

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev 51,8 GBq/ml радиофармацевтичен прекурсор, разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 51,8 GBq лутеций (^{177}Lu) хлорид ((lutetium (^{177}Lu) chloride) към референтното време на активност (ART), съответстващи на максимум 12,6 микрограма лутеций (^{177}Lu) (под формата на хлорид).

ART се определя като края на производството. Минималната специфична активност е 3 000 GBq лутеций (^{177}Lu) към ART.

Всеки флакон от 5 ml съдържа обем, вариращ от 0,1 ml до 4 ml, което съответства на активност в диапазона от 5,2 до 207,2 GBq към ART.

Всеки флакон от 10 ml съдържа обем в диапазона от 0,1 ml до 8 ml, което съответства на активност в диапазона от 5,2 до 414,4 GBq към ART.

Активността към датата и часа, поръчани от клиента, обозначена като CAL (калибриране), се определя от времето, изминало от ART, и полуживота на лутеций (^{177}Lu).

Лутеций (^{177}Lu) има полуживот 6,7 дни. Лутеций (^{177}Lu), без прибавен носител, се произвежда от неутронно облъчване на обогатен итербий (^{176}Yb). Лутеций (^{177}Lu) се разпада чрез емисия на β -минус до стабилен хафний (^{177}Hf) с най-изобилен β -минус (79,3%) с максимална енергия 497 keV. Освен това се излъчва слаба гама енергия, например при 113 keV (6,2%) и 208 keV (11%).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Радиофармацевтичен прекурсор, разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev трябва да се използва само от специалисти с опит в радиоизотопното маркиране *in vitro*.

Дозировка

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

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev е предназначен за радиоизотопно маркиране *in vitro* на лекарствени продукти, които след това се прилагат по одобрения път на въвеждане.

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev не трябва да се прилага директно на пациента.

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Установена бременност или съмнения за бременност, или когато не може да се изключи бременност (вж. точка 4.6)

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обосновка на индивидуалното съотношение полза/риск

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

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev не трябва да се прилага директно на пациента, а да се използва за радиоизотопно маркиране на молекули носители, например моноклонални антитела, пептиди, витамини или други субстрати.

Бъбречно увреждане и хематологични нарушения

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

Миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия

Наблюдават се миелодиспластичен синдром (МДС) и остра миелоидна левкемия (ОМЛ) след лечение с пептиднорецепторна радионуклидна терапия с лутеций (^{177}Lu) за невроендокринни

тумори (вж. точка 4.8). Това трябва да се вземе предвид при отчитане на съотношението полза/риск, особено при пациенти с възможни рискови фактори, като предходна експозиция на химиотерапевтични средства (например алкилиращи средства).

Миелосупресия

Анемия, тромбоцитопения, левкопения, лимфопения и по-рядко неутропения могат да настъпят по време на радиолигандна терапия с лутеций (^{177}Lu). Повечето събития са леки и преходни, но в някои случаи може да се наложи на пациентите да се направи трансфузия на кръв и тромбоцитна маса. При някои пациенти може да бъде засегната повече от една клетъчна линия и е описан случай на панцитопения, при който е било необходимо преустановяване на лечението. Изследване на кръвната картина трябва да се прави на изходното ниво и редовно да се проследява по време на лечението в съответствие с клиничните указания.

Бъбречно облъчване

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

Хепатотоксичност

Съобщава се за случаи на хепатотоксичност при постмаркетингови условия и в литературата при пациенти с метастази в черния дроб, които са подложени на лечение с пептиднорецепторна радионуклидна терапия с лутеций (^{177}Lu) за невроендокринни тумори. Чернодробната функция трябва да се проследява редовно по време на лечението. Може да се наложи намаляване на дозата при засегнатите пациенти.

Синдроми на освобождаване на хормони

Има съобщения за карциноидна криза и други синдроми, свързани с освобождаване на хормони от функционални невроендокринни тумори, след пептиднорецепторна радионуклидна терапия с лутеций (^{177}Lu), които може да са свързани с облъчването на туморни клетки. Съобщените симптоми включват зачервяване и диария, свързани с хипотония. В някои случаи трябва да се обмисли хоспитализация на пациентите за наблюдение през нощта (напр. при пациенти с лош фармакологичен контрол на симптомите). В случай на хормонални кризи лечението могат да включват: интравенозна висока доза соматостатинови аналози, интравенозни течности, кортикостероиди и корекция на електролитния дисбаланс при пациенти с диария и/или повръщане.

Тумор-лизис синдром

Съобщава се за тумор-лизис синдром след радиолигандна терапия с лутеций (^{177}Lu). Пациентите с анамнеза за бъбречна недостатъчност и висок туморен товар може да са с по-голям риск и трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Бъбречната функция, както и електролитният баланс, трябва да се оценяват на изходно ниво и по време на лечението.

Екстравазация

Има съобщения за екстравазация на маркирани с лутеций (^{177}Lu) радиолиганди в постмаркетингови условия. В случай на екстравазация инфузията на лекарствения продукт трябва незабавно да се прекрати и да се информират веднага лекарят по нуклеарна медицина и специалистът по радиофармация. Лечението трябва да е в съответствие с местните протоколи.

Радиационна защита

Приблизително изчисление за точков източник показва, че средната доза, получена 20 часа след приложение на доза радиофармацевтик, маркиран с 7,3 GBq Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev (остатъчна радиоактивност 1,5 GBq), от човек на 1 метър разстояние от центъра на тялото на пациент с кормен радиус 15 сантиметра, е 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Удвояването на разстоянието до пациента на 2 метра намалява дозата с фактор 4 до 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Същата доза, при пациент с кормен радиус 25 cm, води до доза на 1 метър 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Общоприетият праг за изписване на лекувания пациент от болницата е 20 $\mu\text{Sv/h}$. В повечето страни, границата за експозиция на болничния персонал е същата като тази за общото население 1 mSv годишно. При приемане на дозата от 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ като средна стойност, това би позволило на болничния персонал да работи приблизително 300 часа годишно в непосредствена близост до пациенти, лекувани с радиофармацевтични лекарствени продукти, маркирани с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev, без да използва предпазно облекло за радиационна защита. Разбира се, очаква се персоналът по нуклеарна медицина да носи стандартно облекло за радиационна защита. Всеки друг човек в непосредствена близост до лекуван пациент трябва да бъде информиран за възможностите да намали своята експозиция на радиацията, излъчвана от пациента.

Специални предупреждения

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

Ефектите на лутеций (^{177}Lu) хлорид върху мъжкия и женския фертилитет не са проучвани при животни. Ниски експозиции може да се демонстрират за мъжките и женските полови органи. Не може да се изключи, че маркираните с ^{177}Lu лекарствени продукти водят до репродуктивна токсичност, включително увреждане на сперматогенезата в тестисите при мъжете или генетично увреждане на тестисите при мъжете или яйчниците при жените.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са разделени на групи според категориите по честота, съгласно MedDRA конвенцията: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Списък на нежеланите реакции

MedDRA Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Рефрактерна цитопения с мултилинейна дисплазия (миелодиспласти чен синдром) (вж. точка 4.4)	Остра миелоидна левкемия (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия Тромбоцитопения Левкопения Лимфопения	Неутропения		Панцитопения
Нарушения на ендокринната система				Карциноидна криза
Нарушения на метаболизма и храненето				Тумор-лизис синдром
Стомашно- чревни нарушения	Гадене Повръщане			Сухота в устата
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция			

Описание на избрани нежелани реакции

Сухота в устата

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

Алопеция

Алопеция, описана като лека и временна, се наблюдава при пациенти, получаващи пептиднорецепторна радионуклидна терапия с лутеций (^{177}Lu) за невроендокринни тумори.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

Следните препарати трябва да бъдат в наличност в здравните заведения, които използват Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev за маркиране на молекули носители за терапевтични цели:

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

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

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

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други терапевтични радиофармацевтици, АТС код: V10X

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

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev във всички подгрупи на педиатричната популация въз основа на това, че конкретният лекарствен продукт не притежава значителна терапевтична полза спрямо съществуващите лечения при педиатрични пациенти. Това освобождаване обаче не се отнася за терапевтично приложение на лекарствения продукт, когато той е свързан с молекула носител (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Данни от опити върху мишки, плъхове и зайци показват, че повече от половината лутеций (^{177}Lu), навлизащ в системното кръвообращение, се отлага в скелета, като само малки количества отиват в черния дроб и бъбреците. Лутеций (^{177}Lu) има биологичен полуживот между 10 и 40 дни в меките тъкани при мишки и плъхове, но много дълъг биологичен полуживот в скелета. Въпреки това тези стойности на дълъг полуживот в скелета не са от значение за лутеций (^{177}Lu) хлорид п.с.а., тъй като той се разпада напълно с полуживот 6,7 дни след приложение, предотвратявайки натрупване с времето.

След интравенозно инжектиране на лутеций (^{177}Lu) хлорид, лутеций (^{177}Lu) се екскретира предимно, но бавно в урината. Наблюдава се и известно елиминиране с фецеса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хлороводородна киселина, разредена

6.2 Несъвместимости

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

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

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

6.3 Срок на годност

До 11 дни от датата на производство.

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

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

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от прозрачно стъкло тип I с обем 5 ml или 10 ml, съответно с конусовидно или плоско дъно, запечатан със запушалка от покрита с тефлон хлоробутилова гума и алуминиева капачка.

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

Видове опаковки:

Флакон от 5 ml: 1, 2 или 3 флакона

Флакон от 10 ml: 1, 2 или 3 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev не е предназначен за директна употреба при пациенти.

Общи предупреждения

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

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

подходящи асептични предпазни мерки.

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

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

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

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

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

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

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

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

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

Дозиметричните таблици по-долу са представени, за да се оцени приноса на неконюгирания лутеций (^{177}Lu) към дозата радиоактивност след приложението на маркиран с лутеций (^{177}Lu) лекарствен продукт или в резултат на инцидентно интравенозно инжектиране на Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billeev.

Изчисленията на дозите (абсорбираните нормализирани дози за целевите органи [mGy/MBq] и ефективните нормализирани дози [mSv/MBq]) са изчислени с калкулатор на дози Olinda/EXM 2 с използване на средната $\bar{A}$ стойност (средното значение на $\bar{A}$ стойностите, получени от всяко отчитано проучване при животни) за всеки изходен орган след приложение на 1 000 MBq.

Дозите за органи са изброени по-долу за мъжки и женски модели, както и за 15-годишни, 10-годишни, 5-годишни, 1-годишни и за новородени мъжки и женски модели, съгласно ICRP 89 (Международна комисия за радиологична защита).

Резултатите показват, че остеогенните клетки, черния дроб, бъбреците, червения костен мозък и далака са значимите целеви органи за биоразпределението на лутециев (^{177}Lu) хлорид.

Таблица 2: Изчислени нормализирани абсорбирани дози за съответния орган [mGy/MBq] и нормализирани ефективни дози [mSv/MBq] при мъжки модели на $^{177}\text{LuCl}_3$ с калкулатора на дози Olinda/EXM 2

Целеви орган	Възрастни	15-годишни	10-годишни	5-годишни	1-годишни	Новороден и
Надбъбречни жлези	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	60E-02	0,31E-01	2,31E-01
Мозък	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Езофагус	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Очи	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Стена на жлъчен мехур	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Лява а част на дебело черво	9,62E-02	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Тънко черво	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Стомашна стена	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Дясна а част на дебело черво	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Ректум	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Сърдечна стена	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Бъбреци	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Черен дроб	3,98E-01	5,16E-01	8,95E+00	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Бели дробове	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Панкреас	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Простата	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02

Слюнчени жлези	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Червен костен мозък	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Остеогенни клетки	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Слезка	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Тестиси	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Тимус	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Щитовидна жлеза	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Стена на пикочен мехур	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Останалата част от тялото	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Ефективна доза (mSv/MBq)	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Таблица 3. Изчислени нормализирани абсорбирани дози за съответния орган [mGy/MBq] и нормализирани ефективни дози [mSv/MBq] при женски модели на $^{177}\text{LuCl}_3$ с калкулатора на дози Olinda/EXM 2

Целеви орган	Възрастни	15-годишни	10-годишни	5-годишни	1-годишни	Новородени
Надбъбречни жлези	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Мозък	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Гърди	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Езофагус	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Очи	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Стена на жлъчен мехур	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Лява част на дебело черво	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Тънко черво	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Стомашна стена	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Дясна част на дебело черво	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Ректум	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Сърдечна стена	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Бъбреци	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Черен дроб	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Бели дробове	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Яйчници	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Панкреас	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Слюнчени жлези	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Червен костен мозък	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Остеогенни клетки	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Слезка	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Тимус	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Щитовидна жлеза	07,37E-03	07,59E-03	01,04E-02	01,46E-02	01,97E-02	3,86E-02

Целеви орган	Възрастни	15-годишни	10-годишни	5-годишни	1-годишни	Новородени
Стена на пикочен мехур	04,40E-03	04,59E-03	08,53E-03	01,04E-02	02,02E-02	3,30E-02
Матка	06,00E-03	06,43E-03	09,67E-03	01,42E-02	02,38E-02	5,36E-02
Останалата част от тялото	01,33E-01	01,55E-01	02,64E-01	04,20E-01	17,36E-01	1,85E+00
Ефективна доза [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ

Преди употреба трябва да се проверят опаковката и радиоактивността. Активността може да се измери с помощта на йонизираща камера.

Лутеций (^{177}Lu) е бета(-)/гама емитер. Измерванията на активността с помощта на йонизираща камера са много чувствителни към геометрични фактори и поради това трябва да се извършват само при геометрични условия, които са подходящо валидирани.

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

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

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

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

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

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
Ирландия

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Австрия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev 51,8 GBq/ml радиофармацевтичен прекурсор, разтвор
лутециев (^{177}Lu) хлорид

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

1 ml разтвор съдържа 51,8 GBq лутециев (^{177}Lu) хлорид към активно референтно време (ART).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хлороводородна киселина, разредена

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Радиофармацевтичен прекурсор, разтвор

1 флакон
2 флакона
3 флакона

Обем: ... ml	Обем: ... ml	Обем: ... ml
Активност при CAL: ... GBq/флакон	Активност при CAL: ... GBq/флакон	Активност при CAL: ... GBq/флакон

CAL: {ДД/ММ/ГГГГ, час:00 ЦЕВ}

Специфична активност при ART: ... GBq/mg

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

Преди употреба прочетете листовката.

За радиоизотопно маркиране *in vitro*.

НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА ДИРЕКТНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ час:00 ЦЕВ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Да се съхранява в съответствие с местните регулаторни изисквания за радиоактивни вещества.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОЛОВЕН КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev 51,8 GBq/ml радиофармацевтичен прекурсор, разтвор
лутециев (^{177}Lu) хлорид

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

1 ml разтвор съдържа 51,8 GBq лутециев (^{177}Lu) хлорид към активно референтно време (ART).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Хлороводородна киселина, разредена

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Радиофармацевтичен прекурсор, разтвор.

1 флакон

Обем: ... ml

Активност към CAL: ... GBq/флакон

CAL: {ДД/ММ/ГГГГ, чч:00 ЦЕВ}

Специфична активност към ART: ... GBq/mg

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

Преди употреба прочетете листовката.

За радиоизотопно маркиране *in vitro*.

НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ЗА ДИРЕКТНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД/ММ/ГГГГ час:00 ЦЕВ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Да се съхранява в съответствие с местните регулаторни изисквания за радиоактивни вещества.

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Billev Pharma ApS
2970 Nørsholm
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1680/001
EU/1/22/1680/002
EU/1/22/1680/003
EU/1/22/1680/004
EU/1/22/1680/005
EU/1/22/1680/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН (5 ml, 10 ml)

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

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billeev 51,8 GBq/ml
лутеций (^{177}Lu) хлорид

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP {ДД/ММ/ГГГГ час:00 ЦЕВ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

ОБЕМ: ...mL
АКТИВНОСТ ПРИ CAL: ...GBq/флакон
CAL: {ДД/ММ/ГГГГ час:00 ЦЕВ}

6. ДРУГО



Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Seibersdorf Labor GmbH

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev 51,8 GBq/ml радиофармацевтичен прекурсор, разтвор лутециев (^{177}Lu) хлорид (lutetium (^{177}Lu) chloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

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

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да се използва радиоизотопно маркираното с Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство
3. Как се използва маркираното с Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство
4. Възможни нежелани лекарствени реакции
5. Как се съхранява Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev и за какво се използва

Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev е вид продукт, наречен радиофармацевтичен прекурсор. Съдържа активното вещество лутециев (^{177}Lu) хлорид, което излъчва бета-минус лъчение.

Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev не е предназначен за самостоятелна употреба. Преди употреба трябва да се комбинира с други лекарства (така наречени лекарства носители), които са специално разработени за употреба с лутециев (^{177}Lu) хлорид. Този процес се нарича радиоизотопно маркиране.

Тези лекарства носители могат да бъдат вещества, които са предназначени да разпознаят определен тип клетки в организма. Лекарството носител се дава на пациента според инструкциите в продуктова информация на лекарството. След това то пренася радиацията до необходимото място в организма, за да се лекува заболяване или да се получат изображения на екран, които се използват за диагностициране на заболяване.

Употребата на лекарство, което е радиоизотопно маркирано с Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev, включва експозиция на радиоактивност. Вашият лекар и лекарят по нуклеарна медицина са преценили, че клиничната полза от употребата на Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev превишава риска от радиация.

За допълнителна информация вижте листовката на лекарството, което трябва да бъде радиоизотопно маркирано с Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev.

2. Какво трябва да знаете, преди да се използва Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev

Лутециев (^{177}Lu) хлорид Billev не трябва да се използва

- ако сте алергични към лутециев (^{177}Lu) хлорид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

За допълнителна информация вижте листовката на лекарството, което трябва да бъде радиоизотопно маркирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev.

Предупреждения и предпазни мерки

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev не трябва да се прилага директно на пациентите.

Трябва да се обърне специално внимание на радиоизотопно маркираното с

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство:

- ако имате бъбречно увреждане или заболяване на костния мозък.

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

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

Повечето от тези събития са леки и временни. При някои пациенти е описано намаляване на броя на всичките 3 вида кръвни клетки (червени кръвни клетки, тромбоцити и бели кръвни клетки – панцитопения). Лечението трябва да бъде спряно при пациенти с панцитопения.

Тъй като лутеций (^{177}Lu) понякога може да повлияе на кръвните клетки, Вашият лекар ще назначи да Ви се правят кръвни изследвания преди и редовно по време на лечението. Кажете на Вашия лекар, ако имате задух, образуване на синини, кръвене от носа, кръвене на венците или ако Ви се повиши температурата.

Когато това лекарство се използва за радиоизотопно маркиране на лекарства носители, наречени соматостатинови аналози, които се използват за лечение на видове рак, наречени невроендокринни тумори, радиомаркираното лекарство носител се отделя през бъбреците. Поради това Вашият лекар ще направи кръвно изследване за измерване на бъбречната Ви функция преди и по време на лечението.

Лечението с лутеций (^{177}Lu) може да повлияе на начина, по който действа черният Ви дроб. Вашият лекар ще прави кръвни изследвания, за да проверява Вашата чернодробна функция по време на лечението.

Радиоизотопно маркираните с лутеций (^{177}Lu) лекарства може да се прилагат директно във вена чрез тръбичка, известна като канюла. Има съобщения за изтичане на течност в околната тъкан (екстравазация). Кажете на Вашия лекар, ако имате подуване или изпитвате болка в ръката си.

След лечение на невроендокринни тумори с лутеций (^{177}Lu) може да получите симптоми, свързани с освобождаване на хормони от туморните клетки, известно като карциноидна криза. Кажете на Вашия лекар, ако усещате прималяване или замайване, или имате зачервяване или диария след лечението.

Лечението с лутеций (^{177}Lu) може да причини тумор-лизис синдром, състояние, дължащо се на бързото разрушаване на туморни клетки. Това може да доведе до отклонения в резултатите от кръвни изследвания, неравномерен пулс, бъбречна недостатъчност или гърчове в рамките на едноседмично лечение. Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да Ви наблюдава за наличието на този синдром. Кажете на Вашия лекар, ако изпитвате мускулни крампи, мускулна слабост, обърканост или задух.

За допълнителни предупреждения и предпазни мерки вижте листовката на лекарството, което трябва да бъде радиоизотопно маркирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev.

Деца и юноши

Говорете с Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако сте на възраст под 18 години. Употребата на Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev при деца и юноши на възраст под 18 години зависи от лекарството, което трябва да бъде радиоизотопно маркирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev. Вижте листовката на това лекарство.

Други лекарства и радиоизотопно маркирани с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарства
Трябва да кажете на Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, тъй като те може да повлияят на процедурата. Не е известно дали лутеций (^{177}Lu) хлорид може да взаимодейства с други лекарства, тъй като не са провеждани специални проучвания.

Бременност и кърмене

Преди приложението на радиоизотопно маркирани с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарства трябва да уведомите лекаря по нуклеарна медицина, ако има вероятност да сте бременна, ако имате пропуснат цикъл или ако кърмите. При съмнение е важно да се консултирате с Вашия лекар по нуклеарна медицина, който ще наблюдава процедурата.

Ако сте бременна

Ако сте бременна, не трябва да се прилагат лекарства, радиоизотопно маркирани с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev.

Ако кърмите

Ще бъдете помолена да спрете да кърмите. Попитайте Вашия лекар по нуклеарна медицина кога можете да възобновите кърменето.

Шофиране и работа с машини

Възможно е да се наблюдават ефекти върху способността Ви да шофирате и да използвате машини поради лекарството, което се използва в комбинация с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev. Прочетете внимателно листовката на това лекарство.

3. Как се използва маркираното с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство

За използването, работата и изхвърлянето на радиофармацевтици има строги закони. Радиоизотопно маркираните с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарства се използват в специални контролирани зони. С това лекарство работят и то Ви се прилага от хора, които са обучени и квалифицирани да го използват безопасно. Тези лица полагат специални грижи за безопасната употреба на лекарството и ще Ви държат информирани за действията си.

Лекарят по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата, взема решение за количеството на радиоизотопно маркираното с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство, което да се използва във Вашия случай. Това ще бъде най-малкото количество, което е необходимо, за да се постигне подходящ резултат, в зависимост от лекарството, което вземате заедно с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev и това за какво се използва то.

Приложение на лекарството, радиоизотопно маркирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev, и провеждане на процедурата

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev трябва да се използва само в комбинация с друго лекарство (лекарство носител), което е било специално разработено и разрешено за комбиниране с лутеций (^{177}Lu) хлорид.

Приложението зависи от вида на лекарството носител. Прочетете листовката на това лекарство.

Продължителност на процедурата

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

След приложението на лекарството, радиоизотопно маркирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev

Лекарят по нуклеарна медицина ще Ви информира, ако трябва да вземате специални предпазни мерки след прилагането на радиоизотопно маркираното с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство. Свържете се с Вашия лекар по нуклеарна медицина, ако имате някакви въпроси.

Ако Ви е била приложена повече от необходимата доза радиоизотопно маркирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство

Тъй като с радиоизотопно маркираното с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство работи лекар по нуклеарна медицина при строго контролирани условия, има само много малка вероятност от предозиране. В случай на предозиране обаче ще получите съответно лечение, както е необходимо.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на лекарството, което е радиоизотопно маркирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev, попитайте лекаря по нуклеарна медицина, който ръководи процедурата.

4. Възможни нежелани лекарствени реакции

Както всички лекарства, радиоизотопно маркираното с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

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

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

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

Нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани за невроендокринни тумори:

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

- Лек временен косопад

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Рак на костния мозък (миелодиспластичен синдром)
- Намален брой на белите кръвни клетки (неутропения)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Рак на костния мозък (остра миелоидна левкемия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Карциноидна криза (освобождаване на хормони от туморните клетки)
- Тумор лизис синдром (бързо разрушаване на туморни клетки)
- Намален брой на червените кръвни клетки, тромбоцитите и белите кръвни клетки (панцитопения)
- Сухота в устата

Рак на костния мозък (миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия) се съобщава при пациенти няколко години след лечение с лекарства носители, радиоизотопно маркирани с лутеций (^{177}Lu) за невроендокринни тумори.

След прилагане на радиоизотопно маркираното с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev лекарство то доставя определени количества йонизиращо лъчение (радиоактивност), което означава, че има риск от рак и развитие на наследствени дефекти. Във всички случаи рисковете от радиацията трябва да са по-малко, отколкото от самото заболяване.

За повече информация направете справка с листовката на лекарството, което следва да бъде радиоизотопно маркирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev.

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как се съхранява Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev

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

Следната информация е предназначена само за специалистите:

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev не трябва да се използва след изтичане на датата и часа на срока на годност, отбелязани върху етикета след “Годен до:”. Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, която осигурява защита от радиация.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev

- Активно вещество: лутеций (^{177}Lu) хлорид.
1 ml стерил разтвор съдържа 51,8 GBq лутеций (^{177}Lu) хлорид към референтното време за активност (ART) (съответстващи на максимум 12,6 микрограма лутеций (^{177}Lu) под формата на лутеций (^{177}Lu) хлорид).
(GBq: Гига бекерел е единицата, в която се измерва радиоактивността).
- Други съставки: хлороводородна киселина, разреждана.

Как изглежда Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev и какво съдържа опаковката

Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev е радиофармацевтичен прекурсор, разтвор. Предлага се като бистър, безцветен разтвор в прозрачен флакон от стъкло тип I по 5 ml или 10 ml, съответно с конусовидно или плоско дъно, със запушалка от покрита с тефлон хлоробутилова гума и алуминиева капачка.

Флаконите са поставени в оловен контейнер за защитно екраниране и са опаковани в кутия от полистирен и външна картонена опаковка.

Видове опаковки:

Флакон от 5 ml: 1, 2 или 3 флакона

Флакон от 10 ml: 1, 2 или 3 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Обемът в един флакон варира от 0,1 до 8 ml разтвор (което съответства на 5,2-414,4 GBq към ART). Обемът зависи от количеството на лекарството, комбинирано с Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev, което е необходимо да се приложи от лекаря по нуклеарна медицина.

Притежател на разрешението за употреба

Billev Pharma ApS

Slotsmarken 10

2970 Hørsholm

Дания

Производител

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2

D02 EK84

Ирландия

Seibersdorf Labor GmbH

Forschungszentrum

2444 Seibersdorf

Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

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

Пълната кратка характеристика на продукта на Лутеций (^{177}Lu) хлорид Billev е предоставена като отделен документ в опаковката на продукта, с цел да осигури на медицинските специалисти друга допълнителна научна и практическа информация за приложението и употребата на този радиофармацевтик.

Направете справка с кратка характеристика на продукта.