

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EndolucinBeta 40 GBq/ml prekurzor radiofarmaka, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

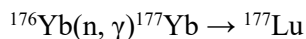
Jeden ml roztoku obsahuje lutetii (^{177}Lu) chloridum 40 GBq při referenčním čase aktivity (*activity reference time*, ART), což odpovídá lutetium (^{177}Lu) 10 mikrogramů (ve formě chloridu). ART je 12:00 (poledne) plánovaného dne radioaktivního značení, jak je uvedeno zákazníkem, a může být v rozmezí od 0 do 7 dnů ode dne výroby.

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje aktivitu v rozmezí od 3 do 80 GBq, což odpovídá 0,73–19 mikrogramům lutecia (^{177}Lu) při ART. Objem je 0,075–2 ml.

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje aktivitu v rozmezí od 8 do 150 GBq, což odpovídá 1,9–36 mikrogramům lutecia (^{177}Lu) při ART. Objem je 0,2–3,75 ml.

Teoretická specifická aktivita je 4110 GBq/mg lutecia (^{177}Lu). Specifická aktivita léčivého přípravku při ART je uvedena na štítku a je vždy vyšší než 3000 GBq/mg.

Není přidán žádný nosič (n.c.a.). Chlorid lutecitý (^{177}Lu) vzniká ozářením vysoce obohaceného (> 99 %) ytterbia (^{176}Yb) v neutronových zdrojích s tokem termálních neutronů v rozmezí od 10^{13} do $10^{16} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. Během ozařování probíhá tato nukleární reakce:



Vytvořené ytterbium (^{177}Yb) s poločasem přeměny 1,9 h se rozpadá na lutecium (^{177}Lu). Během chromatografického procesu se nahromaděné lutecium (^{177}Lu) chemicky odděluje od původního cílového materiálu.

Lutecium (^{177}Lu) vyzařuje jak částice beta se střední energií, tak zobrazitelné gama fotony a vykazuje poločas přeměny 6,647 dne. Primární emise záření lutecia (^{177}Lu) jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Nejdůležitější údaje o emisi záření lutecia (^{177}Lu)

Záření	Energie (keV)*	Podíl (%)
Beta (β^-)	47,66	11,61
Beta (β^-)	111,69	9,0
Beta (β^-)	149,35	79,4
Gama	112,9498	6,17
Gama	208,3662	10,36

* Průměrné energie jsou uvedeny pro beta částice.

Lutecium (^{177}Lu) se rozkládá emisí beta záření na stabilní hafnium (^{177}Hf).

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 EndolucinBeta 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 EndolucinBeta smějí používat pouze specialisté se zkušenostmi s radioaktivním značením *in vitro*.

Dávkování

Množství přípravku EndolucinBeta 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 EndolucinBeta je určen pro *in vitro* radioaktivní značení léčivých přípravků, které se pak podávají schválenou cestou.

Přípravek EndolucinBeta 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 EndolucinBeta 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 EndolucinBeta 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 somatostatinu označené radioaktivním izotopem jsou vylučovány ledvinami. Po radioterapii neuroendokrinních nádorů pomocí peptidových receptorů označených jinými radioizotopy byl hlášen výskyt radiační nefropatie. Funkce ledvin včetně glomerulární filtrace (GFR) je třeba zkontrolovat na počátku a v průběhu léčby a případně zajistit jejich ochranu podle klinických směrnic pro radioaktivně značený léčivý přípravek.

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 somatostatinu, intravenózní podávání tekutin, kortikoidy a korekci elektrolytové dysbalance u pacientů s průjmem 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 EndolucinBeta (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 radiofarmaky značenými přípravkem EndolucinBeta 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 nevhodnější radiofarmakum. Pokud je podání radiofarmaka považováno za nutné, je třeba kojení přerušit a odstříkané mléko zlikvidovat.

Fertilita

Podle informací uvedených v literatuře a při konzervativním přístupu (maximální dávka podaná pacientovi 10 GBq, průměrný výtěžek při označování a žádná další opatření) lze dospět k závěru, že léčivé přípravky značené ^{177}Lu nevedou k reprodukční toxicitě, 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

Nežádoucí účinky po podání léčivých přípravků radioaktivně značených luteciem (^{177}Lu) pomocí přípravku EndolucinBeta 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.

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).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Velmi časté: anémie, trombocytopenie, leukopenie a lymfopenie

Časté: Neutropenie

Není známo: Pancytopenie

Endokrinní poruchy:

Není známo: karcinoidní krize

Poruchy metabolismu a výživy:

Není známo: syndrom nádorového rozpadu

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: nauzea, zvracení

Není známo: Sucho v ústech

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy):

Časté: refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií (myelodysplastický syndrom) (viz bod 4.4)

Méně časté: akutní myeloidní leukémie (viz bod 4.4)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi časté: alopecie

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně: U pacientů po radioterapii neuroendokrinních nádorů pomocí peptidového receptoru označeného luteciem (^{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 EndolucinBeta vede ke zvýšené toxicitě vůči kostní dřeni a poškození hematopoetických kmenových buněk. Proto je v případě neúmyslného podání přípravku EndolucinBeta 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 EndolucinBeta 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 luteciem (^{177}Lu) rychle vyloučeny ledvinami.

1 g 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 nevylučuje 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 EndolucinBeta, závisí 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 EndolucinBeta 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 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 EndolucinBeta, závisí na povaze léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen.

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

Po intravenózním podání chloridu lutecitého (^{177}Lu) u samců a samic potkana dochází k jeho rychlému odstranění z krve: 5 minut po injekci je v krvi detekováno pouze 1,52 % injekčně podané aktivity (% ID) (což odpovídá 0,08 % ID/g) a hodinu po aplikaci dávky nepřetrvává žádná aktivita nad hodnotu pozadí. Chlorid lutecitý (^{177}Lu) je distribuován především do jater, sleziny a kostí. Za hodinu dosahuje množství v játrech 9,56 % injekčně podané aktivity na gram (% ID/g) a ve slezině 5,26 % ID/g. V kostech se obsah zvyšuje z 0,01 % ID/g po 5 minutách na 0,23 % ID/g po 12 hodinách. Po dobu dalších 28 dnů lze pozorovat další vychytávání ^{177}Lu v kostech, které je částečně kompenzováno radioaktivním rozpadem. Vezmeme-li v úvahu poločas radioaktivní přeměny ^{177}Lu (6,647 dne), činí zbývající radioaktivita v kostech po 28 dnech pouze asi 0,06 % ID/g. Eliminace stolicí a močí je pomalá. V důsledku jak vylučování, tak radioaktivního rozpadu je celková radioaktivita přetrvávající v těle po 28 dnech přibližně 1,8 % injekčně podané dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické vlastnosti léčivých přípravků značených luteciem (^{177}Lu), které jsou před podáním připraveny radioaktivním značením přípravkem EndolucinBeta, závisí 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 (¹⁷⁷Lu) obsahuje 2,4 µg lutecia, což odpovídá dávce u lidí ve výši 0,034 µg/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 EndolucinBeta (¹⁷⁷Lu) vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Roztok kyseliny chlorovodíkové 0,04 mol/l

6.2 Inkompatibility

Radioaktivní značení léčivých přípravků, jako jsou monoklonální protilátky, peptidy, vitaminy nebo jiné látky, chloridem lutecitým (¹⁷⁷Lu) 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. nekovové) 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 9 dnů od data výroby.

Pokud způsob odběru z injekční lahvičky nebo jakékoliv zasunutí do injekční lahvičky nevylučuje 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

2 ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu I se dnem ve tvaru písmene V nebo 10 ml injekční lahvička z bezbarvého skla typu I s plochým dnem, s bromobutylovou zátkou, uzavřená hliníkovým krytem.

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

Velikost balení: 1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek EndolucinBeta 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 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

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

2 ml injekční lahvička: EU/1/16/1105/001
10 ml injekční lahvička: EU/1/16/1105/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. DOZIMETRIE

Dávka záření, kterou přijmou různé orgány po intravenózním podání léčivého přípravku značeného luteciem (^{177}Lu), závisí 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 dozimetrická tabulka 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 EndolucinBeta.

Dozimetrické odhady vycházejí ze studie biologické distribuce u potkanů, která byla provedena podle brožury MIRD č. 16, přičemž výpočty byly uskutečněny pomocí softwarového balíčku OLINDA 1.1. Časové intervaly měření byly 5 minut, 1 hodina, 12 hodin, 2 dny, 7 dní a 28 dní.

Tabulka 2: Odhadované dávky záření absorbované orgány a účinné dávky (mSv/MBq) po neúmyslném intravenózním podání $^{177}\text{LuCl}_3$ u lidí podle různých věkových skupin na základě údajů shromážděných u potkanů (n = 24)

Orgán	Absorbovaná dávka na jednotku podané radioaktivity (mSv/MBq)				
	Dospělí (73,7 kg)	15letí (56,8 kg)	10letí (33,2 kg)	5letí (19,8 kg)	1roční (9,7 kg)
Nadledvinky	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Mozek	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Prsa	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Stěna žlučníku	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Stěna spodní části tlustého střeva	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Tenké střevo	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Stěna žaludku	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Stěna horní části tlustého střeva	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Srdeční stěna	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Ledviny	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Játra	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Plíce	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Svalovina	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Vaječníky	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Slinivka břišní	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Červená kostní dřeň	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Osteogenní buňky	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Kůže	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Slezina	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Varlata	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Brzlík	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Štítná žláza	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Stěna močového měchýře	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435

Děloha	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Zbytek těla	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Účinná dávka (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

Účinná dávka pro dospělého člověka s hmotností 73,7 kg v důsledku aktivity 1 GBq zapříčiněné neúmyslně podanou intravenózní injekcí by dosahovala 534 mSv.

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 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 EndolucinBeta. 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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
Garching b. Muenchen
Bayern, 85748
Německo

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci 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

KOVOVÁ PLECHOVKA A VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EndolucinBeta 40 GBq/ml prekurzor radiofarmaka, roztok
Lutetii (^{177}Lu) chloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje lutetii (^{177}Lu) chloridum 40 GBq při referenčním čase aktivity (*activity reference time*, ART).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: roztok kyseliny chlorovodíkové 0,04 mol/l

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prekurzor radiofarmaka, roztok.

OBJEM: ...ml

AKTIVITA: ...GBq / injekční lahvička Referenční čas aktivity (ART): {DD/MM/RRRR}
při ART 12:00 SEČ}

Specifická ...GBq/mg při ART
aktivita:

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro podání po radioaktivním označení *in vitro*.

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.
Uchovávání musí být 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

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

2ml injekční lahvička: EU/1/16/1105/001
10ml injekční lahvička: EU/1/16/1105/002

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

EndolucinBeta 40 GBq/ml prekurzor radiofarmaka, roztok
Lutetii (¹⁷⁷Lu) chloridum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje lutetii (¹⁷⁷Lu) chloridum 40 GBq při referenčním čase aktivity (*activity reference time*, ART).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocná látka: roztok kyseliny chlorovodíkové 0,04 mol/l

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prekurzor radiofarmaka, roztok.

OBJEM: ...ml
AKTIVITA: ...GBq / injekční lahvička Referenční čas aktivity (ART): {DD/MM/RRRR}
při ART 12:00 SEČ
Specifická ...GBq/mg při ART
aktivita:

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pro podání po radioaktivním označení *in vitro*.

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.
Uchovávání musí být 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

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

2ml injekční lahvička: EU/1/16/1105/001
10ml injekční lahvička: EU/1/16/1105/002

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 (2 ml, 10 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

EndolucinBeta 40 GBq/ml
Lutetii (¹⁷⁷Lu) chloridum

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: ...GBq / injekční lahvička Referenční čas aktivity (ART):
{DD/MM/RRRR 12:00 SEČ}

6. JINÉ



ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching
Německo

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

EndolucinBeta 40 GBq/ml prekurzor radiofarmaka, roztok lutetii (¹⁷⁷Lu) chloridum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude podán léčivý přípravek kombinovaný s přípravkem EndolucinBeta, 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 se specializací na nukleární medicínu, který bude na výkon dohlížet.
- 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. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek EndolucinBeta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem EndolucinBeta používat
3. Jak se léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem EndolucinBeta používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek EndolucinBeta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek EndolucinBeta a k čemu se používá

Přípravek EndolucinBeta není léčivý přípravek a není určen k samostatnému použití. Musí se používat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky (nosiči).

Přípravek EndolucinBeta je typem přípravku zvaným prekurzor radiofarmaka. Obsahuje léčivou látku chlorid lutecitý (¹⁷⁷Lu), který vydává beta záření, což zprostředkovává lokalizovaný radiační účinek. Toto záření se používá k léčbě některých onemocnění.

Přípravek EndolucinBeta se před podáním musí zkombinovat s léčivým přípravkem sloužícím jako nosič v procesu zvaném radioaktivní značení. Přípravek sloužící jako nosič poté dopraví přípravek EndolucinBeta do místa onemocnění v těle.

Tyto léčivé přípravky sloužící jako nosiče byly speciálně vyvinuty pro použití spolu s chloridem lutecitým (¹⁷⁷Lu). Může se jednat o látky, které byly vyvinuty tak, aby rozpoznaly určitý druh buněk v těle.

Použití léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem EndolucinBeta zahrnuje expozici radioaktivitě. Váš lékař a specialista na nukleární medicínu 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 EndolucinBeta.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem EndolucinBeta používat

Léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem EndolucinBeta se nesmí používat

- 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 EndolucinBeta.

Upozornění a opatření

Přípravek EndolucinBeta není určen k přímému podání pacientům.

Věnujte zvláštní pozornost léčivému přípravku, který je radioaktivně značen přípravkem EndolucinBeta:

- pokud trpíte poruchou funkce ledvin nebo onemocněním kostní dřeně.

Radiační léčba s luteciem (^{177}Lu) navázaným na nosič 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), který si vyžádal zastavení léčby.

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.

Během radioterapie neuroendokrinních nádorů pomocí peptidových receptorů jsou radioaktivní analogy somatostatinu vylučovány ledvinami. Lékař vám proto bude před zahájením léčby a během ní provádět krevní testy k posouzení ledvinové funkce.

Léčba luteciem (^{177}Lu) může způsobit poruchy jaterních funkcí. Váš lékař bude během léčby provádět krevní testy k posouzení 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 u pacientů 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 způsobeného 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 EndolucinBeta.

Upozornění a opatření

Přípravek EndolucinBeta není určen k přímému podání pacientům.

Věnujte zvláštní pozornost léčivému přípravku, který je radioaktivně značen přípravkem EndolucinBeta:

- pokud trpíte poruchou funkce ledvin nebo onemocněním kostní dřeně.

Další upozornění a opatření jsou uvedena v příbalové informaci léčivého přípravku, který má být radioaktivně označen přípravkem EndolucinBeta.

Děti a dospívající

Přípravek EndolucinBeta není určen k přímému použití u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a léčivé přípravky radioaktivně značené přípravkem EndolucinBeta

Informujte svého lékaře se specializací na nukleární medicínu 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 se specializací na nukleární medicínu před podáním léčivých přípravků radioaktivně značených přípravkem EndolucinBeta.

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

Jestliže jste těhotná

Léčivé přípravky radioaktivně značené přípravkem EndolucinBeta se nesmí podávat, jestliže jste těhotná.

Jestliže kojíte

Budete požádána, abyste přerušila kojení.

Zeptejte se svého lékaře se specializací na nukleární medicínu, 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 EndolucinBeta. Přečtěte si prosím pozorně příbalovou informaci tohoto léčivého přípravku.

3. Jak se léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem EndolucinBeta používá

Existují přísné zákony týkající se použití radiofarmak, manipulace s nimi a jejich likvidace. Léčivé přípravky radioaktivně značené přípravkem EndolucinBeta se budou používat pouze ve speciálních kontrolovaných oblastech. S tímto přípravkem 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 přípravku a budou Vás informovat o své činnosti.

Lékař se specializací na nukleární medicínu dohlížející na výkon rozhodne, jaké množství léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem EndolucinBeta 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 EndolucinBeta užívat, a jeho zamýšleném použití.

Podání léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem EndolucinBeta a provedení výkonu Přípravek EndolucinBeta 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 se specializací na nukleární medicínu Vás bude informovat o obvyklé délce trvání výkonu.

Po podání léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem EndolucinBeta

Lékař se specializací na nukleární medicínu Vás bude informovat, zda u Vás budou nutná zvláštní opatření po podání léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem EndolucinBeta. Máte-li jakékoli další otázky, obraťte se na svého lékaře se specializací na nukleární medicínu.

Jestliže Vám bylo podáno více léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem EndolucinBeta, než mělo

Jelikož s léčivým přípravkem radioaktivně značeným přípravkem EndolucinBeta zachází lékař se specializací na nukleární medicínu za přísně kontrolovaných podmínek, existuje pouze velmi malá pravděpodobnost možného předávkování. V případě předávkování nebo neúmyslného podání neoznačeného přípravku intravenózní injekcí Vám však bude podána příslušná léčba, která odstraní radionuklid z Vašeho těla.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem EndolucinBeta, zeptejte se svého lékaře se specializací na nukleární medicínu, který na výkon dohlíží.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i léčivý přípravek radioaktivně značený přípravkem EndolucinBeta 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
- 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 peptidového receptoru s luteciem- (^{177}Lu) .

Po podání léčivého přípravku radioaktivně značeného přípravkem EndolucinBeta dodá tento přípravek určité množství ionizující záření (radioaktivity), která může zvýšit určité 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 EndolucinBeta 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 EndolucinBeta se nesmí používat po uplynutí data a času použitelnosti uvedených na štítku za EXP. Přípravek EndolucinBeta bude uchováván v původním obalu, který zabezpečuje ochranu před zářením.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek EndolucinBeta obsahuje

- Léčivou látkou je lutetii (^{177}Lu) chloridum.
Jeden ml sterilního roztoku obsahuje lutetii (^{177}Lu) chloridum 40 GBq při referenčním čase aktivity (což odpovídá 10 mikrogramům lutetii (^{177}Lu) ve formě lutetii (^{177}Lu) chloridum). (GBq: GigaBecquerel je jednotka radioaktivity.)
- Další složkou je roztok kyseliny chlorovodíkové 0,04 mol/l.

Jak přípravek EndolucinBeta vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek EndolucinBeta je prekurzor radiofarmaka, roztok. Je k dispozici ve formě čirého, bezbarvého roztoku ve 2 ml injekční lahvičce z bezbarvého skla typu I se dnem ve tvaru písmene V nebo 10 ml injekční lahvičce z bezbarvého skla typu I s plochým dnem, s bromobutylovou zátkou uzavřené hliníkovým krytem.

Jedno balení obsahuje jednu injekční lahvičku umístěnou v oloveném obalu, který slouží jako ochranný kryt, a zabalenou v kovové plechovce a krabičce.

Objem jedné injekční lahvičky se pohybuje v rozmezí od 0,075–3,75 ml roztoku (což odpovídá 3–150 GBq při referenčním čase aktivity). Objem závisí na množství léčivého přípravku kombinovaného s přípravkem EndolucinBeta, který má být podán lékařem se specializací na nukleární medicínu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Německo

Tel.: + 49-89-289 139-08
info@itm.ag

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}

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 EndolucinBeta 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.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) chloridu lutecitého (^{177}Lu) dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje z literatury o extravazaci a stávající varování před ní v souhrnu údajů o přípravku, jakož i po zvážení rizika radiační nefropatie a vhodných metod k detekci onemocnění ledvin v literatuře a spontánních hlášeních, dospěl výbor PRAC k závěru, že je třeba odpovídajícím způsobem upravit informace o přípravku pro přípravky obsahující lutecium (^{177}Lu) chlorid.

S ohledem na dostupné údaje o výskytu pancytopenie a neutropenie z literatury, studií a spontánních hlášení, přičemž v některých případech úzce odpovídala časová souvislost a pravděpodobný mechanismus účinku, výbor PRAC považuje příčinnou souvislost s lutecium (^{177}Lu) chloridem za prokázanou a dospěl k závěru, že je třeba odpovídajícím způsobem upravit informace o přípravku pro přípravky obsahující lutecium (^{177}Lu) chlorid.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se chloridu lutecitého (^{177}Lu) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících chlorid lutecitý (^{177}Lu) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.