

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Theralugand 40 GBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 40 GBq lutetium (^{177}Lu)-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART), svarende til maksimalt 10 µg lutetium (^{177}Lu) (som chlorid).

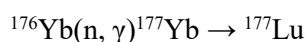
ART indstilles på den planlagte dato for radioaktiv mærkning, som er angivet af kunden, og kan være op til 10 døgn efter fremstillingsdatoen.

Hvert 3 ml hætteglas indeholder aktivitet fra 4 til 120 GBq ved ART. Volumen er 0,1 til 3 ml.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder aktivitet fra 12 til 200 GBq ved ART. Volumen er 0,3 til 5 ml.

Den specifikke aktivitet af den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning ved ART er højere end 3.000 GBq/mg.

No carrier added (n.c.a.) radionuklidet lutetium (^{177}Lu) (uden bærerstof) fremstilles ved neutronbestråling af højt beriget ($\geq 99\%$) ytterbium (^{176}Yb), hvilket fører til følgende kernereaktion:



Lutetium (^{177}Lu) adskilles derefter kemisk fra det bestrålede udgangsmateriale ved en kromatografisk proces.

Lutetium (^{177}Lu) har en halveringstid på 6,647 døgn. Det henfalder ved emission af betastråling til stabilt hafnium (^{177}Hf). Udover middel energirige beta (β^-)-partikler emitteres der også lav energirige billedannende gamma-fotoner derved. De største strålingsemissioner fra lutetium (^{177}Lu) er vist i tabel 1.

Tabel 1: Data for de primære strålingsemissioner fra lutetium (^{177}Lu)

Stråling	Energi (keV)*	Andel (%)
Beta (β^-)	47,23	11,66
Beta (β^-)	111,20	8,89
Beta (β^-)	148,84	79,44
Gamma	112,95	6,23
Gamma	208,37	10,41

* for betapartikler er angivet gennemsnitsenergier

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Theralugand er en radiofarmaceutisk mærkningsopløsning og er ikke bestemt til direkte anvendelse hos patienter. Det skal udelukkende anvendes til radioaktiv mærkning af bærermolekyler, der er specielt udviklet til og godkendt til radioaktiv mærkning med lutetium (^{177}Lu)-chlorid.

4.2 Dosering og administration

Theralugand må kun anvendes af specialister med erfaring i *in vitro* radioaktiv mærkning.

Dosering

Den mængde Theralugand, der er nødvendig til radioaktiv mærkning, og den mængde lutetium (^{177}Lu)-mærket lægemiddel, der derefter indgives, afhænger af det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt, og hvad det skal anvendes til. Der henvises til produktresuméet og indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Pædiatrisk population

For flere oplysninger vedrørende pædiatrisk anvendelse af lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

Administration

Theralugand er beregnet til radioaktiv *in vitro* mærkning af lægemidler, som efterfølgende indgives ad den godkendte administrationsvej.

Theralugand må ikke administreres direkte til patienten.

For instruktioner om fremstilling af den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning før administration, se pkt. 12.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Verificeret eller formodet graviditet, eller når graviditet ikke er udelukket (se pkt. 4.6).

For oplysninger vedrørende kontraindikationer for de enkelte lægemidler, der fremstilles ved lutetium (^{177}Lu)-mærkning med Theralugand, henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Individuel berettigelse baseret på benefit/risk-forholdet

Hos hver patient skal eksponeringen for stråling kunne berettiget med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt mulig til at opnå den nødvendige diagnostiske virkning.

Theralugand må ikke administreres direkte til patienten, men skal anvendes til radioaktiv mærkning af bærermolekyler såsom monoklonale antistoffer, peptider, vitaminer eller andre substrater.

Nedsat nyrefunktion og hæmatologiske forstyrrelser

Nøje afvejning af fordele og risici er nødvendig hos sådanne patienter, da der er mulighed for øget strålingseksponering. Det anbefales at udføre individuel dosimetrisk vurdering for specifikke organer, der ikke er målorgan for behandlingen.

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi

Der er observeret tilfælde af myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) efter behandling med lutetium (^{177}Lu)-baseret peptidreceptor-radionuklid-behandling af neuroendokrine tumorer (se pkt. 4.8). Dette bør tages i betragtning ved vurderingen af fordele/risici, især hos patienter med mulige risikofaktorer såsom tidligere eksponering for kemoterapeutiske midler (f.eks. alkyleringsmidler).

Myelosuppression

Anæmi, trombocytopeni, leukopeni, lymfopeni og mindre hyppigt neutropeni kan forekomme under radioligand-behandling med lutetium (^{177}Lu). De fleste bivirkninger er milde og forbigående, men i visse tilfælde har patienter haft behov for transfusioner med blod og blodplader. Hos nogle patienter kan mere end én cellelinje blive berørt og pancytopeni, som krævede seponering af behandlingen, er blevet beskrevet. Der skal foretages blodtælling ved baseline, og blodtallet skal overvåges regelmæssigt under behandlingen i henhold til de kliniske retningslinjer.

Nyrernes stråleeksponering

Radioaktivt mærkede somatostatin-analoger udskilles gennem nyrerne. Der er rapporteret om stråleinduceret nefropati efter brug af andre radioisotoper til peptidreceptor-radionuklid-behandling af neuroendokrine tumorer. Nyrefunktionen, herunder glomerulær filtreringshastighed (GFR), skal vurderes ved *baseline* og under behandlingen, og nyrebeskyttelse skal overvejes i henhold til det radioaktivt mærkede lægemiddels kliniske retningslinjer.

Levertoksicitet

Der er rapporteret om tilfælde af levertoksicitet efter markedsføring og i litteraturen hos patienter med levermetastaser, der har fået behandling med lutetium (^{177}Lu)-baserede peptidreceptor-radionuklider til behandling af neuroendokrine tumorer. Leverfunktionen bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen. Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos de berørte patienter.

Hormonfrigivelsessyndromer

Der er rapporteret om karcinoid krise og andre syndromer relateret til frigivelse af hormoner fra funktionelle neuroendokrine tumorer efter behandling med lutetium (^{177}Lu)-baserede peptidreceptor-radionuklider – hændelser, der kan være forbundet med bestråling af tumorceller. De indberettede symptomer omfatter opblussen i ansigtet eller på halsen og diarré i forbindelse med hypotension. Det bør i nogle tilfælde overvejes at lade patienter overnatte på hospitalet til observation (f.eks. patienter med ringe farmakologisk kontrol af symptomerne). Behandling af hormonelle kriser kan omfatte: intravenøs højdosis-somatostatin-analoger, intravenøse væsker, kortikosteroider og korrigering af elektrolytforstyrrelser hos patienter, der oplever diarré og/eller opkastning.

Tumorlysesyndrom

Der er rapporteret om tumorlysesyndrom efter anvendelse af lutetium (^{177}Lu)-baseret radioligandterapi. Patienter med nedsat nyrefunktion i anamnesen og høj tumorbyrde kan have en forhøjet risiko og bør derfor behandles med skærpet forsigtighed. Nyrefunktionen og elektrolytbalancen bør vurderes ved *baseline* og under behandlingen.

Ekstravasation

Der har været indrapporteret ekstravasation med lutetium (^{177}Lu)-mærkede ligander efter markedsføring. I tilfælde af ekstravasation bør infusionen af det lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemiddel straks ophøre, og en nuklearmedicinsk læge og radiofarmaceut bør straks informeres. Fremgangsmåden bør ske i henhold til de lokale protokoller.

Strålingsbeskyttelse

Approksimering med punktkilde viser, at 20 timer efter administration af en 7,4 GBq dosis af et lutetium (^{177}Lu)-mærket lægemiddel (resterende radioaktivitet 1,5 GBq) vil en person, der befinder sig i en afstand af 1 m fra centrum af patientens krop, når denne har en abdominalradius på 15 cm, modtage en gennemsnitsdosis på 3,5 $\mu\text{Sv}/\text{time}$. Hvis afstanden til patienten fordobles til 2 m nedsættes dosis med faktor 4 til 0,9 $\mu\text{Sv}/\text{time}$. Samme dosis til en patient med abdominalradius på 25 cm giver ved en afstand på 1 meter en dosis på 2,6 $\mu\text{Sv}/\text{time}$. Den almindeligt accepterede grænse for udskrivning af en behandlet patient fra hospital er 20 $\mu\text{Sv}/\text{time}$. I de fleste lande er eksponeringsgrænsen for hospitalsansatte den samme som for den almindelige befolkning, dvs. 1 mSv/år. Når dosen 3,5 $\mu\text{Sv}/\text{time}$ anvendes som gennemsnit, vil hospitalsansatte uden at bære strålingsbeskyttelse kunne arbejde ca. 300 timer/år i tæt afstand af patienter, der er behandlet med lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler. Det nuklearmedicinske personale forventes som en selvfølge at bære sædvanlig strålingsbeskyttelse.

Enhver anden person i tæt afstand til den behandlede patient skal oplyses om mulighederne for at nedsætte vedkommendes eksponering som følge af stråling fra patienten.

Særlige advarsler

Vedrørende særlige advarsler og forsigtighedsregler for brug af lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Yderligere forholdsregler for pårørende, omsorgsgivere og hospitalspersonale er anført i pkt. 6.6.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier mellem lutetium (^{177}Lu)-chlorid og andre lægemidler.

For oplysninger vedrørende interaktioner for lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, der skal radioaktivt mærkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Når det påtænkes at anvende et radioaktivt lægemiddel til en fertil kvinde, er det vigtigt at fastslå, om kvinden er gravid eller ikke. Har en kvinde sprunget en menstruation over, skal hun betragtes som værende gravid, til det modsatte er bevist. Ved tvivl om kvindens eventuelle graviditet (overspringelse af en menstruation, meget uregelmæssige menstruationer osv.) bør hun tilbydes alternative teknikker uden brug af ioniserende stråling (hvis de forefindes). Før anvendelse af lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler bør graviditet udelukkes ved en passende/valideret prøve.

Graviditet

Anvendelse af lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler er kontraindiceret ved verificeret eller formodet graviditet, eller når graviditet ikke er udelukket, pga. risikoen ved ioniserende stråling for fostret (se pkt. 4.3).

Amning

Inden administration af radioaktive lægemidler til en kvinde, som ammer, bør det overvejes at udsætte administration af radionuklidet, til hun er ophørt med at amme, og vælge de bedst egnede radioaktive lægemidler ud fra viden om udskillelse af aktivitet i mælk. Hvis administration anses nødvendig, bør amningen afbrydes, og den udmalkede mælk kasseres.

Fertilitet

Lutetium (^{177}Lu)-chlorids virkning på fertiliteten hos hanner og hunner er ikke undersøgt hos dyr. Lav eksponering kunne påvises for kønsorganerne hos hanner og hunner. Det kan ikke udelukkes at lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler medfører reproduktionstoksicitet, herunder skadelig påvirkning af spermatogenesisen i testes eller genetiske skader på testes eller ovarier.

Yderligere oplysninger vedrørende fertilitet såvel som brug af lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler hos kvinder i den fertile alder, under graviditet og amning kan findes i produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vedrørende lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidlers virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningerne i forbindelse med administration af lægemidler, der er lutetium (^{177}Lu)-mærkede med Theralugand, vil afhænge af det pågældende lægemiddel. For oplysninger herom henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Eksponering for ioniserende stråling har potentielt karcinogeninducerende virkning og potentiale for arvelige defekter. Strålingsdosis fra terapeutisk eksponering kan øge forekomsten af kræft og mutationer. I alle tilfælde skal det sikres, at risiciene ved strålingen er mindre end ved selve sygdommen.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er opdelt i grupper efter hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Resumé af bivirkninger

MedDRA Systemorgan- klasse	Hyppighed			
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		Refraktær cytopeni med multilineær dysplasi (myelodysplastisk syndrom) (se pkt. 4.4)	Akut myeloid leukæmi (se pkt. 4.4)	

Blod og lymfesystem	Anæmi Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni	Neutropeni		Pancytopeni
Det endokrine system				Karcinoid krise
Metabolisme og ernæring				Tumorlysesyndrom
Mave-tarm-kanalen	Kvalme opkastning			Mundtørhed
Hud og subkutane væv	Alopeci			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mundtørhed

Der er rapporteret om forbigående mundtørhed hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft i behandling med PSMA-målrettende lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler.

Alopeci

Alopeci, beskrevet som let og forbigående, er observeret hos patienter, som modtager behandling med lutetium (^{177}Lu)-baseret peptidreceptor-radionuklid for neuroendokrine tumorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det [nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tilstedeværelse af frit lutetium (^{177}Lu)-chlorid i kroppen efter utilsigtet administration af Theralugand vil medføre øget knoglemarvstoksicitet og skade på hæmatopoietiske stamceller.

Ved utilsigtet administration af Theralugand skal radiotoksiciteten for patienten derfor reduceres gennem øjeblikkelig (dvs. inden for en time) administration af præparater indeholdende kelerende forbindelser som Ca-DTPA eller Ca-EDTA for at øge udskillelsen af radionuklidet.

Følgende præparater skal være til rådighed på medicinske afdelinger, der anvender Theralugand til mærkning af bærermolekyler til terapeutiske formål:

- Ca-DTPA (calcium-trinatrium-diethylenetriaminpentaacetat) eller
- Ca-EDTA (calcium-dinatrium-ethylendiamintetraacetat)

Disse kelerende forbindelser medvirker til at eliminere radiotoksiciteten af lutetium (^{177}Lu) gennem udveksling af calciumioner i komplekset med lutetium (^{177}Lu)-ioner. Som følge af de kelerende liganders (DTPA, EDTA) kapacitet til at danne vandopløselige komplekser bliver komplekserne med det bundne lutetium (^{177}Lu) hurtigt udskilt gennem nyrerne.

Der indgives 1 g af den kelerende forbindelse ved langsom intravenøs injektion i løbet af 3-4 minutter eller ved infusion (1 g i 100-250 ml glucose- eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske).

Den kelerende virkning er størst umiddelbart efter eksponeringen og inden for en time derefter, mens radionuklidet endnu findes i kredsløbet eller er tilgængeligt for vævsvæsker og plasma. Et interval mere end 1 time efter eksponering udelukker dog ikke, at kelerende forbindelser kan administreres og have effektiv virkning, som dog vil være mindre. Intravenøs administration bør ikke strække sig over mere end to timer.

Under alle omstændigheder skal patientens blodtal monitoreres, og ved tegn på radiotoksicitet skal passende tiltag øjeblikkeligt iværksættes.

Toksiciteten af frit lutetium (^{177}Lu), der frigives *in vivo* fra det mærkede biomolekyle i kroppen under behandlingen, kan reduceres ved efterfølgende administration af kelerende forbindelser.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Radiofarmaka til terapeutisk brug, andre radiofarmaka til terapeutisk brug, ATC-kode: V10X

De farmakodynamiske egenskaber for lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med lutetium (^{177}Lu)-chlorid før administration, vil afhænge af arten af det lægemiddel, der skal radioaktivt mærkes. Der henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Lutetium (^{177}Lu) emitterer beta (β^-)-partikler med moderat maksimal energi (0,498 MeV) med en maksimal vævspenetration på ca. 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) emitterer desuden gamma-stråling med lav energi, der giver mulighed for scintigrafiske undersøgelser og undersøgelser af biodistribution og dosimetri med de samme lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Theralugand i alle undergrupper af den pædiatriske population på grund af, at det specifikke lægemiddel ikke giver en signifikant terapeutisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger til pædiatriske patienter. Denne dispensation gælder dog ikke terapeutisk anvendelse af lægemidlet, efter at dette er koblet til et bærermolekyle (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakodynamiske egenskaber for lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med lutetium (^{177}Lu)-chlorid før administration, vil afhænge af arten af det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

Fordeling efter utilsigtet intravenøs administration af lutetium (^{177}Lu)-chlorid

Der blev observeret hurtig absorption ved intravenøs administration af 30 MBq lutetium (^{177}Lu)-chlorid hos rotter, hvor den maksimale lutetium (^{177}Lu)-koncentration i blodplasma blev nået inden for 12 minutter efter injektion. Samlet set blev den højeste lutetium (^{177}Lu)-optagelse påvist i milt, lever og knogler. Især 1 time efter injektionen var lutetium (^{177}Lu) overvejende akkumuleret i milt og lever, og nåede de højeste værdier i disse organer på dag 2 hos hanrotter og på dag 7 hos hunrotter. Fremtrædende ophobning i knogler forekom 12 timer efter injektionen og steg yderligere ustabil op til dag 35, hvilket tydeligvis blev delvist kompenseret af radioaktivt henfald. Fordelingen af lutetium (^{177}Lu) i reproduktive organer var ret lav på alle analyserede tidspunkter efter injektionen.

Udskillelse af lutetium (^{177}Lu) fandt hovedsageligt sted via urinen, og der blev observeret en vis udskillelse via fæces.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De toksikologiske egenskaber for lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med lutetium (^{177}Lu)-chlorid før administration, afhænger af arten af det lægemiddel, der skal radioaktivt mærkes.

Toksiciteten af ikke-radioaktivt lutetium (^{177}Lu)-chlorid er undersøgt hos forskellige pattedyr og ved forskellige administrationsveje. Den intraperitoneale LD_{50} hos mus er bestemt til ca. 315 mg/kg. Hos katte er der ikke iagttaget farmakologiske virkninger på respiration og kardiovaskulær funktion ved en kumulativ intravenøs dosis på op til 10 mg/kg. En høj dosis på 10 GBq lutetium (^{177}Lu)-chlorid indeholder 2,4 µg lutetium, svarende til en human dosis på 0,034 µg/kg. Denne dosis er ca. 7 størrelsesordener lavere end den intraperitoneale LD_{50} hos mus og mere end 5 størrelsesordener lavere end den iagttagne NOEL hos katte. Toksicitet på grund af lutetium-metalionen i Theralugand-mærkede lægemidler kan derfor udelukkes.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Fortyndet saltsyre

6.2 Uforligeligheder

Radioaktiv mærkning af lægemidler, såsom monoklonale antistoffer, peptider, vitaminer og andre substrater, med lutetium (^{177}Lu)-chlorid er meget følsom for tilstedeværelse af urenheder i form af spormetaller.

Omhyggelig rengøring af alt glasudstyr, kanyler osv., der anvendes til fremstilling af det lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemiddel, er vigtig for at sikre fravær af urenheder fra spormetaller. Der må kun anvendes kanyler (f.eks. ikke-metalliske), som er verificeret resistente mod fortyndet syre, for at minimere niveauet af urenheder fra spormetaller.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må denne radiofarmaceutiske mærkningsopløsning ikke blandes med andre lægemidler end dem, der skal mærkes radioaktivt.

6.3 Opbevaringstid

Indtil 10 dage efter fremstillingsdatoen.

Opbevaringstid efter første åbning

Fra en mikrobiologisk synsvinkel bør den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning anvendes straks, medmindre optrækningen fra hætteglasset eller enhver overførsel til hætteglasset udelukker risiko for mikrobiel forurening.

Hvis præparatet ikke anvendes straks, har brugeren ansvaret for opbevaringstider under brug og opbevaringsforhold indtil anvendelsen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at undgå unødigt eksponering for stråling.

Den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning skal opbevares i overensstemmelse med nationale retningslinjer for radioaktive materialer.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af farveløst type 1-glas, 3 ml hætteglas med en V-formet bund eller et 10 ml hætteglas af farveløst type I-glas med en flad bund, lukket med brombutylgummiprop og aluminiumskrymppekapsel.

Hætteglassene er placeret i en blybeholder med akrylindsats som beskyttende afskærmning og pakket i en metaldåse og en yderkarton.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Theralugand er ikke beregnet til direkte anvendelse hos patienter.

Generel advarsel

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i specielt indrettede kliniske omgivelser. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de relevante retningslinjer og/eller påkrævede tilladelser fra den relevante officielle organisation.

Radioaktive lægemidler skal fremstilles på en måde, der opfylder kravene til såvel strålingssikkerhed som farmaceutisk kvalitet. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

For instruktioner om ekstemporær fremstilling af den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning før administration, se pkt. 12.

Hvis beholderen bliver beskadiget på noget tidspunkt under klargøring af den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning, må det ikke anvendes.

Præparatet skal administreres på en måde, der minimerer risikoen for forurening af den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning og bestråling af operatørerne. Tilstrækkelig afskærmning er obligatorisk.

Overfladedosis hastighed og akkumuleret dosis afhænger af mange faktorer. Målinger på stedet og under arbejdet er ubetinget nødvendige for at få en mere nøjagtig og informativ bestemmelse af den samlede strålingsdosis, som personalet udsættes for. Sundhedspersonerne rådes til at begrænse tiden med nær kontakt med patienter, som har fået injiceret radioaktive lægemidler mærket med lutetium (^{177}Lu). Brug af udstyr til videoovervågning af patienterne anbefales. Der anbefales særlig omhu for at undgå indvortes forurening med lutetium (^{177}Lu) på grund af den lange halveringstid. Derfor er brug af beskyttelseshandsker af høj kvalitet (latex/nitril) ved al direkte kontakt med det radioaktivt mærkede lægemiddel (hætteglas/sprøjte) og med patienten obligatorisk. Ved gentagen eksponering gælder ingen andre anbefalinger end streng overholdelse af ovenstående for at minimere strålingseksponeringen.

Ved administration af radioaktive lægemidler udsættes andre personer for risiko for ekstern bestråling eller forurening fra spild af urin, opkast osv. Der skal derfor træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Ikke anvendt radiofarmaceutisk mærkningsopløsning samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

3 ml hætteglas: EU/1/24/1852/001

10 ml hætteglas: EU/1/24/1852/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

Den strålingsdosis, som forskellige organer modtager efter intravenøs administration af et lutetium (^{177}Lu)-radioaktivt mærket lægemiddel, afhænger af det specifikke radioaktivt mærkede molekyle.

Oplysninger om strålingsdosimetri for det enkelte lutetium (^{177}Lu)-radioaktivt mærkede lægemiddel efter administration af det radioaktivt mærkede præparat findes i produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Nedenstående dosimetritabeller gør det muligt at vurdere bidraget fra ukonjugeret lutetium (^{177}Lu) til strålingsdosen efter administration af et lutetium (^{177}Lu)-mærket lægemiddel eller efter utilsigtet intravenøs injektion af Theralugand.

Dosimetriestimaterne er ekstrapoleret fra et fordelingsstudie hos rotter. Der blev anvendt en enkeltdosis på 30 MBq Theralugand i studiet. Tidspunkterne for måling efter injektionen var 5 minutter, 1 time, 12 timer, 2 dage, 7 dage og 35 dage. Organabsorberede strålingsdoser (mGy/MBq) anført nedenfor for humane modeller af voksne mænd og kvinder, 15-årige, 10-årige, 5-årige, 1-årige og nyfødte drenge og piger er derivet af fordelingsdata for rotter ved hjælp af IDAC-Dose 2.1 v1.01-software (til voksne) og OLINDA/EXM v1.0-software (til børn og unge). Kønsspecifikke effektive dosiskoefficienter (mSv/MBq) blev beregnet i henhold til bestemmelser i ICRP 60 (*International Commission on Radiological Protection*). Den køngennemsnitlige effektive dosiskoefficient for utilsigtet injiceret lutetium (^{177}Lu)-chlorid hos voksne, beregnet i henhold til ICRP 103-bestemmelserne, er 0,19 mSv/MBq.

I tilfælde af en utilsigtet direkte injektion af lutetium (^{177}Lu)-chlorid vil organerne med de højeste absorberede doser, baseret på rotte-data, være lever, milt, knogler og nyrer.

Tabel 3: Estimeret absorberet radioaktiv dosis i organer og effektive doser efter utilsigtet intravenøs administration af $^{177}\text{LuCl}_3$ hos kvinder, baseret på data fra rotter (n = 18)

Organ	Absorberet dosis pr. administreret aktivitetseenhed (mGy/MBq)					
	Voksen ¹ (60 kg)	15 år ² (50 kg)	10 år ² (30 kg)	5 år ² (17 kg)	1 år ² (10 kg)	Nyfødt ² (5 kg)
Fedt/residualvæv	0,029	0,274	0,464	0,771	1,55	4,14
Binyrer	0,199	0,184	0,266	0,365	0,565	0,549
Knoglemarv (rød)	0,479	0,229	0,394	0,799	1,97	6,73
Knogleoverflade (endosteum)	0,264	ND	ND	ND	ND	ND
Hjerne	0,034	0,020	0,024	0,034	0,045	0,098
Kolonvæg	0,043	0,062	0,110	0,185	0,359	0,865
Hjertevæg	0,064	0,043	0,066	0,102	0,187	0,408
Nyrer	0,276	0,356	0,511	0,76	1,39	3,72

Lever	2,28	2,93	4,6	6,95	13,8	33,2
Lunger	0,112	0,177	0,253	0,392	0,782	2,14
Muskler	0,036	0,029	0,051	0,131	0,255	0,386
Osteogene celler	6,66 ²	6,53	10,7	18,1	43,6	142,0
Ovarier	0,094	0,102	0,316	0,566	1,35	2,94
Pankreas	0,071	0,076	0,136	0,189	0,372	1,08
Spytkirtler	0,068	ND	ND	ND	ND	ND
Hud	0,032	0,018	0,028	0,045	0,089	0,214
Tyndtarmsvæg	0,064	0,075	0,132	0,220	0,43	1,08
Milt	2,61	3,98	6,31	10,1	19,1	53,2
Ventrikelvæg	0,115	0,058	0,091	0,152	0,3	0,851
Thymus	0,048	0,026	0,03	0,039	0,061	0,132
Tyroidea	0,118	0,166	0,257	0,579	1,110	1,560
Urinblærevæg	0,047	0,02	0,034	0,055	0,109	0,256
Uterus/cervix	0,048	0,046	0,668	1,03	1,920	0,822
Effektiv dosis ICRP 60³ (mSv/MBq)	0,304	0,325	0,55	0,91	1,97	5,27
Effektiv dosis ICRP 103⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = ikke bestemt, da organ/væv/data ikke tilgængelige i OLINDA/EXM v1.0.

¹ beregninger udført i IDAC-Dose 2.1 v1.01-software.

² beregninger udført i OLINDA/EXM v1.0-software.

³ kønsspecifikke doser deriveret i henhold til ICRP Publication 60.

⁴ kønsgennemsnitlig dosis deriveret i henhold til ICRP Publication 103.

Tabel 4: Estimerede absorberet radioaktiv dosis i organer og effektive doser efter utilsigtet intravenøs administration af ¹⁷⁷LuCl₃ hos mænd, baseret på data fra rotter (n = 18)

Absorberet dosis pr. administreret aktivitetseenhed (mGy/MBq)						
Organ	Voksen¹ (73 kg)	15 år² (50 kg)	10 år² (30 kg)	5 år² (17 kg)	1 år² (10 kg)	Nyfødt² (5 kg)
Fedt/residualvæv	0,031	0,258	0,436	0,724	1,46	3,89
Binyrer	0,172	0,245	0,355	0,488	0,749	0,625
Knoglemarv (rød)	0,293	0,174	0,297	0,594	1,46	5,0
Knogleoverflade (endosteum)	0,167	ND	ND	ND	ND	ND
Hjerne	0,032	0,024	0,029	0,04	0,053	0,115
Kolonvæg	0,053	0,08	0,14	0,234	0,462	1,15
Hjertevæg	0,056	0,068	0,105	0,166	0,301	0,605
Nyrer	0,289	0,465	0,668	0,994	1,82	4,94
Lever	1,06	1,77	2,77	4,19	8,33	20,0
Lunger	0,08	0,157	0,225	0,348	0,696	1,91
Muskler	0,034	0,045	0,087	0,26	0,515	0,725
Osteogene celler	5,27 ²	6,89	11,3	19,1	45,9	149,0
Pankreas	0,061	0,088	0,171	0,228	0,483	1,58
Spytkirtler	0,08	ND	ND	ND	ND	ND
Hud	0,103	0,022	0,036	0,059	0,116	0,288
Tyndtarmsvæg	0,068	0,105	0,184	0,307	0,607	1,56
Milt	0,91	1,67	2,65	4,24	8,0	22,3
Ventrikelvæg	0,113	0,081	0,124	0,212	0,427	1,3
Testikler	0,035	0,077	0,579	0,675	0,919	1,35
Thymus	0,074	0,056	0,057	0,068	0,098	0,206
Tyroidea	0,144	0,252	0,392	0,888	1,710	2,39
Urinblærevæg	0,071	0,031	0,052	0,083	0,166	0,407
Effektiv dosis ICRP 60³ (mSv/MBq)	0,143	0,255	0,496	0,769	1,55	4,11
Effektiv dosis ICRP	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

Absorberet dosis pr. administreret aktivitetseenhed (mGy/MBq)						
Organ	Voksen ¹ (73 kg)	15 år ² (50 kg)	10 år ² (30 kg)	5 år ² (17 kg)	1 år ² (10 kg)	Nyfødt ² (5 kg)
103 ⁴ (mSv/MBq)						

ND = ikke bestemt, da organ/væv ikke tilgængelige i OLINDA/EXM v1.0.

¹ beregninger udført i IDAC-Dose 2.1 v1.01-software.

² beregninger udført i OLINDA/EXM v1.0-software.

³ kønsspecifikke doser deriveteret i henhold til ICRP Publication 60.

⁴ kønsgennemsnitlig dosis deriveteret i henhold til ICRP Publication 103.

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Før brug skal emballage og radioaktivitet kontrolleres. Aktiviteten kan måles med et ioniseringskammer.

Lutetium (¹⁷⁷Lu) udsender beta (β⁻)- og gammastråling. Aktivitetsmålinger med ioniseringskammer er meget følsomme for geometriske forhold og skal derfor udføres under tilstrækkeligt validerede geometriske betingelser.

Sædvanlige forholdsregler vedrørende sterilitet og radioaktivitet skal overholdes.

Udtagning skal ske under aseptiske forhold. Hætteglassene må ikke åbnes, før proppen er desinficeret; den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning skal trækkes op gennem proppen enten med en enkeltdosissprøjte med passende afskærmning og en steril engangskanyle eller under anvendelse af et godkendt automatiseret applikationssystem.

Hvis hætteglasset bliver beskadiget, må den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning ikke anvendes.

Kompleksdanneren og andre reagenser skal tilsættes hætteglasset med lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid.

Frit lutetium (¹⁷⁷Lu) bliver optaget og akkumuleres i knoglerne. Dette kan potentielt medføre osteosarkom. Før intravenøs administration af lutetium (¹⁷⁷Lu)-mærkede radioaktive lægemidler anbefales det at tilsætte et kelerende stof såsom DTPA for at danne et kompleks med eventuelt tilstedeværende frit lutetium (¹⁷⁷Lu), hvilket vil medføre hurtig renal udskillelse.

Der skal sikres tilstrækkelig kontrol af den radiokemiske renhed af radiofarmaka, som er gjort klar til brug efter radioaktiv mærkning med Theralugand. Der skal fastsættes grænser for radiokemiske urenheder under hensyntagen til det radiotoksikologiske potentiale af lutetium (¹⁷⁷Lu). Mængden af frit, ikke-bundet lutetium (¹⁷⁷Lu) skal følgelig minimeres.

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**BLYBEHOLDER OG METALDÅSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Theralugand 40 GBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning
lutetium (^{177}Lu)-chlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml opløsning indeholder 40 GBq lutetium (^{177}Lu)-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Fortyndet saltsyre (0,04 mol/l)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning

1 hætteglas

Aktivitet: {Y} GBq/hætteglas

Volumen: {Z} ml

ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ (XXt CET / XXt CEST)}

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til radioaktiv mærkning *in vitro*.

Ikke beregnet til direkte administration til patienter.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Radioaktivt



8. UDLØBSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ (XXt CET / XXt CEST)}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at undgå unødigt eksponering for stråling.

Den radiofarmaceutiske mærkningsopløsning skal opbevares i overensstemmelse med nationale retningslinjer for radioaktive materialer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt radiofarmaceutisk mærkningsopløsning samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

3 ml hætteglas: EU/1/24/1852/001
10 ml hætteglas: EU/1/24/1852/002

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ YDRE EMBALLAGER

AKRYLINDSATS I BLYBEHOLDEREN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutisk mærkningsopløsning
lutetium (^{177}Lu)-chlorid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til radioaktiv mærkning *in vitro*.
Læs indlægssedlen inden brug.
Ikke beregnet til direkte administration til patienter.

3. UDLØBSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ (XXt CET / XXt CEST)}

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Vol: {Z} ml
Act: {Y} GBq/hætteglas
ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ (XXt CET / XXt CEST)}

6. ANDET



Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Tyskland

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS (3 ml, 10 ml)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutisk mærkningsopløsning
lutetium (^{177}Lu)-chlorid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til radioaktiv mærkning *in vitro*.

3. UDLØBSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ (XXt CET / XXt CEST)}

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Vol: {Z} ml
Act: {Y} GBq/hætteglas
ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ (XXt CET / XXt CEST)}

6. ANDET



Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Tyskland

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Theralugand 40 GBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, som er kombineret med Theralugand, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg den nuklearmedicinske læge, der har ansvar for proceduren, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før Theralugand bruges
3. Sådan bruges det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Theralugand
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel er et præparat af typen radiofarmaceutisk mærkningsopløsning. Det indeholder det aktive stof lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid, som afgiver beta-minus-stråling.

Theralugand er ikke beregnet til selvstændig anvendelse, men skal kombineres med andre lægemidler (såkaldte lægemiddel-bærerstoffer), før det kan anvendes. Denne proces, hvor et lægemiddel-bærerstof mærkes med et radioaktivt stof, kaldes radioaktiv mærkning.

Lægemiddel-bærerstoffer anvendes sammen med en bestemt stof, i dette tilfælde lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid, for at opnå et bestemt mål. Det kan være stoffer, som er udformet, så de genkender en bestemt type celler i kroppen. Når et sådant lutetium (¹⁷⁷Lu)-radioaktivt mærket lægemiddel-bærerstof gives til patienten, fører det strålingen til det sted, hvor disse celler er placeret, for at behandle en sygdom eller for at få billeder på en skærm, der bruges til at diagnosticere eller lokalisere en sygdom.

Anvendelse af et ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærket lægemiddel, medfører udsættelse for radioaktivitet. Din egen læge og den nuklearmedicinske læge har vurderet, at den kliniske fordel ved at bruge et ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærket lægemiddel opvejer den risiko, som strålingen forårsager.

For yderligere oplysninger se indlægssedlen for det ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemiddel.

2. Det skal du vide, før Theralugand bruges

Theralugand må ikke bruges

- hvis du er allergisk over for lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Theralugand (angivet i afsnit 6)
- hvis du er gravid eller tror, du måske er gravid.

For yderligere oplysninger se indlægssedlen for det ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Lutetium (^{177}Lu)-chlorid må ikke administreres direkte til patienter. Selvfølgelig forventes hospitalspersonalet at bære sædvanlig strålingsbeskyttelse. Enhver anden person, der er i nær kontakt med den behandlede patient, skal informeres om mulighederne for at reducere deres eksponering som følge af strålingen fra patienten.

Vær særligt forsigtig, når du får ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemidler, hvis du har:

- nyreproblemer eller en hæmatologisk tilstand (problemer med dit blod eller bloddannende væv, såsom knoglemarven). En øget eksponering for stråling er mulig hos patienter med disse tilstande, hvilket fører til en større risiko for visse bivirkninger (se punkt 4. Bivirkninger). Din læge vil opveje de forventede fordele ved lægemidlet mod de mulige risici og kan stoppe behandlingen, hvis der opstår visse bivirkninger.
- nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni); blodplader er vigtige for at kunne standse blødninger
- nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni, lymfopeni eller neutropeni); hvide blodlegemer er vigtige for at kunne beskytte kroppen mod infektioner.

De fleste af disse bivirkninger er lette og forbigående. Et reduceret antal af alle 3 typer af blodlegemer (røde blodlegemer, blodplader og hvide blodlegemer – pancytopeni), er blevet beskrevet hos nogle patienter.

Behandlingen skal stoppes hos patienter med pancytopeni.

Da lutetium (^{177}Lu) indimellem kan påvirke blodlegemerne, vil lægen tage blodprøver, før behandlingen påbegyndes, og regelmæssigt under selve behandlingen. Fortæl det til lægen, hvis du får åndenød, blå mærker, næseblod, blødning fra tandkødet, eller hvis du får feber.

Når lutetium (^{177}Lu)-chlorid anvendes til radioaktiv mærkning af lægemiddel-bærestoffer, kaldet somatostatinanaloger, til at behandle kræftformer kaldet neuroendokrine tumorer, udskilles de radioaktivt mærkede lægemiddel-bærestoffer gennem nyrerne. Derfor vil lægen tage en blodprøve til måling af din nyrefunktion, før behandlingen påbegyndes, og under selve behandlingen.

Behandling med ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemidler kan påvirke den måde, din lever fungerer på. I dette tilfælde kan du opleve nogle af følgende symptomer: gulfarvning af hud og øjne (gulsot), mavesmerter (især i øverste højre side af maven), kvalme, opkastning, træthed, appetitløshed, mørk urin og blødning eller du kan lettere få blå mærker end normalt. Lægen vil tage en blodprøve for at kontrollere din leverfunktion under behandlingen.

Lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemiddel-bærestoffer kan gives direkte ind i en vene gennem en såkaldt kanyler. Der har været rapporteret om lækage af væsken i det omgivende væv (ekstravasation). Informér din læge, hvis du får hævelse eller smerter i armen.

Efter at neuroendokrine tumorer er blevet behandlet med ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemidler, kan du få symptomer, der skyldes frigivelse af hormoner fra tumorcellerne, såkaldt karcinoid krise. Fortæl det til lægen, hvis du føler sig kraftsløs eller svimmel, eller har opblussen (pludselig rødme af huden, normalt i ansigtet eller på halsen) eller får diarré efter en behandling.

Behandling med ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemidler kan forårsage tumorlysesyndrom, en sygdom, der opstår fra en hurtig nedbrydning af tumorceller. Dette kan medføre unormale blodprøveresultater, uregelmæssig hjerterytme, nyresvigt eller krampeanfald inden for en uge efter behandlingsstart. Lægen vil tage blodprøver for at overvåge dig for dette syndrom. Sig det til lægen, hvis du oplever muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring eller åndenød.

Se indlægssedlen for det ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemiddel, vedrørende yderligere advarsler og forsigtighedsregler.

Børn og unge

Kontakt din nuklearmedicinske læge, hvis du er under 18 år.

¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemidler kan anvendes til børn og unge under 18 år. Se indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.

Brug af andre lægemidler sammen med lægemidler, der er radioaktivt mærket med Theralugand

Fortæl altid den nuklearmedicinske læge, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler medicin eller planlægger at tage andre lægemidler, da de kan interferere med proceduren. Det er ukendt, om lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid påvirker andre lægemidler, eller andre lægemidler påvirker lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid, da der ikke er udført særlige studier heraf.

Graviditet og amning

Før du får ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemidler, skal du fortælle det til den nuklearmedicinske læge, hvis du kan tænkes at være gravid, hvis du har sprunget en menstruation over, eller hvis du ammer. Hvis du er i tvivl, er det vigtigt, at du rådfører dig med den nuklearmedicinske læge, som har ansvaret for proceduren.

Hvis du er gravid

Hvis du er gravid, må du ikke få ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemidler.

Hvis du ammer

Du vil blive bedt om at holde op med at amme under behandlingen med ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemidler. Spørg den nuklearmedicinske læge om, hvornår du kan begynde at amme igen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner kan muligvis blive påvirket af det ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemiddel. Læs indlægssedlen for det pågældende lægemiddel omhyggeligt.

3. Sådan bruges det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Theralugand

Der er strenge lovbestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemidler vil kun anvendes i særlige, kontrollerede lokaler. Dette lægemiddel må kun håndteres og gives til dig af personale, der er oplært i og kvalificeret til at anvende det på sikker måde. Disse personer vil drage særlig omsorg for, at lægemidlet anvendes sikkert, og vil holde dig orienteret om, hvad de foretager sig.

Den nuklearmedicinske læge, der overvåger proceduren, vil fastsætte den dosis af det ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemiddel, som du skal have. Du vil få den mindste dosis, der er nødvendig for at opnå et tilfredsstillende resultat, afhængigt af det ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemiddel, du vil få, og hvad det skal anvendes til.

Indgivelse af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Theralugand, samt forløbet af proceduren

Theralugand må kun anvendes i kombination med et andet lægemiddel (lægemiddel-bærestof), der er særligt udviklet til og godkendt med henblik på kombination (radioaktiv mærkning) med lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid. Den måde, du får det på, afhænger af arten af lægemiddel-bærerstoffet. Læs indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.

Procedurens varighed

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, hvor længe proceduren normalt varer.

Efter indgivelse af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Theralugand

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, om du skal tage særlige forholdsregler efter at have fået det ¹⁷⁷Lu-radioaktivt mærkede lægemiddel. Spørg den nuklearmedicinske læge, hvis der er mere, du vil vide.

Hvis du har fået for meget af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Theralugand
Det ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemiddel, håndteres af en nuklearmedicinsk læge under strengt kontrollerede forhold. Der er derfor kun meget lille risiko for overdosering. I tilfælde af en overdosering vil du imidlertid få passende behandling efter behov.

Spørg den nuklearmedicinske læge med ansvar for proceduren, hvis der er mere, du vil vide om det ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemiddel.

4. Bivirkninger

Det ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

Hvis du oplever nogen af følgende alvorlige bivirkninger, **skal du straks fortælle det til din læge.**

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- Nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni)
- Nedsat antal lymfocytter, en anden type hvide blodlegemer (lymfopeni)
- Nedsat antal blodplader (trombocytopeni)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- En kræftform, hvor knoglemarven ikke danner nok sunde blodlegemer eller blodplader (myelodysplastisk syndrom)
- Nedsat antal neutrofiler, en type hvide blodlegemer (neutropeni)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- En hurtigt voksende kræftform, hvor der er for mange myeloblaster (en type umodne hvide blodlegemer) i knoglemarven og blodet (akut myeloid leukæmi)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Karcinoid krise
En karcinoid krise er en kombination af symptomer forårsaget af frigivelse af serotonin og andre stoffer fra karcinoide tumorer. Symptomerne kan omfatte ansigtsrødme, flade angiomer (små ansamlinger af udvidede blodkar) i huden, diarré, åndedrætsbesvær, hurtig puls og pludselige blodtryksfald, der forårsager svimmelhed og ørhed.
- Tumorlysesyndrom
Tumorlysesyndrom er en tilstand, hvor tumorcellerne nedbrydes og frigiver deres indhold i blodbanen, hvilket kan skade organer som hjerte, nyrer og lever. Symptomerne kan omfatte kvalme, opkastning, svaghed, træthed, muskelkramper, krampeanfald eller ændringer i urinproduktionen.
- Et nedsat antal røde blodlegemer, blodplader og hvide blodlegemer (pancytopeni)

Knoglemarvskræft (myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi) er blevet rapporteret hos patienter flere år efter behandling med lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemiddel-bærestoffer af neuroendokrine tumorer.

Andre bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Kvalme
- Opkastning
- Let midlertidigt hårtab (alopeci)
Alopeci er blevet rapporteret blandt patienter, der fik lutetium (^{177}Lu)-baseret behandling med peptidreceptor-radionuklid for neuroendokrine tumorer (tumorer, der dannes fra celler, der frigiver hormoner i blodet som reaktion på et signal fra nervesystemet).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Mundtørhed (rapporteret blandt patienter med prostatakræft, der fik behandling med lutetium (^{177}Lu) og har været midlertidig)

Efter et ^{177}Lu -radioaktivt mærket lægemiddel gives, vil det afgive en vis mængde ioniserende stråling (radioaktivitet), hvilket betyder, at der er en risiko for kræft og udvikling af arvelige defekter. I alle tilfælde vil risikoen ved strålingen opvejes af fordelene ved at få det radioaktivt mærkede lægemiddel.

Se indlægssedlen for det ^{177}Lu -radioaktivt mærkede lægemiddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med den nuklearmedicinske læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du skal ikke selv opbevare dette lægemiddel. Opbevaring sker på specialistens ansvar i særlige lokaler. Radioaktive lægemidler skal opbevares i henhold til nationale retningslinjer for radioaktive materialer.

Nedenstående oplysninger er kun til speciallægen:

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Theralugand efter den udløbsdato og det klokkeslæt, som står på etiketten efter EXP. Opbevares i den originale emballage, der skærmer mod stråling.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Theralugand indeholder:

- Aktivt stof: lutetium (^{177}Lu)-chlorid.
1 ml steril opløsning indeholder 40 GBq lutetium (^{177}Lu)-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART), svarende til maksimalt 10 µg lutetium (^{177}Lu) (som chlorid).
(GBq: Gigabecquerel er måleenheden for radioaktivitet).
- Øvrigt indholdsstof: fortyndet saltsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Theralugand er en radiofarmaceutisk mærkningsopløsning. Det fremtræder som en klar, farveløs opløsning i et farveløst hætteglas (type I) på 3 ml eller 10 ml med henholdsvis V-formet og flad bund, med brombutylgummiprop og lukket med aluminiumskrympkapsel.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas, der er anbragt i en blybeholder med akrylindsats til afskærmning og pakket i en metaldåse og en ydre æske.

Hvert hætteglas indeholder en opløsning med et volumen mellem 0,1 og 5 ml, svarende til en aktivitet fra 4 til 200 GBq (ved ART). Voluminet afhænger af, hvor stor en mængde lægemiddel, kombineret med Theralugand, der er nødvendig til administration for den nuklearmedicinske læge.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Tyskland

Fremstiller

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret i

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det fuldstændige produktresumé for Theralugand er vedlagt som et separat dokument i pakningen for at give sundhedspersoner yderligere videnskabelig og praktisk information om administrationen og anvendelsen af dette radioaktive lægemiddel.

Der henvises til produktresuméet.