

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml prekurzor radiofarmaka, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 51,8 GBq chloridu lutecitého- (^{177}Lu) při referenčním čase aktivity (*activity reference time*, ART), což odpovídá 12,6 mikrogramům lutecia (^{177}Lu) (ve formě chloridu).

Časem ART se rozumí čas ukončení výroby. Minimální měrná aktivita je 3 000 GBq/mg lutecia (^{177}Lu) v čase ART.

Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje přípravek o objemu 0,1-4 ml, což odpovídá aktivitě v rozmezí 5,2-207,2 GBq v čase ART

Jedna 10 ml injekční lahvička obsahuje přípravek o objemu 0,1-8 ml, což odpovídá aktivitě v rozmezí 5,2-414,4 GBq v čase ART.

Aktivita k datu a času objednanému zákazníkem, uváděná pod zkratkou CAL (kalibrace), je určena dobou, která uplynula od času ART a poločasem rozpadu lutecia (^{177}Lu).

Lutecium ^{177}Lu má poločas rozpadu 6,7 dne. Čisté lutecium (^{177}Lu), tj. bez nosiče, vzniká ozařováním obohaceného ytterbia (^{176}Yb) neutrony. Tento izotop se za emise β -záření rozpadá na stabilní hafnium (^{177}Hf), přičemž největší část paprsků β - (79,3 %) má maximální energii 497 keV. Dochází také ke slabému gama záření, například s energií 113 keV (6,2 %) a 208 keV (11 %).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prekurzor radiofarmaka, roztok. Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev je prekurzor radiofarmaka. Není určen k přímému podání pacientům. Musí se používat pouze k radioaktivnímu značení nosičových molekul, které byly speciálně vyvinuty a schváleny pro radioaktivní značení chloridem lutecitým (^{177}Lu).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev smějí používat pouze specialisté se zkušenostmi s radioaktivním značením *in vitro*.

Dávkování

Množství přípravku Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev potřebné pro radioaktivní značení a množství léčivého přípravku značeného luteciem (^{177}Lu), které se následně podává, bude záviset na radioaktivně značeném léčivém přípravku a na jeho zamýšleném použití. Viz souhrn údajů o přípravku / příbalová informace konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Pediatrická populace

Další informace týkající se použití léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu) u dětí naleznete v souhrnu údajů o přípravku / příbalové informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Způsob podání

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev je určen pro *in vitro* radioaktivní značení léčivých přípravků, které se pak podávají schválenou cestou.

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev nemá být podáván přímo pacientovi.

Návod k přípravě léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Potvrzené nebo předpokládané těhotenství nebo případ, kdy těhotenství nebylo vyloučeno (viz bod 4.6).

Informace o kontraindikacích konkrétních léčivých přípravků radioaktivně značených luteciem (^{177}Lu) pomocí přípravku Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev naleznete v souhrnu údajů o přípravku / příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Individuální odůvodnění přínosů a rizik

U každého pacienta musí být expozice záření odůvodnitelná pravděpodobným přínosem. Podané množství aktivity musí být v každém případě co nejnižší a zároveň musí umožňovat dosažení požadovaného terapeutického účinku.

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev není určen pro podání přímo pacientovi, nýbrž se musí používat k radioaktivnímu značení nosičových molekul, např. monoklonálních protilátek, peptidů, vitaminů či jiných substrátů.

Poruchy ledvin a hematologické poruchy

U těchto pacientů je nutné pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik vzhledem k možnosti zvýšené expozice záření. Doporučuje se provést individuální radiační dozimetrické hodnocení pro konkrétní orgány, které nemusí být cílovými orgány léčby.

Myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie

Po radionuklidové terapii neuroendokrinních nádorů pomocí peptidového receptoru s luteciem (^{177}Lu) byly zaznamenány případy myelodysplastického syndromu (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML) (viz bod 4.8). To je třeba vzít v úvahu při zvažování poměru benefit/risk, zejména u pacientů s možnými rizikovými faktory, jako je předchozí expozice chemoterapeutickým přípravkům, (jako jsou alkylační přípravky).

Myelosuprese

Během radioterapie ligandem označeným luteciem (^{177}Lu) se může vyskytnout anémie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie a méně často neutropenie. Většina příhod je mírná a přechodného rázu, v některých případech však bylo pacientům nutno podat transfuzi krve a trombocytů. U některých pacientů může být postiženo více buněčných linií a byla popsána pancytopenie vyžadující zastavení léčby. Na začátku léčby je třeba stanovit krevní obraz a během léčby jej pravidelně monitorovat v souladu s klinickými směrnicemi.

Ozáření ledvin

Analogy somatostatínu označené radioaktivním izotopem jsou vylučovány ledvinami. Po radioterapii neuroendokrinních nádorů pomocí peptidových receptorů označených jinými radioizotopy byl hlášen výskyt radiační nefropatie. Funkce ledvin je třeba zkontrolovat na počátku a v průběhu léčby a případně zajistit jejich ochranu podle klinických směrnic.

Hepatotoxicita

U pacientů s jaterními metastázami neuroendokrinních nádorů léčených peptidovou radionuklidovou receptorovou terapií (PRRT), a to přípravkem s izotopem lutecia (^{177}Lu), byl při sledování po uvedení na trh a v literatuře hlášen výskyt případů hepatotoxicity. Během léčby je třeba pravidelně sledovat jaterní funkce. U postižených pacientů možná bude nutné snížit dávku přípravku.

Syndromy uvolnění hormonů

Po peptidové radionuklidové receptorové terapii (PRRT) s luteciem (^{177}Lu) byly hlášeny případy karcinoidní krize a jiných syndromů spojených s uvolněním hormonů z funkčních neuroendokrinních nádorů, což může souviset s ozářením nádorových buněk. Hlášené příznaky zahrnovaly návaly horka a průjem související s hypotenzí. V některých případech (např. u pacientů se špatnou farmakologickou kompenzací příznaků) je tedy vhodné zvážit observaci formou jednodenní hospitalizace. V případě hormonální krize může léčba zahrnovat: intravenózní podávání vysokých dávek analogů somatostatínu, intravenózní podávání tekutin, kortikoidy a korekci elektrolytové dysbalance u pacientů s průjemem nebo zvracením.

Syndrom nádorového rozpadu

Po radioterapii ligandem označeným luteciem (^{177}Lu) byly hlášeny případy syndromu nádorového rozpadu. Vyšší riziko této komplikace je u pacientů s anamnézou renální insuficience a vysokou nádorovou zátěží, takže tyto pacienty je třeba léčit se zvýšenou opatrností. Při zahájení léčby a v jejím průběhu je třeba kontrolovat renální funkci a rovnováhu elektrolytů.

Extravazace

Po uvedení přípravku na trh byly u ligandů označených luteciem (^{177}Lu) hlášeny případy extravazace.

V případě, že dojde k extravazaci, musí být infuze léčivého přípravku okamžitě ukončena a musí o tom být neprodleně informován lékař nukleární medicíny a radiofarmakolog. Léčba musí být v souladu s národními předpisy.

Ochrana před zářením

Z aproximace bodového zdroje vyplývá, že průměrný dávkový příkon 20 hodin po podání dávky 7,3 GBq radiofarmak značených přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev (zbytková radioaktivita 1,5 GBq) pro osobu ve vzdálenosti 1 metr od středu těla pacienta s abdominálním poloměrem 15 cm je 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Při zdvojnásobení vzdálenosti od pacienta na 2 metry se dávkový příkon snižuje čtyřikrát, tj. na 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Stejná dávka u pacienta s abdominálním poloměrem 25 cm vytváří dávkový příkon z 1 metru ve výši 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Všeobecně přijímaná hranice pro propuštění léčeného pacienta z nemocnice je 20 $\mu\text{Sv/h}$. Ve většině zemí je limitní hodnota expozice pro nemocniční personál stejná jako pro širokou veřejnost, a to 1 mSv/rok. Při průměrném odběru dávkového příkonu 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ by bylo možné, aby nemocniční personál pracoval přibližně 300 hodin ročně v těsné blízkosti pacientů léčených radiofarmakou značenými přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev bez použití ochrany před zářením. Od personálu pracujícího v oblasti nukleární medicíny se pochopitelně očekává, že standardní ochranu před zářením používá.

Jakoukoli jinou osobu v těsné blízkosti léčeného pacienta je třeba informovat o možnostech snížení její expozice vůči záření, které z pacienta vyzařuje.

Zvláštní upozornění

Informace týkající se zvláštních upozornění a opatření pro použití léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu) naleznete v souhrnu údajů o přípravku / příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Opatření týkající se příbuzných, ošetřujících osob a nemocničního personálu jsou uvedena v bodě 6.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí chloridu lutecitého (^{177}Lu) s jinými léčivými přípravky.

Informace týkající se interakcí v souvislosti s použitím léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu) naleznete v souhrnu údajů o přípravku / příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy, které mohou otěhotnět

Jestliže mají být radiofarmaka podána ženě, která může otěhotnět, je třeba vyloučit možné těhotenství. Každou ženu, u které se opozdila menstruace, je třeba považovat za těhotnou, dokud se neprokáže opak. Jestliže existují pochybnosti ohledně možného těhotenství (jestliže se u ženy nedostavila menstruace, nebo jestliže je menstruace velmi nepravidelná atd.), je třeba pacientce nabídnout alternativní metody nevyužívající ionizační záření (pokud existují). Před použitím léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu) je nutné vyloučit těhotenství pomocí vhodného/validovaného testu.

Těhotenství

Použití léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu) je z důvodu rizika ionizačního ozáření plodu kontraindikováno v průběhu potvrzeného nebo předpokládaného těhotenství nebo v případě, kdy těhotenství nebylo vyloučeno (viz bod 4.3).

Kojení

Před podáním radiofarmaka kojící matce je třeba zvážit, zda jej lze odložit na dobu, kdy matka přestane kojít, a vzhledem k vylučování aktivity do mateřského mléka je nutné vybrat nejhodnější radiofarmakum. Pokud je podání radiofarmaka považováno za nutné, je třeba kojení přerušit a odstříkané mléko zlikvidovat.

Fertilita

Účinky chloridu lutecitého (^{177}Lu) na samčí a samičí fertilitu nebyly u zvířat ověřovány. Lze však prokázat nízkou expozici samčích a samičích pohlavních orgánů. Nelze proto vyloučit, že podání léčivých přípravků označených ^{177}Lu způsobí reprodukční toxicitu, včetně poškození spermatogenních buněk varlat u mužů nebo genetického poškození varlat u mužů či vaječníků u žen.

Další informace o účinku použití léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu) na fertilitu naleznete v souhrnu údajů o přípravku / příbalové informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje po léčbě léčivými přípravky značenými luteciem (^{177}Lu) jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku / příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky po podání léčivých přípravků radioaktivně značených luteciem (¹⁷⁷Lu) pomocí přípravku Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev závisí na konkrétním použitém léčivém přípravku. Tyto informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku / příbalové informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Expozice ionizujícímu záření je spojena s možností vzniku karcinomu a rozvoje vrozených vývojových vad. Dávka ozáření, které je pacient vystaven v rámci léčby, může vést k vyššímu výskytu karcinomu a mutací. Každopádně je třeba zabezpečit, aby rizika ozáření byla nižší než rizika plynoucí ze samotného onemocnění.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do skupin podle četnosti výskytu a terminologie MedDRA: velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků

| Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA | Velmi časté | Časté | Méně časté | Není známo |
|--|---|---|---|----------------------------|
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) | | Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (myelodysplastický syndrom) (viz bod 4.4) | Akutní myeloidní leukémie (viz bod 4.4) | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Anémie Trombocytopenie Leukopenie Lymfopenie | Neutropenie | | Pancytopenie |
| Endokrinní poruchy | | | | Karcinoidní krize |
| Poruchy metabolismu a výživy | | | | Syndrom nádorového rozpadu |
| Gastrointestinální poruchy | Nauzea Zvracení | | | Sucho v ústech |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Alopecie | | | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Suchá ústa

U pacientů s metastatickým kastrocárně rezistentním karcinómem prostaty bylo po podání radioligandů proti PSMA označených lutecií (^{177}Lu) hlášeno sucho v ústech; tento jev byl přechodného charakteru.

Alopecie

U pacientů po radioterapii neuroendokrinních nádorů pomocí peptidového receptoru označeného lutecií (^{177}Lu) byla pozorována alopecie, popisovaná jako mírná a přechodná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Přítomnost volného chloridu lutecitého (^{177}Lu) v těle po neúmyslném podání přípravku Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev vede ke zvýšené toxicitě vůči kostní dřeni a poškození hematopoetických kmenových buněk. Proto je v případě neúmyslného podání přípravku Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev třeba snížit radiotoxicitu pro pacienta okamžitým (tj. do 1 hodiny) podáním přípravků obsahujících chelatační činidla, jako je Ca-DTPA nebo Ca-EDTA, aby se zvýšila eliminace radionuklidu z těla.

V lékařských zařízeních, která používají přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev pro značení nosičových molekul k terapeutickým účelům, musí být k dispozici tyto přípravky:

- Ca-DTPA (trinatrium-kalcium-pentetát) nebo
- Ca-EDTA (dinatrium-kalcium-edetát).

Tato chelatační činidla pomáhají eliminovat radiotoxicitu lutecia (^{177}Lu) výměnou vápenatého iontu v komplexu za iont lutecia (^{177}Lu). Díky schopnosti chelatačních ligandů (DTPA, EDTA) vytvářet komplexy rozpustné ve vodě jsou komplexy s navázaným lutecií (^{177}Lu) rychle vyloučeny ledvinami.

Jeden gram chelatačních činidel je třeba podat pomalou intravenózní injekcí aplikovanou po dobu 3–4 minut nebo infuzí (1 g ve 100-250 ml glukózy nebo injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)).

Chelatační účinnost je nejvyšší okamžitě nebo do jedné hodiny po podání, kdy je radionuklid v oběhu nebo je dostupný v tkáňových tekutinách a plazmě. Postexpoziční interval > 1 hodina však nevyklučuje podání a účinné působení chelatačního činidla, i když se sníženou účinností. Intravenózní podání nemá trvat déle než 2 hodiny.

V každém případě je třeba sledovat krevní parametry pacienta a okamžitě přijmout patřičná opatření, pokud se objeví známky radiotoxicity.

Toxicitu volného lutecia (^{177}Lu) v důsledku uvolnění *in vivo* ze značené biomolekuly v těle během terapie lze snížit následným podáním chelatačních činidel.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná terapeutická radiofarmaka, ATC kód: V10X

Farmakodynamické vlastnosti léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu), které jsou před podáním připraveny radioaktivním značením přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, závisejí na povaze léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen. Viz souhrn údajů o přípravku / příbalová informace konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Lutecium (^{177}Lu) vyzařuje β -částice se střední maximální energií (0,498 MeV) s maximální tkáňovou penetrací přibližně 2 mm. Lutecium (^{177}Lu) rovněž vyzařuje nízkoenergetické γ -paprsky, které umožňují scintigrafické, dozimetrické studie a studie biologické dostupnosti s použitím stejných léčivých přípravků označených luteciem (^{177}Lu).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev u všech podskupin pediatrické populace na základě skutečnosti, že tento konkrétní léčivý přípravek u pediatrických pacientů nepředstavuje významný terapeutický přínos oproti stávajícím léčbám. Toto zproštění se však nevztahuje na jakékoli terapeutické použití léčivého přípravku ve spojení s molekulou nosiče (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu), které jsou před podáním připraveny radioaktivním značením přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, závisejí na povaze léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Distribuce po neúmyslném intravenózním podání chloridu lutecitého (^{177}Lu)

Údaje z experimentů na myších, potkanech a králících naznačují, že více než polovina lutecia (^{177}Lu) vstupujícího do systémového oběhu se ukládá do kostry a pouze malé množství jde do jater a ledvin. Lutecium (^{177}Lu) má v měkkých tkáních myši a potkanů biologický poločas mezi 10 a 40 dny, velmi dlouhý biologický poločas však má v kostře. Tyto dlouhé hodnoty ovšem nejsou relevantní pro chlorid lutecitý (^{177}Lu) n.c.a., protože se zcela rozpadá s poločasem 6,7 dne po podání, což znemožňuje jakoukoli postupnou akumulaci.

Po intravenózní injekci chloridu lutecitého (^{177}Lu) se lutecium (^{177}Lu) převážně, ale pomalu vylučuje močí. Je také pozorována určitá eliminace stolicí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické vlastnosti léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu), které jsou před podáním připraveny radioaktivním značením přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, závisejí na povaze léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Toxicita neradioaktivního chloridu lutecitého byla zkoumána u různých druhů savců pomocí různých cest podání. Intraperitoneální LD50 u myši byla přibližně 315 mg/kg. U koček nebyly pozorovány žádné farmakologické účinky na dýchání ani kardiovaskulární funkci až do kumulativní intravenózní dávky 10 mg/kg. Vysoká dávka 10 GBq chloridu lutecitého (^{177}Lu) obsahuje 2,4 μg lutecia, což odpovídá dávce u lidí ve výši 0,034 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Tato dávka je přibližně o 7 řádů nižší než intraperitoneální LD50 u myši a o více než 5 řádů nižší než hodnota dávky bez pozorovaného účinku (NOEL), která byla zaznamenána u koček. Proto lze toxicitu zapříčiněnou kovovými ionty lutecia u léčivých přípravků značených přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev (^{177}Lu) vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Zředěná kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Radioaktivní značení léčivých přípravků, jako jsou monoklonální protilátky, peptidy, vitaminy nebo jiné látky, chloridem lutecitým (^{177}Lu) je velmi citlivé na přítomnost stopových kovových nečistot.

Je důležité, aby veškeré skleněné předměty, injekční jehly atd., které se používají při přípravě radioaktivně značeného léčivého přípravku, byly řádně očištěny, aby se zajistila nepřítomnost takových stopových kovových nečistot. Z důvodu minimalizace hladiny stopových kovových nečistot je třeba používat pouze injekční jehly (např. Nekomové) s prokázanou odolností vůči zředěné kyselině.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky než s přípravky, které mají být radioaktivně označeny.

6.3 Doba použitelnosti

Do 11 dnů od data výroby.

Pokud způsob odběru z injekční lahvičky nebo jakékoliv zasunutí do injekční lahvičky nevyklučuje z mikrobiologického hlediska riziko mikrobiální kontaminace, je nutné přípravek použít okamžitě. Není-li použit okamžitě, zodpovídá za dobu a podmínky jeho uchování po otevření před použitím uživatel.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby se zamezilo nadbytečnému ozáření.

Uchování radiofarmak má být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I s kónickým dnem nebo 10 ml injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I s plochým dnem, s chlorbutylkaučukovou zátkou potaženou teflonem, uzavřená hliníkovým krytem.

Injekční lahvičky jsou umístěny v olověném obalu, který slouží jako ochranný kryt, a zabaleny v polystyrenové krabičce a vnější krabičce. Velikost balení: 1 injekční lahvička

Velikost balení:

5 ml injekční lahvička: 1, 2 nebo 3 injekční lahvičky

10 ml injekční lahvička: 1, 2 nebo 3 injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev není určen k přímému podání pacientům.

Obecné upozornění

Radiofarmaka mají přejímat, používat a podávat pouze oprávněné osoby v určených zdravotnických zařízeních. Jejich příjem, skladování, použití, přeprava a likvidace podléhají předpisům nebo příslušným oprávněním příslušné oficiální organizace.

Radiofarmaka mají být připravena způsobem, který vyhovuje požadavkům jak na radiační bezpečnost, tak na farmaceutickou kvalitu. Je nutno přijmout vhodná aseptická opatření.

Návod k extemporální přípravě tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 12.

Jestliže je kdykoli při přípravě tohoto léčivého přípravku narušena celistvost obalu, nemá se přípravek používat.

Podávání přípravku se má provádět tak, aby se minimalizovalo riziko kontaminace léčivého přípravku a ozáření osob, které s ním nakládají. Povinně je třeba použít odpovídající stínění.

Povrchový dávkový příkon a akumulovaná dávka závisí na mnoha faktorech. Místní měření a měření během práce jsou velmi důležitá a je třeba je používat k přesnějšímu a směrodatnějšímu určení celkové dávky záření, které je vystaven personál. Zdravotnickým pracovníkům se doporučuje, aby omezili dobu blízkého kontaktu s pacienty, kterým byla injekcí podána radiofarmaka značená luteciem (^{177}Lu). K monitorování pacientů se doporučuje používat televizní monitorovací systémy. Vzhledem k dlouhému poločasu přeměny lutecia (^{177}Lu) se zvláště doporučuje předcházet vnitřní kontaminaci. Z tohoto důvodu je povinné použití vysoce kvalitních ochranných rukavic (z latexu/nitrilu) při jakémkoli přímém kontaktu s radiofarmakem (injekční lahvičkou / stříkačkou) a pacientem. K minimalizaci expozice záření při opakované expozici neexistuje žádné doporučení kromě přísného dodržování výše uvedených doporučení.

Podání radiofarmak představuje riziko pro další osoby v souvislosti s vnějším ozářením nebo kontaminací z rozlité moči, zvratků atd. Proto musí být přijata opatření na ochranu před zářením v souladu s národními předpisy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Dávka záření, kterou přijmou různé orgány po intravenózním podání léčivého přípravku značeného luteciem (^{177}Lu), bude záviset na konkrétní molekule, která se radioaktivně označuje.

Informace o radiační dozimetrii jednotlivých léčivých přípravků po jejich podání poté, co byly radioaktivně označeny, naleznete v souhrnu údajů o přípravku / příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Následující dozimetrické tabulky slouží k vyhodnocení příspěvku nekonjugovaného lutecia (^{177}Lu) k radiační dávce po podání léčivého přípravku značeného luteciem (^{177}Lu) nebo k radiační dávce po náhodném intravenózním injekčním podání přípravku Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

Výpočty dávek (normalizované dávky absorbované orgány (mGy/MBq) a účinné normalizované dávky (mSv/MBq)) byly provedeny v kalkulačce dávek Olinda/EXM 2 s použitím průměrné hodnoty \hat{A} (průměr mezi hodnotami \hat{A} získanými z každé zohledněné studie na zvířatech) pro každý zdrojový orgán po podání dávky 1 000 MBq. Orgánové dávky jsou uvedeny dále pro modelového dospělého a 15leté, 10leté, 5leté, roční a novorozené dítě obou pohlaví, podle směrnic Mezinárodní komise pro radiologickou ochranu (ICRP 89).

Výsledky ukazují, že významnými cílovými orgány pro biodistribuci chloridu lutecitého (^{177}Lu) jsou osteogenní buňky, játra, ledviny, červená kostní dřeň a slezina.

Tabulka 2. Odhadované normalizované dávky absorbované orgány (mGy/MBq) a účinná normalizovaná dávka (mSv/MBq u mužských modelů vypočtené pomocí kalkulačky dávek $^{177}\text{LuCl}_3$ (Olinda/EXM 2)

| Cílový orgán | Dospělí | Věk 15 let | Věk 10 let | Věk 5 let | Věk 1 rok | Novorozenci |
|---------------------------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|
| Nadledviny | 2,25E-02 | 2,78E-02 | 4,44E-02 | 6,60E-02 | 1,31E-01 | 2,31E-01 |
| Mozek | 1,44E-02 | 7,41E-02 | 2,47E-02 | 3,69E-02 | 5,45E-02 | 1,30E-01 |
| Jícen | 1,08E-02 | 1,23E-02 | 1,75E-02 | 2,55E-02 | 3,78E-02 | 7,87E-02 |
| Oči | 1,00E-02 | 1,21E-02 | 1,48E-02 | 2,03E-02 | 2,30E-02 | 4,02E-02 |
| Stěna žlučníku | 1,67E-02 | 1,98E-02 | 3,10E-02 | 4,90E-02 | 9,14E-02 | 2,22E-01 |
| Distální část tlustého střeva | 9,62E-03 | 1,20E-02 | 1,94E-02 | 2,94E-02 | 4,99E-02 | 9,38E-02 |
| Tenké střevo | 1,95E-01 | 2,53E-01 | 5,01E-01 | 7,43E-01 | 9,47E-01 | 2,16E+00 |
| Stěna žaludku | 8,24E-02 | 1,07E-01 | 1,85E-01 | 3,08E-01 | 5,82E-01 | 1,62E+00 |
| Proximální část tlustého střeva | 8,16E-03 | 9,80E-03 | 1,60E-02 | 2,45E-02 | 4,11E-02 | 8,27E-02 |
| Konečník | 6,95E-03 | 8,37E-03 | 1,31E-02 | 1,96E-02 | 3,13E-02 | 5,59E-02 |
| Srdeční stěna | 3,93E-02 | 5,05E-02 | 8,46E-02 | 1,39E-01 | 2,59E-01 | 7,14E-01 |
| Ledviny | 2,91E-01 | 3,78E-01 | 6,57E-01 | 1,10E+00 | 2,08E+00 | 5,86E+00 |
| Játra | 3,98E-01 | 5,16E-01 | 8,95E-01 | 1,50E+00 | 2,83E+00 | 7,98E+00 |
| Plíce | 9,22E-02 | 1,20E-01 | 2,06E-01 | 3,42E-01 | 6,47E-01 | 1,79E+00 |
| Pankreas | 2,83E-02 | 3,51E-02 | 5,85E-02 | 9,56E-02 | 1,79E-01 | 4,60E-01 |
| Prostata | 3,95E-03 | 5,24E-03 | 9,57E-03 | 1,21E-02 | 2,32E-02 | 4,01E-02 |
| Slinné žlázy | 6,43E-03 | 7,49E-03 | 9,02E-03 | 1,27E-02 | 1,69E-02 | 3,23E-02 |
| Červená kostní dřeň | 2,70E-01 | 3,38E-01 | 6,98E-01 | 1,41E+00 | 3,44E+00 | 9,25E+00 |
| Osteogenní buňky | 4,28E+00 | 5,35E+00 | 8,72E+00 | 1,36E+01 | 2,92E+01 | 7,83E+01 |

| Cílový orgán | Dospělí | Věk 15 let | Věk 10 let | Věk 5 let | Věk 1 rok | Novoroze nci |
|---------------------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|-----------------|
| Slezina | 2,45E-01 | 3,19E-01 | 5,53E-01 | 9,29E-01 | 1,76E+00 | 9,28E-02 |
| Varlata | 3,40E-03 | 3,99E-03 | 5,59E-03 | 8,02E-03 | 1,41E-02 | 2,87E-02 |
| Tymus | 6,27E-03 | 7,74E-03 | 1,09E-02 | 1,75E-02 | 2,97E-02 | 6,92E-02 |
| Štítná žláza | 7,28E-03 | 8,04E-03 | 1,06E-02 | 1,51E-02 | 2,04E-02 | 4,22E-02 |
| Stěna močového měchýře | 3,64E-03 | 4,78E-03 | 8,85E-03 | 1,10E-02 | 2,11E-02 | 3,57E-02 |
| Celé tělo | 1,21E-01 | 1,53E-01 | 2,64E-01 | 4,20E-01 | 7,35E-01 | 1,84E+00 |
| Účinná dávka (mSv/MBq) | 1,22E-01 | 1,55E-01 | 2,76E-01 | 4,78E-01 | 1,02E+00 | 2,73E+00 |

Tabulka 3. Odhadované normalizované dávky absorbované orgány (mGy/MBq) a účinná normalizovaná dávka (mSv/MBq u ženských modelů vypočtené pomocí kalkulačky dávek ¹⁷⁷LuCl₃ (Olinda/EXM 2))

| Cílový orgán | Dospělí | Věk 15 let | Věk 10 let | Věk 5 let | Věk 1 rok | Novoroze nci |
|------------------------------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|-----------------|
| Nadledviny | 2,66E-02 | 2,93E-02 | 4,65E-02 | 7,15E-02 | 1,36E-01 | 2,50E-01 |
| Mozek | 1,59E-02 | 1,71E-02 | 2,47E-02 | 3,72E-02 | 5,49E-02 | 1,31E-01 |
| Prsa | 4,10E-03 | 4,31E-03 | - | - | - | - |
| Jícen | 1,17E-02 | 1,24E-02 | 1,80E-02 | 2,67E-02 | 4,75E-02 | 1,25E-01 |
| Oči | 1,06E-02 | 1,11E-02 | 1,48E-02 | 2,04E-02 | 2,30E-02 | 4,04E-02 |
| Stěna žlučníku | 1,34E-02 | 1,45E-02 | 2,28E-02 | 3,31E-02 | 6,25E-02 | 1,21E-01 |
| Distální část tlustého střeva | 9,92E-03 | 1,07E-02 | 1,71E-02 | 2,58E-02 | 4,27E-02 | 9,56E-02 |
| Tenké střevo | 2,59E-01 | 2,67E-01 | 5,01E-01 | 7,44E-01 | 9,50E-01 | 2,17E+00 |
| Stěna žaludku | 9,99E-02 | 1,12E-01 | 1,84E-01 | 3,07E-01 | 5,81E-01 | 1,63E+00 |
| Proximální část tlustého střeva | 8,06E-03 | 8,68E-03 | 1,41E-02 | 2,28E-02 | 4,30E-02 | 9,95E-02 |
| Konečník | 7,22E-03 | 7,73E-03 | 1,25E-02 | 1,85E-02 | 2,99E-02 | 5,16E-02 |
| Srdeční stěna | 4,52E-02 | 5,05E-02 | 8,92E-02 | 1,35E-01 | 2,23E-01 | 6,98E-01 |
| Ledviny | 3,53E-01 | 3,99E-01 | 6,58E-01 | 1,10E+00 | 2,08E+00 | 5,87E+00 |
| Játra | 4,82E-01 | 5,45E-01 | 8,95E-01 | 1,50E+00 | 2,83E+00 | 7,99E+00 |
| Plíce | 1,11E-01 | 1,25E-01 | 2,05E-01 | 3,42E-01 | 6,46E-01 | 1,79E+00 |
| Vaječníky | 7,16E-03 | 7,70E-03 | 1,15E-02 | 1,64E-02 | 2,76E-02 | 5,59E-02 |
| Pankreas | 3,55E-02 | 3,95E-02 | 6,28E-02 | 1,04E-01 | 1,87E-01 | 5,10E-01 |
| Slinné žlázy | 6,51E-03 | 6,66E-03 | 8,99E-03 | 1,26E-02 | 1,67E-02 | 3,23E-02 |
| Červená kostní dřeň | 3,09E-01 | 3,50E-01 | 6,97E-01 | 1,41E+00 | 3,44E+00 | 9,25E+00 |
| Osteogenní buňky | 3,79E+00 | 5,17E+00 | 8,72E+00 | 1,36E+01 | 2,92E+01 | 7,83E+01 |
| Slezina | 2,98E-01 | 3,37E-01 | 5,54E-01 | 9,32E-01 | 1,76E+00 | 4,96E+00 |
| Tymus | 7,49E-03 | 7,79E-03 | 1,16E-02 | 1,75E-02 | 2,86E-02 | 7,00E-02 |
| Štítná žláza | 7,37E-03 | 7,59E-03 | 1,04E-02 | 1,46E-02 | 1,97E-02 | 3,86E-02 |
| Stěna močového měchýře | 4,40E-03 | 4,59E-03 | 8,53E-03 | 1,04E-02 | 2,02E-02 | 3,30E-02 |
| Děloha | 6,00E-03 | 6,43E-03 | 9,67E-03 | 1,42E-02 | 2,38E-02 | 5,36E-02 |
| Celé tělo | 1,33E-01 | 1,55E-01 | 2,64E-01 | 4,20E-01 | 7,36E-01 | 1,85E+00 |

| Cílový orgán | Dospělí | Věk 15 let | Věk 10 let | Věk 5 let | Věk 1 rok | Novorozenci |
|------------------------|----------|------------|------------|-----------|-----------|-------------|
| Účinná dávka (mSv/MBq) | 1,32E-01 | 1,58E-01 | 2,76E-01 | 4,78E-01 | 1,02E+00 | 2,78E+00 |

12. NÁVOD PRO PŘÍPRAVU RADIOFARMAK

Před použitím je třeba zkontrolovat balení a radioaktivitu. Aktivitu lze změřit pomocí ionizační komory.

Lutecium (^{177}Lu) vydává beta(-)/gama záření. Měření aktivity pomocí ionizační komory je velmi citlivé na geometrické faktory, a proto se má provádět pouze v geometrických podmínkách, které byly náležitě validovány.

Je třeba dodržovat obvyklá opatření týkající se sterility a radioaktivity.

Je nutné, aby odběry probíhaly za aseptických podmínek. Injekční lahvičky se smějí otevřít až po dezinfekci zátky. Roztok je třeba odebrat skrze zátku pomocí jednodávkové injekční stříkačky, která je opatřena vhodným ochranným krytem a jednorázovou sterilní jehlou, nebo pomocí schváleného automatizovaného aplikačního systému.

Pokud je narušena celistvost injekční lahvičky, nemá se tento léčivý přípravek používat.

Do injekční lahvičky s chloridem lutecitým (^{177}Lu) je třeba přidat komplexační činidlo a další reagentia. Volné lutecium (^{177}Lu) je v těle vychytáváno a hromadí se v kostech. To by mohlo potenciálně vést ke vzniku osteosarkomů. Před intravenózním podáním konjugátů značených luteciem (^{177}Lu) se doporučuje přidat vazebné činidlo, například DTPA, aby se vytvořil komplex s volným luteciem (^{177}Lu), pokud je přítomno, což vede k rychlé renální clearanci lutecia (^{177}Lu).

Je nutné zajistit adekvátní kontrolu radiochemické čistoty radiofarmak určených k okamžitému použití, které byly získány po radioaktivním značení přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Je třeba stanovit limity pro radiochemické nečistoty s ohledem na radiotoxikologický potenciál lutecia (^{177}Lu). Volné nenavázané lutecium (^{177}Lu) je proto nutné minimalizovat.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml prekurzor radiofarmaka, roztok
chlorid lutecitý-(^{177}Lu)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml roztoku obsahuje v referenčním čase aktivity (ART) lutecium (^{177}Lu) o aktivitě 51,8 GBq.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Zředěná kyselina chlorovodíková

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prekurzor radiofarmaka, roztok.

1 injekční lahvička

2 injekční lahvičky

3 injekční lahvičky

| | | |
|--|--|--|
| Obj.: ... ml | Obj.: ... ml | Obj.: ... ml |
| Aktivita při CAL: ... GBq/injekční lahvičku | Aktivita při CAL: ... GBq/injekční lahvičku | Aktivita při CAL: ... GBq/injekční lahvičku |

CAL: {DD/ MM/ RRRR, hh:00 SEČ}

Měrná radioaktivita v čase ART: ... GBq/mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pro podání po radioaktivním označení *in vitro*.

NENÍ URČENO K PŘÍMÉMU PODÁVÁNÍ PACIENTŮM.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



8. POUŽITELNOST

EXP: {DD/MM/RRRR, hh:00 SEČ}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby se zamezilo nadbytečnému ozáření.

Uchovávejte v souladu s místními předpisy pro radioaktivní látky.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OLOVĚNÁ NÁDOBA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml prekurzor radiofarmaka, roztok
chlorid lutecitý-(^{177}Lu)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml roztoku obsahuje v referenčním čase aktivity (ART) lutecium (^{177}Lu) o aktivitě 51,8 GBq.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Zředěná kyselina chlorovodíková

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prekurzor radiofarmaka, roztok.

1 injekční lahvička

Obj.: ... ml

Aktivita při CAL: ... GBq/injekční lahvičku

CAL: {DD/ MM/ RRRR, hh:00 SEČ}

Měrná radioaktivita v čase ART: ... GBq/mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pro podání po radioaktivním označení *in vitro*.

NENÍ URČENO K PŘÍMÉMU PODÁVÁNÍ PACIENTŮM.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ



8. POUŽITELNOST

EXP: {DD/MM/RRRR, hh:00 SEČ}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby se zamezilo nadbytečnému ozáření.

Uchovávejte v souladu s místními předpisy pro radioaktivní látky.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA (5 ml, 10 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml
chlorid lutecitý-(¹⁷⁷Lu)

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP: {DD/MM/RRRR, hh:00 SEČ}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

OBJEM: ...ml
Aktivita při CAL: ...GBq/injekční lahvičku
CAL: {DD/ MM/ RRRR hh:00 SEČ}

6. JINÉ



Cilatus Manufacturing Services Ltd.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml prekurzor radiofarmaka, roztok chlorid lutecitý-(^{177}Lu)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude podán tento léčivý přípravek kombinovaný s přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nukleární medicíny, který bude na výkon dohlížet.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nukleární medicíny. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev používat
3. Jak se léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev a k čemu se používá

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev je typem přípravku zvaným prekurzor radiofarmaka. Obsahuje léčivou látku chlorid lutecitý (^{177}Lu), který vydává beta minus záření.

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev není určen k samostatnému použití. Před použitím musí být zkombinován s jinými přípravky (tzv. nosiči), speciálně vyvinutými k použití s chloridem lutecitým (^{177}Lu). Jedná se o tzv. značení radioizotopem.

Nosičem mohou být například látky, které v těle cíleně rozpoznávají určitý typ buněk. Jsou pacientovi podávány podle pokynů v informacích o přípravku daného nosiče a zajistí dopravu radioaktivního materiálu tam, kde je ho v těle potřeba – k léčbě onemocnění nebo k zobrazení tkání na obrazovce, což se používá k diagnostice onemocnění.

Použití léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev zahrnuje expozici radioaktivitě. Váš lékař a lékař nukleární medicíny dospěli k názoru, že ve Vašem případě klinický přínos výkonu s využitím radiofarmaka převyšuje riziko ozáření.

Přečtěte si prosím příbalovou informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev používat

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na chlorid lutecitý (^{177}Lu) nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

Další informace naleznete v příbalové informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

Upozornění a opatření

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev není určen k přímému podání pacientům.

Věnujte zvláštní pozornost léčivému přípravku, který je radioaktivně značen přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev:

- pokud trpíte poruchou funkce ledvin nebo onemocněním kostní dřeně.

Radiační léčba luteciem (^{177}Lu) může mít tyto vedlejší účinky:

- snížený počet červených krvinek (anémie),
- snížený počet krevních destiček (trombocytopenie), které jsou důležité pro zástavu krvácení,
- snížený počet bílých krvinek (leukopenie, lymfopenie nebo neutropenie), které jsou důležité pro ochranu těla proti infekci).

Většina z těchto příhod je mírného a pouze dočasného charakteru. U některých pacientů byl popsán pokles počtu všech 3 typů krevních buněk (červených a bílých krvinek a krevních destiček – pancytopenie). Pokud se objeví pancytopenie, léčba musí být ukončena.

Lutecium (^{177}Lu) může mít někdy negativní vliv na krevní buňky, lékař proto před zahájením léčby a v pravidelných intervalech během ní provede krevní testy. Poradte se se svým lékařem, pokud se u vás objeví dušnost, modřiny, krvácení z nosu, krvácení z dásní nebo horečka.

Pokud tento léčivý přípravek využívá jako nosič tzv. analogy somatostatinu (k léčbě neuroendokrinních nádorů), radioaktivně značený nosič bude vylučován ledvinami. Lékař vám proto bude před zahájením léčby a během ní provádět krevní testy k posouzení ledvinové funkce.

Léčba luteciem (^{177}Lu) může mít negativní vliv na funkci jater. Váš lékař bude během léčby provádět krevní testy ke kontrole funkce jater.

Léčivé přípravky označené luteciem (^{177}Lu) lze podávat přímo do žíly trubičkou (tzv. kanylou). Byly hlášeny případy úniku tekutiny do okolní tkáně (extravazace). Informujte lékaře, pokud se u vás projeví otok nebo bolest v paži.

Po léčbě neuroendokrinních nádorů luteciem (^{177}Lu) se mohou objevit potíže související s uvolněním hormonů z nádorových buněk (tzv. karcinoidní krize). Informujte svého lékaře, pokud se po léčbě objeví pocit na omdlení nebo závratě, případně zrudnutí nebo průjem.

Léčba luteciem (^{177}Lu) může vyvolat syndrom nádorového rozpadu, který vzniká rychlým rozpadem nádorových buněk. Ten může do týdne po terapii způsobit neobvyklé výsledky krevních testů, nepravidelnosti v srdeční činnosti, selhání ledvin nebo epileptické záchvaty. Váš lékař bude situaci sledovat pomocí krevních testů. Informujte lékaře, pokud se u vás objeví svalové křeče či slabost, zmatenost nebo dýchavičnost.

Další informace naleznete v příbalové informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

Děti a dospívající

Pokud jste mladší 18 let, poradte se s ošetřujícím radiologem.

Použití přípravku Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev u dětí a dospívajících mladších 18 let závisí na léčivém přípravku, který má být přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev radioaktivně označen. Před použitím tohoto léčivého přípravku si přečtěte příbalovou informaci.

Další léčivé přípravky a léčivé přípravky radioaktivně značené přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Informujte svého lékaře nukleární medicíny o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, protože mohou narušovat daný výkon.

Není známo, zda může docházet k interakcím chloridu lutecitého (^{177}Lu) s dalšími léčivými přípravky, protože nebyly provedeny specifické studie.

Těhotenství a kojení

Pokud je možné, že jste těhotná, pokud se Vám opozdila menstruace či pokud kojíte, musíte o tom informovat svého lékaře nukleární medicíny před podáním léčivých přípravků radioaktivně značených přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

Máte-li pochybnosti, je důležité poradit se se svým lékařem nukleární medicíny, který bude na daný výkon dohlížet.

Jestliže jste těhotná

Léčivé přípravky radioaktivně značené přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev se nesmí podávat, jestliže jste těhotná.

Jestliže kojíte

Budete požádána, abyste přerušila kojení. Zeptejte se svého lékaře nukleární medicíny, kdy můžete znovu začít kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Mohou se vyskytnout účinky na schopnost řízení dopravních prostředků a obsluhu strojů z důvodu léčivého přípravku používaného v kombinaci s přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Přečtěte si prosím pozorně příbalovou informaci tohoto léčivého přípravku.

3. Jak se léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev používá

Existují přísné zákony týkající se použití radiofarmak, manipulace s nimi a jejich likvidace. Léčivé přípravky radioaktivně značené přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev se budou používat pouze ve speciálních kontrolovaných oblastech. S tímto léčivem budou manipulovat a budou Vám jej podávat pouze osoby, které jsou proškoleny a kvalifikovány ohledně jeho bezpečného použití. Tyto osoby budou věnovat zvláštní pozornost bezpečnému použití tohoto léčiva a budou Vás informovat o své činnosti.

Lékař nukleární medicíny dohlížející na výkon rozhodne, jaké množství léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev se ve Vašem případě použije. Bude se jednat o co nejmenší množství nezbytné k dosažení odpovídajícího výsledku v závislosti na léčivém přípravku, který budete s přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev užívat, a jeho zamýšleném použití.

Podání léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev a provedení výkonu

Přípravek Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev musí být používán pouze v kombinaci s dalším léčivým přípravkem (nosičem), který byl speciálně vyvinut a schválen pro použití v kombinaci s chloridem lutecitým (^{177}Lu). Podání přípravku bude záviset na typu léčivého přípravku, který slouží jako nosič. Přečtěte si prosím pozorně příbalovou informaci tohoto léčivého přípravku.

Trvání výkonu

Váš lékař nukleární medicíny Vás bude informovat o obvyklé délce trvání výkonu.

Po podání léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Lékař nukleární medicíny Vás bude informovat, zda u Vás budou nutná zvláštní opatření po podání léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Máte-li jakékoli další otázky, obraťte se na svého lékaře nukleární medicíny.

Jestliže Vám bylo podáno více léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, než mělo

Jelikož s léčivým přípravkem radioaktivně značeným přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

zachází lékař nukleární medicíny za přísně kontrolovaných podmínek, existuje pouze velmi malá pravděpodobnost možného předávkování. V případě předávkování Vám však bude podána příslušná léčba podle potřeby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, zeptejte se svého lékaře nukleární medicíny, který na výkon dohlíží.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Někteří pacienti s karcinomem prostaty léčení luteciem (^{177}Lu) si stěžovali na sucho v ústech; tento jev však byl přechodného charakteru.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- pokles počtu krevních buněk (krevních destiček a červených nebo bílých krvinek)
- nevolnost
- zvracení

Vedlejší účinky hlášené u pacientů léčených pro neuroendokrinní nádory:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):

- mírná přechodná ztráta vlasů

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- rakovina kostní dřeně (myelodysplastický syndrom)
- snížený počet některých bílých krvinek (neutropenie)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100):

- rakovina kostní dřeně (akutní myeloidní leukémie)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- karcinoidní krize (uvolňování hormonů z nádorových buněk)
- syndrom nádorového rozpadu (rychlý rozpad nádorových buněk)
- snížený počet červených a bílých krvinek a krevních destiček (pancytopenie)
- sucho v ústech

Rakovina kostní dřeně (myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukémie) byla hlášena u pacientů, kteří byli několik let po radionuklidové terapii neuroendokrinních nádorů pomocí nosičů radioaktivně označených luteciem- ^{177}Lu .

Po podání léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev dodá tento přípravek určité množství ionizujícího záření (radioaktivity), která může způsobit riziko nádorového onemocnění a vzniku vrozených vad. V každém případě potenciální přínos podání radioaktivně značeného léčivého přípravku převyšuje riziko ozáření.

Další informace naleznete v příbalové informaci konkrétního léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři se specializací na nukleární medicínu. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev uchovávat

Tento přípravek nebudete muset uchovávat. Je uchováván v příslušných prostorách a za jeho uchovávání odpovídá specialista. Uchovávání radiofarmak musí být v souladu s národními předpisy pro radioaktivní látky.

Následující informace jsou určeny pouze pro příslušného specialistu:

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev se nesmí používat po uplynutí data a času použitelnosti uvedených na štítku za EXP.

Přípravek Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev bude uchováván v původním obalu, který zabezpečuje ochranu před zářením.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev obsahuje

- Léčivou látkou je chlorid lutecitý-(¹⁷⁷Lu).
Jeden ml sterilního roztoku obsahuje 51,8 GBq chloridu lutecitého-(¹⁷⁷Lu) při referenčním čase aktivity (ART, odpovídá 12,6 mikrogramům lutecia (¹⁷⁷Lu) ve formě chloridu. (GBq: Gigabecquerel je jednotka radioaktivity.)
- Další složkou je zředěná kyselina chlorovodíková.

Jak přípravek Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev je prekurzor radiofarmaka, roztok. Je k dispozici ve formě čirého, bezbarvého roztoku v 5 ml injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I s kónickým dnem nebo 10 ml injekční lahvičce z bezbarvého skla třídy I s plochým dnem, s teflonem potaženou chlorbutylkaučukovou zátkou, uzavřenou hliníkovým krytem.

Injekční lahvičky jsou umístěny v olověném obalu, který slouží jako ochranný kryt, a zabaleny v polystyrenové krabičce a vnější krabičce.

Velikost balení:

5 ml injekční lahvička: 1, 2 nebo 3 injekční lahvičky

10 ml injekční lahvička: 1, 2 nebo 3 injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Objem jedné injekční lahvičky se pohybuje v rozmezí 0,1-8 ml roztoku (což odpovídá 5,2-414,4 GBq při referenčním čase aktivity). Objem závisí na množství léčivého přípravku kombinovaného s přípravkem Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev, který má být podán lékařem nukleární medicíny.

Držitel rozhodnutí o registraci

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dánsko

Výrobce

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House

28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2
D02 EK84
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Úplný souhrn údajů o přípravku Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev je přiložen jako samostatný dokument v balení léčivého přípravku s cílem poskytnout zdravotnickým pracovníkům další vědecké i praktické informace o podávání a použití tohoto radiofarmaka.

Přečtěte si prosím příslušný souhrn údajů o přípravku.