvidene uporabe. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Pediatrična populacija

Za več informacij v zvezi s pediatrično uporabo zdravil, označenih z lutecijem (^{177}Lu), glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Način uporabe

Radionuklidni predhodnik EndolucinBeta je namenjen za radioaktivno označevanje zdravil *in vitro*, ki se nato dajejo v skladu z odobreno potjo uporabe.

Radionuklidni predhodnik EndolucinBeta se ne sme dajati neposredno bolniku.

Za navodila glede vnaprejšnje priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Potrjena nosečnost, sum na nosečnost ali nosečnost, ki ni izključena (glejte poglavje 4.6).

Za informacije v zvezi s kontraindikacijami za posamezna zdravila, označena z lutecijem (^{177}Lu) in pripravljena z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Presoja razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo aktivnost, ki še omogoča potrebni zdravilni učinek.

Radionuklidni predhodnik EndolucinBeta se ne sme dajati neposredno bolniku, temveč ga je treba uporabiti za radioaktivno označevanje nosilnih molekul, kot so monoklonska protitelesa, peptidi, vitamini ali drugi substrati.

Okvara ledvic in hematološke motnje

Pri teh bolnikih je potrebno skrbno upoštevati razmerje med koristmi in tveganji, saj lahko pride do povečane izpostavljenosti sevanju. Priporočljivo je izvesti individualne ocene dozimetrije sevanja za posamezne organe, ki morda niso ciljni organi zdravljenja.

Po radionuklidni terapiji z lutecijem (^{177}Lu) s peptidnimi receptorji za neuroendokrine tumorje so poročali o primerih mielodisplastičnega sindroma in akutne mieloidne levkemije.

Mielosupresija

Pri radioligandni terapiji z lutecijem (^{177}Lu) se lahko pojavi anemija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija in, manj pogosto, nevtropenija. Večina dogodkov je blagih in prehodnih. Pri nekaterih bolnikih je lahko prizadeta več kot ena celična linija. V skladu s kliničnimi smernicami je treba ob izhodišču napraviti krvno sliko in jo med zdravljenjem redno spremljati.

Sevanje v ledvicah

Radioaktivno označeni analogi somatostatina se izločajo skozi ledvice. Po radionuklidni terapiji za neuroendokrine tumorje s peptidnimi receptorji so pri uporabi drugih radioaktivnih izotopov poročali o radiacijski nefropatiji. Ledvično funkcijo je treba oceniti na začetku in med zdravljenjem, razmisliti pa je treba o zaščiti ledvic v skladu s kliničnimi smernicami.

Zaščita pred sevanjem

Približek s točkovnim virom kaže, da pri osebi na razdalji enega metra od središča telesa bolnika s polmerom trebuha 15 cm, ki je pred 20 urami prejel odmerek 7,3 GBq radiofarmaka, označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta (preostala radioaktivnost 1,5 GBq), povprečna stopnja odmerka sevanja znaša 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Če se razdalja do bolnika podvoji na dva metra, se odmerek zmanjša za faktor 4, na 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Enak odmerek pri bolniku s polmerom trebuha 25 cm povzroči stopnjo odmerka sevanja, ki pri enem metru znaša 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Splošno sprejeti prag za odpust zdravljenega bolnika iz bolnišnice je 20 $\mu\text{Sv/h}$. V večini držav je omejitev izpostavljenosti za bolnišnično osebje določena enako kot za splošno javnost, tj. pri 1 mSv/leto. Če za povprečje vzamemo stopnjo odmerka 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, bi to pomenilo, da lahko bolnišnično osebje v neposredni bližini bolnikov, zdravljenih z radiofarmaki, označenimi z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, brez nošenja zaščite pred sevanjem dela približno 300 ur/leto. Seveda se od osebja za nuklearno medicino pričakuje, da bo nosilo standardno zaščito pred sevanjem.

Katero koli drugo osebo v neposredni bližini zdravljenega bolnika je treba obvestiti o tem, kako lahko zmanjša svojo izpostavljenost sevanju, ki ga oddaja bolnik.

Posebna opozorila

Za informacije v zvezi s posebnimi opozorili in previdnostnimi ukrepi za uporabo z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Več previdnostnih ukrepov v zvezi s sorodniki, negovalci in bolnišničnim osebjem je navedenih v poglavju 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja lutecijevega (^{177}Lu) klorida z drugimi zdravili niso izvedli.

Za informacije o medsebojnem delovanju, povezanem z uporabo z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil,

glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje dajanje radiofarmakov ženski v rodni dobi, je pomembno ugotoviti, ali je ženska morda noseča. Pri vsaki ženski, ki ni dobila menstruacije, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja dvom glede nosečnosti (če je ženski izostala menstruacija, če je njena menstruacija zelo neredna ipd.), je treba bolnici ponuditi nadomestne tehnike, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo). Pred uporabo z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil je treba z ustreznim/veljavnim testom nosečnost izključiti.

Nosečnost

Uporaba z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil je zaradi tveganja ionizirajočega sevanja za plod kontraindicirana, če obstaja potrjena nosečnost, sum na nosečnost ali če nosečnost ni izključena (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Pred dajanjem radiofarmakov doječi materi je treba pretehtati možnost zakasnitve dajanja radionuklida, dokler mati ne neha dojit, in se odločiti za najprimernejši radiofarmak, pri čemer je treba upoštevati izločanje aktivnosti v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje začasno prekiniti, izločeno mleko pa zavreči.

Plodnost

Glede na poročila v literaturi in s konzervativnim pristopom (največji odmerek za bolnika 10 GBq, povprečni izkoristek označevanja in brez dodatnih ukrepov) lahko velja, da z lutecijem ^{177}Lu označena zdravila nimajo škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja, vključno s spermatogenetskimi okvarami v moških testisih ali genetskimi okvarami v moških testisih ali ženskih jajčnikih.

Dodatne informacije v zvezi s plodnostjo, ki zadevajo uporabo z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, so podrobno opisane v povzetku glavnih značilnosti zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev po zdravljenju z zdravili, označenimi z lutecijem (^{177}Lu), bodo podrobno navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki po uporabi z lutecijem (^{177}Lu) označenega zdravila, pripravljenega z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, bodo odvisni od posameznega uporabljenega zdravila. Te informacije bodo navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označevano.

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Odmerek sevanja, ki izvira iz terapevtske izpostavljenosti, lahko povzroči povečano incidenco raka in mutacij. V vsakem primeru je treba zagotoviti, da so tveganja zaradi sevanja manjša od tveganj bolezni same.

Neželeni učinki so razdeljeni v skupine po pogostnostih po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: anemija, trombocitopenija, levkopenija in limfopenija

Opis izbranih neželenih učinkov:

Pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli z lutecijem (^{177}Lu)

označene radioligande za ciljanje PSMA, so poročali o prehodnem pojavu suhih ust.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Prisotnost prostega lutecijevega (^{177}Lu) klorida v telesu po nenamernem dajanju radionuklidnega predhodnika EndolucinBeta povzroči povečano toksičnost za kostni mozeg in okvaro hematopoetskih matičnih celic. Če pride do nenamernega dajanja radionuklidnega predhodnika EndolucinBeta, je zato za hitrejše odstranjevanje radionuklida iz telesa treba zmanjšati radiotoksičnost za bolnika s takojšnjim (tj. v času ene ure) dajanjem pripravkov, ki vsebujejo kelatorje, kot je Ca-DTPA ali Ca-EDTA.

V medicinskih ustanovah, ki uporabljajo radionuklidni predhodnik EndolucinBeta za označevanje nosilnih molekul v terapevtske namene, morajo biti na voljo ti pripravki:

- Ca-DTPA (trinatrijev kalcijev dietilentriamin pentaacetat) ali
- Ca-EDTA (kalcijev dinatrijev etilendiamin tetraacetat)

Ti kelatorji pomagajo pri zaviranju radiotoksičnosti lutecija (^{177}Lu) z izmenjavo med kalcijevim ionom v kompleksu in lutecijevim (^{177}Lu) ionom. Zaradi zmožnosti kelatnih ligandov (DTPA, EDTA), da tvorijo v vodi topne komplekse, se kompleksi in vezani lutecij (^{177}Lu) hitro izločijo prek ledvic.

1 g kelatorjev je treba dati s počasnim intravenskim injiciranjem v času od 3 do 4 minut ali infundiranjem (1 g na 100–250 ml glukoze ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje).

Učinkovitost keliranja je največja takoj po izpostavljenosti ali v eni uri po njej, ko radionuklid kroži ali je v tkivni tekočini in plazmi. Vendar pa dajanje in učinkovito delovanje kelatorja z zmanjšano učinkovitostjo pri časovnem razmiku po izpostavljenosti, ki je > 1 ure, nista izključeni. Intravensko dajanje ne sme trajati dlje kot dve uri.

V vsakem primeru je treba spremljati krvne parametre bolnika in, če obstaja radiotoksičnost, takoj ustrezno ukrepati.

Toksičnost prostega lutecija (^{177}Lu) zaradi sprostitve *in vivo* iz označene biomolekule v telesu med zdravljenjem je mogoče zmanjšati z naknadnim dajanjem kelatorjev.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi radioterapevtiki , oznaka ATC: še ni bila dodeljena.

Farmakodinamične lastnosti z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta pred dajanjem, bodo odvisne od vrste zdravila, ki bo radioaktivno označeno. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Lutecij (^{177}Lu) oddaja delce β z zmerno veliko največjo energijo (0,498 MeV) in s prodiranjem v kožo največ približno 2 mm globoko. Lutecij (^{177}Lu) oddaja tudi nizkoenergijske žarke γ , ki omogočajo scintigrafske, biodistribucijske in dozimetrične študije z istimi zdravili, označenimi z lutecijem (^{177}Lu).

Pediatrična populacija

Ker zadevno zdravilo v primerjavi z obstoječimi zdravljenji za pediatrične bolnike ne pomeni pomembne terapevtske koristi, je Evropska agencija za zdravila odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta za vse podskupine pediatrične populacije. Vendar pa se ta odstop ne nanaša na nobeno terapevtsko uporabo zdravila, ko je

povezano z nosilno molekulo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta pred dajanjem, bodo odvisne od vrste zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Porazdelitev po nenamernem intravenskem dajanju lutecijevega (^{177}Lu) klorida

Pri podganjih samcih in samicah se lutecijev (^{177}Lu) klorid po intravenskem dajanju hitro izloči iz krvi: 5 minut po injiciranju je v krvi najdene le 1,52 % injicirane aktivnosti (% ID) (kar ustreza 0,08 % ID/g), eno uro po odmerku pa ni nobene aktivnosti, ki bi presegala izhodiščne ravni. Lutecijev (^{177}Lu) klorid se porazdeli v glavnem v jetra, vranico in kosti. Po eni uri količina v jetrih znaša 9,56 % injicirane aktivnosti na gram (% ID/g), v vranici pa 5,26 % ID/g. V kosteh se vsebnost poveča z 0,01 % ID/g po 5 minutah na 0,23 % ID/g po 12 urah. V naslednjih 28 dneh je mogoče v kosteh opaziti nadaljnji privzem ^{177}Lu , ki ga delno kompenzira radioaktivni razpad. Z upoštevanjem radioaktivne razpolovne dobe ^{177}Lu , ki znaša 6,647 dneva, je po 28 dneh radioaktivnost v kosteh le približno 0,06 % ID/g.

Odstranjevanje z blatom in urinom je počasno. Zaradi izločanja in radioaktivnega razpada je skupna radioaktivnost, ki ostane v telesu po 28 dneh, približno 1,8 % injiciranega odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke lastnosti z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta pred dajanjem, bodo odvisne od zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Toksičnost neradioaktivnega lutecijevega klorida so proučevali pri različnih sesalcih in z uporabo različnih poti uporabe. Ugotovljeno je bilo, da je intraperitonealna LD50 pri miših približno 315 mg/kg. Pri mačkah do kumulativnega intravenskega odmerka 10 mg/kg niso bili opaženi nobeni farmakološki učinki na dihanje in delovanje kardiovaskularnega sistema. Visok odmerek 10 GBq lutecijevega (^{177}Lu) klorida vsebuje 2,4 μg lutecija, kar ustreza človeškemu odmerku 0,034 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ta odmerek je približno sedemkrat manjši od intraperitonealne LD50 pri miših in več kot petkrat manjši od odmerka brez opaznega učinka (NOEL – no observed effect level), opaženega pri mačkah. Zato je mogoče toksičnost kovinskih ionov lutecija pri zdravilih, označenih z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta (^{177}Lu), izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Raztopina klorovodikove kisline

6.2 Inkompatibilnosti

Radioaktivno označevanje zdravil, kot so monoklonska protitelesa, peptidi, vitamini ali drugi substrati, z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom je zelo občutljivo za prisotnost nečistot v obliki kovin v sledovih.

Pomembno je, da so vsa steklovina, igle za brizge itd., ki se uporabljajo za pripravo radioaktivno označenih zdravil, temeljito očiščene, tako da se zagotovi odsotnost nečistot v obliki kovin v sledovih. Uporabljajo se lahko samo igle za brizge (na primer nekovinske) z dokazano odpornostjo proti razredčenim kislinam, da se zmanjša raven nečistot v obliki kovin v sledovih.

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen z zdravili, namenjenimi za radioaktivno označevanje.

6.3 Rok uporabnosti

Do devet dni od dneva izdelave.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če je način odvzeta iz viala ali kakršnega koli vstavljanja v vialo tak, da je tveganje onesnaženja z mikrobi preprečeno. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini, da se izognete nepotrebni izpostavljenosti sevanju.

Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvna steklena viala tipa I prostornine 2 ml ali 10 ml, katere dno ima obliko črke V oziroma je plosko, z brombutilnim zamaškom in zaprta z aluminijastim tesnilom.

Viale so v svinčenem vsebniku, ki predstavlja varovalni ščit, in so pakirane v kovinski posodi in zunanji škatli.

Velikost pakiranja: 1 viala

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Radionuklidni predhodnik EndolucinBeta ni namenjen za neposredno uporabo pri bolnikih.

Splošno opozorilo

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščenim osebje v pooblaščenih zdravstvenih ustanovah. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in zahtevam farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Za navodila glede vnaprejšnje priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

Če je kadar koli med pripravo tega radionuklidnega predhodnika ogrožena neoporečnost vsebnika, radionuklidnega predhodnika ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za kontaminacijo radionuklidnega predhodnika in obsevanje osebja. Ustrezna zaščitna oprema je obvezna.

Površinske stopnje odmerka in nakopičeni odmerek so odvisni od več dejavnikov. Meritve na lokaciji in med delom so ključnega pomena in jih je treba izvajati za natančnejšo in informativno določitev skupnega odmerka sevanja za osebje. Zdravstvenemu osebju je treba svetovati, naj omeji čas tesnega stika z bolniki, ki so prejeli injekcije radiofarmakov, označenih z lutecijem (^{177}Lu). Priporočljiva je uporaba sistemov s televizijskim zaslonom za spremljanje bolnikov. Glede na dolg razpolovni čas lutecija (^{177}Lu) je še posebno priporočljivo, da se izognete notranji kontaminaciji. V ta namen je

obvezna uporaba zaščitnih visokokakovostnih rokavic (lateks/nitril) pri vsakem neposrednem stiku z radiofarmakom (viala/brizga) in bolnikom. Za zmanjšanje izpostavljenosti sevanju, do katere prihaja ob ponavljajoči se izpostavljenosti, ni priporočil, z izjemo strogega upoštevanja zgoraj navedenih.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba upoštevati nacionalne predpise glede previdnostnih ukrepov za zaščito pred ionizirajočimi sevanji.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06. julij 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Odmerki sevanja, ki jih prejmejo različni organi po intravenskem dajanju z lutecijem (^{177}Lu) označenega zdravila, so odvisni od posamezne molekule, ki se radioaktivno označuje.

Informacije o dozimetriji sevanja vsakega različnega zdravila po dajanju radioaktivno označenega pripravka so na voljo v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo posameznega radioaktivno označenega zdravila.

Spodnja preglednica dozimetrije prikazuje ocenjeni prispevek nekonjugiranega lutecija (^{177}Lu) k odmerku sevanja, ki sledi dajanju z lutecijem (^{177}Lu) označenega zdravila ali je rezultat nenamerne intravenskega injiciranja radionuklidnega predhodnika EndolucinBeta.

Dozimetrične ocene temeljijo na študiji biološke porazdelitve pri podganah v skladu s publikacijo MIRD št. 16, izračuni pa so bili opravljeni s programsko opremo OLINDA 1.1. Za meritve so bile uporabljene časovne točke 5 minut, 1 ura, 12 ur, 2 dneva, 7 dni in 28 dni.

Preglednica 2: Ocenjeni odmerki sevanja, absorbirani v organih, in učinkoviti odmerki (mSv/MBq) po nenamernem intravenskem dajanju ¹⁷⁷LuCl₃ za različne starostne skupine ljudi, glede na podatke, zbrane pri podganah (n = 24)

| Organ | Absorbirani odmerki na enoto dane radioaktivnosti (mSv/MBq) | | | | |
|--|---|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | Odrasli (73,7 kg) | Osebe, stare 15 let (56,8 kg) | Osebe, stare 10 let (33,2 kg) | Osebe, stare 5 let (19,8 kg) | Osebe, stare 1 leto (9,7 kg) |
| Nadledvične žleze | 0,2130 | 0,3070 | 0,4450 | 6,0400 | 0,9120 |
| Možgani | 0,0056 | 0,0068 | 0,0089 | 1,3500 | 0,0197 |
| Dojke | 0,0107 | 0,0134 | 0,0239 | 0,0377 | 0,0697 |
| Stena žolčnega mehurja | 0,1090 | 0,1240 | 0,1610 | 0,2530 | 0,4500 |
| Stena spodnjega dela debelega črevesa | 0,0104 | 0,0097 | 0,0167 | 0,0292 | 0,0522 |
| Tanko črevo | 0,1090 | 0,0244 | 0,0434 | 0,0731 | 0,1260 |
| Želodčna stena | 0,0556 | 0,0381 | 0,0648 | 0,1040 | 0,1860 |
| Stena zgornjega dela debelega črevesa | 0,0297 | 0,0334 | 0,0609 | 0,1050 | 0,1830 |
| Srčna stena | 0,0415 | 0,0535 | 0,0805 | 0,1190 | 0,2090 |
| Ledvice | 0,3720 | 0,4490 | 0,6460 | 0,956 | 1,7200 |
| Jetra | 5,5600 | 7,5600 | 11,900 | 17,900 | 35,700 |
| Pljuča | 0,0574 | 0,0808 | 0,1140 | 0,1720 | 0,3230 |
| Mišice | 0,0143 | 0,0180 | 0,0260 | 0,0386 | 0,0697 |
| Jajčniki | 0,0106 | 0,0129 | 0,0224 | 0,0379 | 0,0709 |
| Trebušna slinavka | 0,0663 | 0,0818 | 0,1250 | 0,1900 | 0,3050 |
| Rdeči kostni mozeg | 0,5910 | 0,6670 | 1,2300 | 2,6200 | 6,6000 |
| Osteogene celice | 2,1500 | 2,8100 | 4,5900 | 7,8000 | 18,800 |
| Koža | 0,0073 | 0,0091 | 0,0140 | 0,0217 | 0,0412 |
| Vranica | 5,7300 | 8,5000 | 13,500 | 21,600 | 40,700 |
| Testisi | 0,0022 | 0,0029 | 0,0049 | 0,0088 | 0,0188 |
| Priželjc | 0,0102 | 0,0128 | 0,0179 | 0,0276 | 0,0469 |
| Ščitnica | 0,0058 | 0,0075 | 0,0113 | 0,0206 | 0,0377 |
| Stena sečnega mehurja | 0,0043 | 0,0056 | 0,0116 | 0,0247 | 0,0435 |
| Maternica | 0,0085 | 0,0102 | 0,0184 | 0,0331 | 0,0635 |
| Preostali deli telesa | 0,2330 | 0,2990 | 0,5060 | 0,8380 | 1,6900 |
| | | | | | |
| Raven odmerka, pri katerem se pokaže učinek (mSv/MBq) | 0,534 | 0,721 | 1,160 | 1,88 | 3,88 |

Pri odraslem s telesno maso 73,7 kg znaša raven odmerka, pri katerem se pokaže učinek in ki izvira iz nenamerno intravensko injicirane aktivnosti 1 GBq, 534 mSv.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Pred uporabo je treba preveriti ovojnost in radioaktivnost. Aktivnost je mogoče izmeriti z ionizacijsko celico.

Lutecij (¹⁷⁷Lu) je sevalec beta(-)/gama žarkov. Meritve aktivnosti z uporabo ionizacijske celice so zelo občutljive za geometrične faktorje in jih je zaradi tega treba izvajati samo pod geometričnimi pogoji, ki so bili primerno validirani.

Upoštevati je treba običajne previdnostne ukrepe glede sterilnosti in radioaktivnosti.

Odvzem je treba izvajati v aseptičnih pogojih. Pred dezinfekcijo zamaška se vialo ne smejo odpirati. Raztopino je treba odvzeti prek zamaška s pomočjo brizge za en odmerek, ki ima primeren varovalni ščit in sterilno iglo za enkratno uporabo, ali z odobrenim sistemom za samodejno dajanje.

Če je neoporečnost te vialo ogrožena, zdravila ne smete uporabljati.

Kompleksirajoči reagent in druge reagente je treba dodati v vialo z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom. Prosti lutecij (^{177}Lu) se privzame in kopiči v kosteh. To lahko povzroči osteosarkome. Pred intravenskim dajanjem z lutecijem (^{177}Lu) označenih konjugatov je priporočljivo dodajanje vezivnega sredstva, npr. DTPA, z namenom tvorjenja kompleksa s prostim lutecijem (^{177}Lu), če je ta prisoten, saj tako povzročimo hitro izločanje lutecija (^{177}Lu) prek ledvic.

Zagotoviti je treba ustrezen nadzor kakovosti radiokemijske čistote radiofarmakov, pripravljenih za uporabo, dosežene po radioaktivnem označevanju z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta. Z upoštevanjem možne radiotoksičnosti lutecija-177 je treba postaviti meje za radiokemijske nečistote. Zato je treba prosti nevezani lutecij-177 minimizirati.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KOVINSKA POSODA in ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

EndolucinBeta 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina
lutecijev (¹⁷⁷Lu) klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 40 GBq lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida v referenčnem času aktivnosti (ART)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: raztopina klorovodikove kisline

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Radionuklidni predhodnik, raztopina

PROSTORNINA: ... ml

AKTIVNOST: ... GBq/vialo v ART ART: {DD/MM/LLLL 12:00 CET}

Specifična ... GBq/mg v ART
aktivnost:

5. POSTOPEK IN POT(-I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za dajanje po radioaktivnem označevanju *in vitro*.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {DD/MM/LLLL, uu:00 CET}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, da se izognete nepotrebni izpostavljenosti sevanju.
Shranjujte v skladu z lokalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ITG Isotope Technologies Garching GmbH D-85748 Garching/Nemčija

12. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SVINČENA POSODA

1. IME ZDRAVILA

EndolucinBeta 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina
lutecijev (¹⁷⁷Lu) klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 40 GBq lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida v referenčnem času aktivnosti (ART).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: raztopina klorovodikove kisline

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Radionuklidni predhodnik, raztopina

PROSTORNINA: ... ml

AKTIVNOST: ... GBq/vialo v ART ART: {DD/MM/LLLL 12:00 CET}

Specifična ... GBq/mg v ART

aktivnost:

5. POSTOPEK IN POT(-I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za dajanje po radioaktivnem označevanju *in vitro*.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA



8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {DD/MM/LLLL, uu:00 CET}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, da se izognete nepotrebni izpostavljenosti sevanju.
Shranjujte v skladu z lokalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching/Nemčija

12. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA (2 ml, 10 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(-I) UPORABE

EndolucinBeta 40 GBq/ml
lutecijev (¹⁷⁷Lu) klorid

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {DD/MM/LLLL, uu:00 CET }

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

PROSTORNINA: ... ml

AKTIVNOST: ...GBq/vialo

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

6. DRUGI PODATKI



ITG Isotope Technologies Garching GmbH
D-85748 Garching
Nemčija

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

EndolucinBeta 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina lutecijev (^{177}Lu) klorid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila, kombiniranega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je radionuklidni predhodnik EndolucinBeta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta
3. Kako se uporablja zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje radionuklidnega predhodnika EndolucinBeta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je radionuklidni predhodnik EndolucinBeta in za kaj ga uporabljamo

EndolucinBeta ni zdravilo in se ne sme uporabljati samo. Uporabljati ga je treba skupaj z drugimi zdravili (nosilnimi zdravili).

EndolucinBeta je vrsta izdelka, ki ga imenujemo radionuklidni predhodnik. Vsebuje zdravilno učinkovino lutecijev (^{177}Lu) klorid, ki oddaja sevanje beta in tako omogoča učinek lokaliziranega sevanja. S tem sevanjem se zdravijo določene bolezni.

V postopku, imenovanem radioaktivno označevanje, je treba radionuklidni predhodnik EndolucinBeta pred dajanjem kombinirati z nosilnim zdravilom. Nosilno zdravilo nato prenese radionuklidni predhodnik EndolucinBeta na obolelo mesto v telesu.

Ta nosilna zdravila so bila posebej razvita za uporabo z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom in so lahko snovi, zasnovane za prepoznavanje določene vrste celic v telesu.

Pri uporabi zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, je prisotna izpostavljenost radioaktivnosti. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine sta presodila, da klinične koristi tega postopka z radiofarmakom pri vas odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

Preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta.

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta

Zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, se pri vas ne

sme uporabiti:

- če ste alergični na lutecijev (^{177}Lu) klorid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Za več informacij preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Radionuklidni predhodnik EndolucinBeta se ne sme dajati neposredno bolnikom.

Pri uporabi zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, bodite posebno previdni:

- če imate okvaro ledvic ali bolezen kostnega mozga.

Zdravljenje z radioligandno terapijo z lutecijem (^{177}Lu) lahko privede do naslednjih neželenih učinkov:

- zmanjšane števila rdečih krvnih celic (anemije);
- zmanjšane števila krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija), ki so pomembne za zaustavitev krvavitve;
- zmanjšane števila belih krvnih celic (levkopenija, limfopenija ali nevtropenija), ki so pomembne za zaščito telesa pred okužbo.

Večina dogodkov je blagih in samo začasnih. Lutecij (^{177}Lu) lahko včasih vpliva na vaše krvne celice, zato bo zdravnik pred zdravljenjem in v rednih intervalih med njim opravljal krvne preiskave.

Pri majhnem številu bolnikov se je po zdravljenju neuroendokrinih tumorjev z lutecijem (^{177}Lu) razvil rak kostnega mozga (mielodisplastični sindrom) in krvi (levkemijo). Ni znano, ali te vrste raka povzroča lutecij (^{177}Lu).

Med radionuklidno terapijo s peptidnimi receptorji za neuroendokrine tumorje ledvice izločajo radioaktivno označene somatostatinske analoge. Zdravnik bo zato pred začetkom zdravljenja in med njim opravljal krvno preiskavo za merjenje delovanja vaših ledvic.

Za dodatna opozorila in previdnostne ukrepe preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta.

Otroci in mladostniki

Radionuklidni predhodniki EndolucinBeta se ne sme uporabljati neposredno pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravila, radioaktivno označena z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta

Obvestite zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, saj bi ta zdravila lahko vplivala na postopek.

Ni znano, ali lutecijev (^{177}Lu) klorid medsebojno deluje z drugimi zdravili, saj posebne študije niso bile izvedene.

Nosečnost in dojenje

Če obstaja možnost, da ste noseči, vam je izostala menstruacija ali dojite, o tem pred uporabo zdravil, radioaktivno označenih z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, obvestite zdravnika nuklearne medicine.

Če ste v dvomih, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

Če ste noseči

Zdravil, radioaktivno označenih z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, ne smete prejemati, če ste noseči.

Če dojite

Zaprošeni boste, da prenehate dojeti.

O tem, kdaj lahko ponovno začnete dojeti, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravila, uporabljena skupaj z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Natančno preberite navodilo za uporabo teh zdravil.

3. Kako se uporablja zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta

Obstajajo strogi zakoni o uporabi in odstranjevanju radiofarmakov ter ravnanju z njimi. Zdravila, radioaktivno označena z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, bodo uporabljena le v posebnih, nadzorovanih okoljih. Z radionuklidnim predhodnikom bodo rokovale in vam ga dajale le osebe, usposobljene za njegovo varno uporabo. Te osebe bodo posebno pozorne na varno uporabo radionuklidnega predhodnika in vas bodo sproti obveščale o svojem ravnanju.

Zdravnik nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek, bo določil količino zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, ki bo uporabljena pri vas. To bo najmanjša količina, ki je potrebna za doseganje ustreznega izida, odvisno od zdravila, ki ga boste vzeli skupaj z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, in od tega, za kaj se to zdravilo uporablja.

Dajanje zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, in izvedba postopka EndolucinBeta se lahko uporablja le skupaj z drugim zdravilom (nosilnim zdravilom), ki je bilo posebej razvito in odobreno za kombiniranje z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom. Dajanje bo odvisno od vrste nosilnega zdravila. Preberite navodilo za uporabo tega zdravila.

Trajanje postopka

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil o običajnem trajanju postopka.

Po prejemu zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, morate narediti naslednje.

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil, ali morate po prejemu zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, upoštevati kakršne koli posebne previdnostne ukrepe. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, kot bi smeli

Ker z zdravilom, radioaktivno označenim z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, rokuje zdravnik nuklearne medicine v strogo nadzorovanih pogojih, je verjetnost prevelikega odmerjanja zelo majhna. Vendar boste v primeru prevelikega odmerjanja ali nenamerne intravenskega injiciranja neoznačenega zdravila prejeli ustrezno zdravljenje, s katerim bo radionuklid odstranjen iz telesa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzoruje postopek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih z rakom prostate, ki so bili zdravljeni z lutecijem (^{177}Lu), so poročali o začasnem pojavu suhih ust.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila krvnih celic (krvnih ploščic, rdečih ali belih krvnih celic)

Ko boste prejeli zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, boste prejeli določene količine ionizirajočega sevanja (radioaktivnosti), ki prinaša določeno tveganje za raka in razvoj dednih okvar. V vsakem primeru možne koristi zaradi prejema radioaktivno označenega zdravila odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje radionuklidnega predhodnika EndolucinBeta

Tega radionuklidnega predhodnika vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih je odgovoren specialist. Radiofarmaki bodo shranjeni v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistom:

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Radionuklidnega predhodnika EndolucinBeta ne smete uporabljati po datumu in času izteka roka uporabnosti, ki sta navedena na nalepki poleg oznake EXP.

Radionuklidni predhodnik EndolucinBeta shranjujte v originalni ovojnini, ki zagotavlja zaščito pred sevanjem.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje radionuklidni predhodnik EndolucinBeta

- Zdravilna učinkovina je lutecijev (^{177}Lu) klorid.
1 ml sterilne raztopine vsebuje 40 GBq lutecijevega (^{177}Lu) klorida v referenčnem času aktivnosti (kar ustreza 10 mikrogramom lutecija (^{177}Lu) v obliki lutecijevega (^{177}Lu) klorida). (GBq: gigabekerel je enota za merjenje radioaktivnosti.)
- Druga sestavina radionuklidnega predhodnika je raztopina klorovodikove kisline.

Izgled radionuklidnega predhodnika EndolucinBeta in vsebina pakiranja

EndolucinBeta je radionuklidni predhodnik, raztopina. Na voljo je v obliki bistre in brezbarvne raztopine v brezbarvni stekleni viali tipa I s prostornino 2 ml ali 10 ml, katere dno ima obliko črke V oziroma je plosko, z brombutilnim zamaškom in zaprti z aluminijastim tesnilom.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo v svinčenem vsebniku, ki predstavlja varovalni ščit, pakirano v kovinski posodi in zunanji škatli.

Prostornina ene viale je od 0,075 do 3,75 ml raztopine (kar ustreza od 3 do 150 GBq v referenčnem času aktivnosti). Prostornina je odvisna od količine zdravila, kombiniranega z radionuklidnim predhodnikom EndolucinBeta, ki jo zdravnik nuklearne medicine potrebuje za dajanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Celotni povzetek glavnih značilnosti zdravila za radionuklidni predhodnik EndolucinBeta je na voljo kot ločen dokument v pakiranju radionuklidnega predhodnika z namenom omogočiti zdravstvenemu osebju še druge, dodatne, znanstvene in praktične informacije o dajanju in uporabi tega radiofarmaka.

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJ ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za lutecijev izotop z maso 177, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Hematološke motnje

O hematoloških motnjah, vključno z anemijo, trombocitopenijo in levkopenijo, so precej skladno poročali v več študijah, ki opisujejo uporabo radionuklidne terapije z lutecijem 177 (Lu177-PRRT) s peptidnimi receptorji za nevroendokrine tumorje (NET) v fazi pred izdajo dovoljenja za promet z zdravilom. Podobno so bile v nedavnem randomiziranem kliničnem preskušanju NETTER-1 pojavnosti trombocitopenije, limfopenije in levkopenije pomembno višje pri skupini, ki se je zdravila z Lu177-DOTATATE, kot pri kontrolni skupini. Poročali so tudi o šibkih dokazih o večji pojavnosti anemije pri zdravljeni skupini in o manj pomembnem numeričnem neravnovesju v odstotku bolnikov z nevtropenijo. Hematološke motnje so navedene kot neželeni učinek Lu177 PRRT v več evropskih smernicah za uporabo te terapije. Sistem EudraVigilance je prejel tri primere, ki opisujejo hematotoksičnost pri Lu177-PRRT za NET. Vsi opisujejo časovno razmerje, en primer pa kaže na pojav neželenega učinka ob ponovnem dajanju zdravila (positive rechallenge).

Hematološke motnje so opazili tudi po terapiji z Lu177 za ciljanje PSMA za metastatski na kastrat odporni rak prostate (mCRPC). Poleg tega je povezava biološko verjetna na podlagi znanega mehanizma delovanja.

Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) na podlagi razpoložljivih dokazov priporoča, da je treba posodobiti informacije o zdravilu in tako o tej težavi obvestiti zdravnike in bolnike.

Mielodisplastični sindrom, povezan s terapijo (MDS)/akutna mieloidna levkemija (AML)

Pri 1 do 2 % bolnikov, zdravljenih z Lu177 PRRT za nevroendokrine tumorje, so v več študijah, izvedenih pred izdajo dovoljenja za Lu177, poročali o mieloidnih neoplazmah, povezanih s terapijo (t-MN). Poleg tega je nedavno objavljena analiza Lu177-DOTATATE pri bolnikih z nevroendokrinimi tumorji (Brabander et al. 2017) poročala o primerih mielodisplastičnega sindroma in akutne levkemije. Na podlagi vmesne analize študije NETTER-1, objavljene v začetku tega leta, je bil pri skupini, zdravljeni z Lu-177 DOTATATE, en primer MDS.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v obdobju trženja prejel 3 poročila o MDS in eno poročilo o AML. Sistem EudraVigilance je ugotovil dodatni primer, potrjen s preiskavo kostnega mozga, pri bolniku brez predhodne kemoterapije ali radioterapije po 4 ciklih Lu177 PRRT za metastatski karcinoidni tumor spodnjega tankega črevesa.

Potencialna povezava z mielodnimi neoplazmi, povezanimi s terapijo, se smatra kot biološko verjetna. Poleg tega se zdi, da so učinki precej specifični, saj ni bila opisana nobena druga vrsta maligne bolezni. Nekoliko opazna je tudi skladnost s tem, kar je znanega o dolgoročnem varnostnem profilu drugih radiofarmakov, kot je radioaktivni jod. Zdi se, da MDS/AML med radioligandno terapijo s ciljanim za prostato specifičnim membranskim antigenom (ciljanje PSMA) za mCRPC (vključno z uporabo Lu177) še niso opazili. Vendar pa toksičnost morda ni bila opažena zaradi drugačne prognoze bolezni.

Zato PRAC meni, da je treba zdravstvene delavce in bolnike seznaniti s tem, da po zdravljenju z Lu177-PRRT za NET poročajo o primerih MDS/AML in da je potrebna posodobitev informacij o zdravilu.

Motnje delovanja ledvic

Radioaktivno označeni analogi somatostatina se izločajo skozi ledvice. V povezavi z drugim radioligandu, 90Y-DOTATATE, so opazili biopsijsko potrjeno radiacijsko nefropatijo s trombotično

mikroangiopatijo, ki lahko vodi v kronično ledvično bolezen. Sicer ima Lu177 krajšo prodornost kot 90Y. Podatki iz študije NETTER-1 do zdaj niso pokazali dokazov o renalni toksičnosti v povezavi z Lu177. Sicer je bilo prejetih nekaj ustreznih poročil iz obdobja trženja, vendar so ta zaradi anamneze nejasna. Vendar pa so bolniki v dosedanjih študijah, vključno z NETTER-1, in v primerih iz obdobja trženja prejeli aminokislinske infuzije. To je v skladu z evropskimi kliničnimi smernicami, ki navajajo radiacijsko nefropatijo kot možen neželeni učinek radioligandne terapije za nevroendokrine tumorje, in priporočajo uporabo aminokislinskih infuzij za zaščito ledvic.

Zdi se, da radiacijske nefropatije še niso opazili v kontekstu radioligandne terapije s ciljanim za prostato specifičnim membranskim antigenom za mCRPC.

PRAC glede na vse te informacije meni, da je treba informacije o zdravilu posodobiti, da bi odražale razpoložljive dokaze in trenutne smernice.

Kserostomija

Povezava med kserostomijo in Lu177 je biološko verjetna v kontekstu radioligandne terapije z Lu177-PSMA in s ciljanim za prostato specifičnim membranskim antigenom za mCRPC, saj žleze slinavke izražajo PSMA in so na sevanje občutljivi organi. V številnih analizah dozimetrije so opazili, da so žleze slinavke med tistimi organi, ki med radioligandno terapijo za mCRPC prejmejo najvišji odmerek. Poleg tega je bil vpliv na žleze slinavke opažen med radioligandnimi terapijami za mCRPC pri uporabi radioizotopov, ki niso Lu177. Glede na povzetek v preglednici imetnik dovoljenja za promet z zdravilom še ni prejel nobenih poročil o kserostomiji. Ker pa je bolezen pogosto blaga in prehodna, se verjetno o njej nedosledno poroča.

PRAC na podlagi biološke verjetnosti in razpoložljivih dokazov priporoča posodobitev informacij o zdravilu z dokazi, ki so trenutno na voljo.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za lutecijev izotop z maso 177 odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebuje lutecijev izotop z maso 177 nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom.