

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmacinis pirmtakas (tirpalas)

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename tirpalo mililitre yra liutecio (^{177}Lu) chlorido, kurio aktyvumas aktyvumo referenciniu laiku (ARL) yra 40 GBq; tai atitinka 10 mikrogramų liutecio (^{177}Lu) (liutecio chlorido pavidalu).

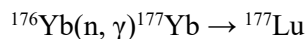
ARL – tai 12 val. (vidurdienis) kliento nurodytą numatytą radioaktyvaus žymėjimo dieną ir tai gali būti 0–7-a diena nuo pagaminimo dienos.

Kiekviename 2 ml flakone yra preparato, kurio aktyvumas aktyvumo referenciniu laiku svyruoja nuo 3 iki 80 GBq; tai atitinka 0,73–19 mikrogramų liutecio (^{177}Lu). Tūris – 0,075–2 ml.

Kiekviename 10 ml flakone yra preparato, kurio aktyvumas aktyvumo referenciniu laiku svyruoja nuo 8 iki 150 GBq; tai atitinka 1,9–36 mikrogramus liutecio (^{177}Lu). Tūris – 0,2–3,75 ml.

Teorinis specifinis aktyvumas – 4 110 GBq/mg liutecio (^{177}Lu). Specifinis vaistinio preparato aktyvumas ARL nurodytas etiketėje ir visada yra didesnis nei 3 000 GBq/mg.

Benešiklės formos (angl. *Non-carrier added*, n.c.a.) liutecio (^{177}Lu) chloridas gaminamas apšvitinant labai praturtintą (> 99 %) iterbį (^{176}Yb) neutronų šaltiniuose, naudojant terminių neutronų pluošto srautą nuo 10^{13} iki 10^{16} $\text{cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. Švitinant vyksta tokia branduolinė reakcija:



Pagamintas iterbis (^{177}Yb), kurio pusėjimo trukmė –1,9 val., skyla į liutecį (^{177}Lu). Chromatografijos procese susikaupęs liutecis (^{177}Lu) cheminiu būdu atskiriamas nuo originalios tikslinės medžiagos. Liutecis (^{177}Lu) spinduliuoja tiek vidutinės energijos beta daleles, tiek vaizdą kuriančius gama fotonus, jo pusėjimo trukmė yra 6,647 paros. Pirminės liutecio (^{177}Lu) spinduliuotės duomenys pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Pagrindinės liutecio (^{177}Lu) spinduliuotės duomenys

Spinduliuotė	Energija (keV)*	Paplitimas (%)
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

* Nurodyti beta dalelių vidutinės energijos duomenys.

Liutecis (^{177}Lu) skyla spinduliuodamas beta spindulius į stabilų hafniją (^{177}Hf).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Radiofarmacinis pirmtakas (tirpalas).
Skaidrus bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EndolucinBeta yra radiofarmacinis pirmtakas ir jis nėra skirtas tiesiogiai vartoti pacientams. Šis preparatas skirtas tik radioaktyviam molekulių nešiklių žymėjimui; šios molekulės buvo specialiai sukurtos ir įregistruotos radioaktyviam žymėjimui liutecio (^{177}Lu) chloridu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

EndolucinBeta gali naudoti tik radioaktyvaus žymėjimo *in vitro* patirties turintys specialistai.

Dozavimas

Radioaktyviam žymėjimui reikalingas EndolucinBeta kiekis ir liuteciu (^{177}Lu) pažymėto vaistinio preparato, kuris vėliau bus suleistas pacientui, kiekis priklausys nuo radioaktyviai žymimo vaistinio preparato ir numatytos jo paskirties. Informaciją rasite konkretaus vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

Vaikų populiacija

Daugiau informacijos, susijusios su liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų naudojimo vaikų populiacijoje, rasite vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

Vartojimo metodas

EndolucinBeta skirtas vaistinių preparatų, kurie paskui naudojami tam tikru patvirtintu vartojimo būdu, radioaktyviam žymėjimui *in vitro*.

EndolucinBeta negalima tiesiogiai vartoti pacientams.

Vaistinio preparato paruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nustatytas arba įtariamasis nėštumas arba kai nėštumo galimybė neatmesta (žr. 4.6 skyrių).

Informaciją apie konkrečių liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų, kurie ruošiami juos radioaktyviai pažymint EndolucinBeta, vartojimo kontraindikacijas rasite konkretaus vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Naudos ir (arba) rizikos konkrečiam pacientui pagrindimas

Kiekvieno paciento atveju jonizuojančiosios spinduliuotės naudojimas turi būti pagrįstas tikėtina nauda. Kiekvienu atveju naudojamo vaistinio preparato aktyvumas turi būti toks, kad pacientui tenkanti spinduliuotės dozė būtų kuo mažesnė, kiek tai yra pagrįstai įmanoma siekiant numatyto

terapinio poveikio.

EndolucinBeta negalima tiesiogiai vartoti pacientams; jis turi būti naudojamas radioaktyviam molekulių nešiklių, pvz., monokloninių antikūnų, peptidų, vitaminų ar kitų substratų, žymėjimui.

Sutrikusi inkstų funkcija ir hematologiniai sutrikimai

Gydant šiuos pacientus, būtina atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį, nes jiems gali tekti didesnė apšvita. Rekomenduojama atlikti individualius konkrečių organų, kurie gali būti ir ne tiksliniai terapijos organai, spinduliuotės dozimetrijos vertinimus.

Mielodisplazinis sindromas ir ūminė mieloidinė leukemija

Po peptidų receptorių radionuklidų terapijos naudojant liutecij (^{177}Lu), skirtos neuroendokriniams navikams, nustatyta mielodisplazinio sindromo (MDS) ir ūminės mieloidinės leukemijos (ŪML) atvejų (žr. 4.8 skyrių). Į tai reikia atsižvelgti vertinant naudos ir rizikos santykį, ypač galimos rizikos veiksnių turintiems pacientams – pavyzdžiui, tiems, kurie prieš tai buvo gydomi chemoterapiniais vaistais (tokiais kaip alkilinantys vaistiniai preparatai).

Mielosupresija

Radioligandų terapijos naudojant liutecij (^{177}Lu) metu gali pasireikšti anemija, trombocitopenija, leukopenija, limfopenija ir rečiau pasitaikanti neutropenija. Dauguma atvejų būna lengvi ir praeinantys, bet kai kuriais atvejais pacientams prireikė kraujo ir trombocitų transfuzijų. Tam tikriems pacientams gali būti paveikta daugiau kaip viena ląstelių eilė, ir buvo aprašyta pancitopenija, dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą. Pradedant gydymą reikia nustatyti kraujo ląstelių skaičių ir, vadovaujantis klinikinėmis gairėmis, reguliariai kontroliuoti jį gydymo metu.

Inkstų apšvita

Radioaktyviai pažymėti somatostatino analogai šalinami per inkstus. Gauta pranešimų apie radiacinę nefropatiją, išsivysčiusią po peptidų receptorių radionuklidų terapijos, skirtos neuroendokriniams navikams, naudojant kitus radioaktyviuosius izotopus. Inkstų funkciją įskaitant glomerulų filtracijos greitį (GFG), vadovaujantis radioaktyviai pažymėto vaistinio preparato klinikinėmis gairėmis, reikia įvertinti pradedant gydymą ir jo metu bei apsvarstyti inkstų apsaugos priemones.

Toksinis poveikis kepenims

Pranešimų apie toksinio poveikio kepenims atvejus pacientams, turintiems metastazių kepenyse, kuriems taikoma peptidų receptorių radionuklidų terapija liuteciu (^{177}Lu) gydant neuroendokrinius navikus, gauta poregistraciniu laikotarpiu ir jie aprašyti literatūroje. Gydymo metu reikia reguliariai stebėti kepenų funkciją. Paveiktiems pacientams gali reikėti sumažinti dozę.

Hormonų išskyrimo sindromas

Gauta pranešimų apie karcinoidinę krizę ir kitus sindromus, susijusius su hormonų išskyrimu iš funkcionuojančių neuroendokrinių navikų po peptidų receptorių radionuklidų terapijos naudojant liutecij (^{177}Lu); šie sutrikimai gali būti susiję su naviko ląstelių švitinimu. Simptomai, apie kuriuos pranešta, buvo kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą bei viduriavimas, susijęs su hipotenzija. Tam tikrais atvejais reikia apsvarstyti galimybę stebėti pacientus per naktį ligoninėje (pvz., pacientus, kurių simptomai prastai kontroliuojami farmakologiškai). Hormonų krizių atvejais galima taikyti šį gydymą: skirti dideles intraveninių somatostatino analogų dozes, skirti intraveninių skysčių ir kortikosteroidų bei koreguoti elektrolitų pusiausvyros sutrikimus viduriuojantiems ir (arba) vemiantiems pacientams.

Navikų lizės sindromas

Gauta pranešimų apie navikų lizės sindromą, pasireiškusį po liutecio (^{177}Lu) radioaktyviųjų ligandų

terapijos. Pacientams, anksčiau sirgusiems inkstų nepakankamumu ir turintiems didelę navikų masę, gali kilti didesnė rizika ir juos gydyti reikia atsargiau. Atliekant pradinį vertinimą ir gydymo metu reikia įvertinti inkstų funkciją ir elektrolitų pusiausvyrą.

Ekstravazacija

Po registracijos pranešta apie liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų ligandų ekstravazacijos atvejus. Įvykus ekstravazacijai, vaistinio preparato infuziją reikia iš karto nutraukti ir skubiai informuoti apie tai branduolinės medicinos gydytoją ir su radiofarmaciniais preparatais dirbantį vaistininką. Gydyti reikia vadovaujantis vietiniais protokolais.

Apsauga nuo spinduliuotės

Remiantis taškinio šaltinio aproksimacija, vidutinė spinduliuotės dozė, tenkanti asmeniui, esančiam 1 metro atstumu nuo paciento, kuriam prieš 20 valandų suleista 7,3 GBq EndolucinBeta pažymėto radiofarmacinio preparato dozė (liekamasis radioaktyvumas – 1,5 GBq), kūno centro, kai pilvo spindulys siekia 15 cm, yra 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Padvigubinus atstumą nuo paciento iki 2 metrų, apšvitos dozė sumažėja 4 kartus iki 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Tokią pat dozę suleidus pacientui, kurio pilvo spindulys yra 25 cm, 1 metro atstumu nuo jo esančiam asmeniui tenka 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Bendrai priimtina slenkstinė riba, kurios neviršijus radiofarmaciniu preparatu gydytas pacientas gali būti išrašytas iš ligoninės, yra 20 $\mu\text{Sv/hr}$. Daugumoje šalių nustatyta apšvitos riba ligoninės darbuotojams yra tokia pati kaip plačiam visuomenei, t. y. 1 mSv per metus. Jeigu 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ dozę vertintume kaip vidurkį, ligoninių darbuotojai galėtų maždaug 300 valandų per metus dirbti šalia EndolucinBeta pažymėtais radiofarmaciniais preparatais gydytų pacientų, nedėvėdami apsaugos nuo spinduliuotės priemonių. Be abejo, branduolinės medicinos srityje dirbantys žmonės turėtų dėvėti standartines apsaugos nuo spinduliuotės priemones.

Visi kiti šalia radiofarmaciniu preparatu gydyto paciento būnantys asmenys turi būti informuoti apie galimybę sumažinti sau tenkančią apšvitą dėl iš paciento sklindančios spinduliuotės.

Specialūs įspėjimai

Informaciją, susijusią su specialiais įspėjimais ir ypatingomis atsargumo priemonėmis naudojant liuteciu (^{177}Lu) pažymėtus vaistinius preparatus, taip pat žiūrėkite vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

Kitos atsargumo priemonės, kurių turi laikytis paciento giminaičiai, pacientą slaugantys asmenys ir ligoninių darbuotojai, nurodytos 6.6 skyriuje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Liutecio (^{177}Lu) chlorido sąveikos su kitais vaistiniaisiais preparatais tyrimų neatlikta.

Informaciją apie sąveiką, susijusią su liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų vartojimu, rasite vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kai radiofarmacinius preparatus numatoma skirti vaisingai moteriai, svarbu nustatyti, ar ji ne nėščia. Moterį, kuriai vėluoja mėnesinės, reikia vertinti kaip nėščią, kol neįrodyta priešingai. Esant abejonėms dėl galimo nėštumo (jeigu moteriai vėluoja mėnesinės, mėnesinės labai nereguliarios ir pan.), pacientei reikia pasiūlyti alternatyvius metodus (jei tokių yra), kuriuos taikant nenaudojama jonizuojančioji spinduliuotė. Prieš naudojant ^{177}Lu pažymėtus vaistinius preparatus, atitinkamu (patvirtintu) tyrimu reikia atmesti nėštumo galimybę.

Nėštumas

Nustačius ar įtariant nėštumą arba kai nėštumo galimybė neatmesta, vartoti liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų negalima dėl jonizuojančiosios spinduliuotės keliamo pavojaus vaisiui (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Prieš skiriant radiofarmacinius preparatus žindančiai motinai, reikia apsvarstyti galimybę atidėti radionuklido naudojimą, kol motina nustos žindyti, taip pat reikia įvertinti, kokie radiofarmaciniai preparatai yra tinkamiausi, turinti omeny aktyviųjų dalelių išsiskyrimą į motinos pieną. Jeigu laikomasi nuomonės, kad naudoti tokį preparatą būtina, motina turi nustoti žindyti, o nutrauktą pieną – išpilti.

Vaisingumas

Atsižvelgiant į literatūroje pateikiamus duomenis ir vadovaujantis konservatyviu požiūriu (pacientas gauna maksimalią 10 GBq dozę, radioaktyviai pažymėta vidutinė preparato procentinė dalis ir netaikomos papildomos priemonės), galima laikytis nuomonės, kad ^{177}Lu pažymėti vaistiniai preparatai nesukelia toksinio poveikio reprodukcinei sistemai (įskaitant žalą spermatogenezei sėklidėse ir genetinę žalą sėklidėse bei kiaušidėse).

Daugiau informacijos, susijusios su liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų vartojimo poveikiu vaisingumui, rasite vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Informacija apie poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus pavartojus liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų bus nurodyta vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali pasireikšti pavartojus liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų, paruoštų juos radioaktyviai žymint EndolucinBeta, priklausys nuo vartojamo konkretaus vaistinio preparato. Tokia informacija bus pateikta vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

Jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis siejamas su didesne vėžio rizika ir galimais paveldėtaisiais defektais. Dėl naudojant spinduliuotę terapiniais tikslais pacientams tenkančios apšvitos dozės gali padaugėti vėžinių susirgimų ir mutacijų. Visais atvejais būtina įsitikinti, kad spinduliuotės keliamą riziką yra mažesnė už ligos keliamą pavojų.

Nepageidaujamos reakcijos suskirstytos į grupes pagal MedDRA dažnio apibūdinimus: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai:

Labai dažni: anemija, trombocitopenija, leukopenija ir limfopenija.

Dažnas: neutropenija

Dažnis nežinomas: pancitopenija

Endokrininiai sutrikimai:

Dažnis nežinomas: Karcinoidinė krizė

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai:

Dažnis nežinomas: Navikų lizės sindromas

Virškinimo trakto sutrikimai:

Labai dažni: pykinimas, vėmimas

Dažnis nežinomas: burnos sausumas

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai):

Dažnas: refrakterinė citopenija su kelių eilių displazija (mielodisplazinis sindromas) (žr. 4.4 skyrių)

Nedažnas: ūminė mieloidinė leukemija (žr. 4.4 skyrių)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai:

Labai dažni: nuplikimas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Gauta pranešimų apie pacientams, sergantiems metastaziniu kastracijai atspariu prostatos vėžiu ir gydomiems taikant į PSMA nukreiptų liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų radioaktyviųjų ligandų terapiją, pasireiškusį burnos sausumo simptomą, kuris buvo praeinantis.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai: Pacientams, kuriems buvo taikoma peptidų receptorių radionuklidų terapija naudojant liutecį (^{177}Lu), skirta neuroendokriniams navikams, stebėtas nuplikimas, apibūdintas kaip lengvas ir laikinas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Netyčia suleidus EndolucinBeta, į organizmą patekęs laisvasis liutecio (^{177}Lu) chloridas sukelia stipresnį toksinį poveikį kaulų čiulpams ir didesnį žalingą poveikį hemopoezinėms kamieninėms ląstelėms. Todėl netyčia suleidus EndolucinBeta, radiotoksiškumą pacientui reikia sumažinti nedelsiant (t. y. per valandą) suleidžiant preparatų, kurių sudėtyje yra kompleksų, pvz., Ca-DTPA ar Ca-EDTA, kad radionuklidas būtų gausiau šalinamas iš organizmo.

Medicinos įstaigose, kuriose EndolucinBeta naudojamas radioaktyviųjų molekulių nešiklių žymėjimui terapiniais tikslais, turi būti šių preparatų:

- Ca-DTPA (trinatrio kalcio dietilentriaminpentaacetato) arba
- Ca-EDTA (kalcio dinatrio etilendiamintetraacetato).

Šie kompleksai padeda pašalinti radioaktyviąsias liutecio (^{177}Lu) daleles, komplekse esantiems kalcio jonams keičiantis su liutecio (^{177}Lu) jonais. Dėl chelatinių ligandų (DTPA, EDTA) gebėjimo suformuoti vandenyje tirpius kompleksus, šie kompleksai ir surištas liutecis (^{177}Lu) greitai pašalinami per inkstus.

Pacientui reikia lėtai per 3–4 minutes į veną suleisti arba sulašinti 1 g kompleksų (1 g/100–250 ml gliukozės arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo).

Kompleksonų veiksmingumas didžiausias, kai tik radionuklidas patenka į organizmą ir valandą po to, t. y. kai radionuklidas tebecirkuliuoja arba vis dar yra audinių skysčiuose ir plazmoje. Vis dėlto net ir po daugiau kaip valandos nuo radionuklido patekimo į organizmą, kompleksono reikia suleisti, nes jis tebėra veiksmingas, nors jo veiksmingumas sumažėjęs. Kompleksonas turi būti suleistas ar sulašintas į veną ne vėliau kaip per 2 valandas.

Bet kuriuo atveju reikia stebėti paciento kraujo rodiklius, o pastebėjus radiotoksiškumo požymių, – nedelsiant imtis atitinkamų veiksmų.

Laisvojo liutecio (^{177}Lu) toksinį poveikį, kuris pasireiškia dėl jo *in vivo* atpalaidavimo iš pažymėtos biomolekulės paciento organizme terapijos metu, galima sumažinti po procedūros suleidžiant kompleksonų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti gydomieji radiofarmaciniai preparatai, ATC kodas – V10X

Liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų, kurie prieš naudojant paruošiami juos radioaktyviai pažymint EndolucinBeta, farmakodinaminės savybės priklausys nuo vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, pobūdžio. Informaciją rasite konkretaus vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

Liutecis (^{177}Lu) spinduliuoja β daleles su vidutine didžiausia energija (0,498 MeV), kurių didžiausia skverbtis į audinius – maždaug 2 mm. Liutecis (^{177}Lu) taip pat spinduliuoja nedidelės energijos γ spindulius, kurie suteikia galimybę atlikti scintigrafinius, biologinio pasiskirstymo ir dozimetrijos tyrimus su tais pačiais liuteciu (^{177}Lu) pažymėtais vaistiniais preparatais.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti EndolucinBeta tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, nes terapiniu požiūriu šis konkretus vaistinis preparatas nėra reikšmingai pranašesnis už esamas vaikams skirtas gydymo priemones. Tačiau šis atleidimas negalioja jokiems terapiniams šio preparato vartojimo būdams, susijusiems su molekule nešikliu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų, kurie prieš naudojant paruošiami juos radioaktyviai pažymint EndolucinBeta, farmakokinetinės savybės priklausys nuo vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, pobūdžio.

Liutecio (^{177}Lu) chlorido pasiskirstymas jo netyčia suleidus į veną

Žiurkių patinams ir patelėms į veną suleidus liutecio (^{177}Lu) chlorido, jis greitai pašalinamas iš kraujo: praėjus 5 minutėms po injekcijos, kraujyje buvo rasta tik 1,52 % suleistos aktyvumo dozės (suleistos dozės (SD) %) (tai atitinka 0,08 % SD/g), o praėjus valandai po suleidimo, aktyvumas neviršijo foninio lygio. Liutecio (^{177}Lu) chloridas pasiskirsto daugiausia kepenyse, blužnyje ir kauluose. Praėjus valandai, nustatytas aktyvumas kepenyse siekė 9,56 % suleistos aktyvumo dozės vienam gramui (% SD/g), o blužnyje – 5,26 % SD/g. Kauluose aktyviųjų dalelių kiekis padidėjo nuo 0,01 % SD/g praėjus 5 min. iki 0,23 % SD/g praėjus 12 valandų. Per kitas 28 dienas kauluose stebimas tolesnis ^{177}Lu įsisavinimas, kurį iš dalies kompensuoja radioaktyvusis skilimas. Atsižvelgiant į tai, kad ^{177}Lu radioaktyviojo pusėjimo trukmė yra 6,647 paros, po 28 dienų kauluose lieka tik maždaug 0,06 % SD/g.

Su išmatomis ir šlapimu liutecis šalinimas lėtai. Radioaktyviosioms dalelėms pasišalinant iš

organizmo su išmatomis ir šlapimu ir vykstant radioaktyviajam skilimui, po 28 dienų bendras organizme išliekantis radioaktyvumas siekia maždaug 1,8 % suleistos dozės.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų vaistinių preparatų, kurie prieš naudojant paruošiami juos radioaktyviai pažymint EndolucinBeta, toksikologinės savybės priklausys nuo vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, pobūdžio.

Neradioaktyvaus liutecio chlorido toksiškumas buvo tiriamas su įvairių rūšių žinduoliais ir naudojant preparatą skirtingais vartojimo būdais. Nustatyta, kad naudojant preparatą į pilvaplėvės ertmę, vidutinė mirtina dozė (LD50) pelėms yra maždaug 315 mg/kg. Tiriant kates, farmakologinio poveikio kvėpavimui bei širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijai nenustatyta naudojant dozes iki kumuliacinės intraveninės 10 mg/kg dozės. Didelėje 10 GBq ^{177}Lu chlorido dozėje yra 2,4 µg liutecio, o tai atitinka žmogui skirtą 0,034 µg/kg dozę. Ši dozė maždaug 7 dydžio eilėmis mažesnė už į pilvaplėvės ertmę suleistą LD50 pelėms ir daugiau kaip 5 dydžio eilėmis mažesnė už katėms nustatytą nepastebėto poveikio ribą (angl. *No-observed-effect level*, NOEL). Todėl EndolucinBeta (^{177}Lu) pažymėtuose vaistiniuose preparatuose esančių liutecio metalo jonų toksiškumo galimybę galima atmesti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Vandenilio chlorido rūgšties tirpalas

6.2 Nesuderinamumas

Liutecio (^{177}Lu) chloridu radioaktyviai žymint vaistinius preparatus, pvz., monokloninius antikūnus, peptidus, vitaminus ar kitus substratus, labai svarbu, kad juose nebūtų metalų priemaišų pėdsakų.

Svarbu, kad visi stiklo gaminiai, švirkštai, adatos ir kiti daiktai, kurie naudojami ruošiant radioaktyviai pažymėtą vaistinį preparatą, būtų kruopščiai išvalyti užtikrinant, kad juose nebūtų tokių metalo priemaišų pėdsakų. Siekiant kuo labiau sumažinti metalų pėdsakų kiekį, galima naudoti tik tas švirkštų adatas (pvz., nemetalines), kurių atsparumas praskiestai rūgščiai yra įrodytas.

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais, išskyrus vaistinius preparatus, kuriuos numatoma radioaktyviai pažymėti.

6.3 Tinkamumo laikas

Iki 9 parų nuo pagaminimo datos.

Mikrobiologiniu požiūriu, preparatą reikia sunaudoti nedelsiant, nebent metodus ištraukiant iš flakono arba pridėdant į jį nekelti mikrobiologinės taršos rizikos.

Jeigu tirpalas nesunaudojamas tuoj pat, už jo saugojimo laiką ir sąlygas iki naudojimo atsakingas naudotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, siekiant išvengti nereikalingos apšvitos.

Radiofarmaciniai preparatai turi būti laikomi vadovaujantis nacionalinės teisės aktais dėl radioaktyviųjų medžiagų.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvis I tipo stiklo 2 ml arba 10 ml flakonas, kurio dugnas yra atitinkamai V formos arba plokščias, uždarytas bromobutilo gumos kamščiu ir sandarinamuoju aliuminio gaubteliu.

Flakonai įstatyti į šviningę talpyklę, kuri apsaugo nuo spinduliuotės, ir supakuoti į metalinę dėžutę ir išorinę kartono dėžutę.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

EndolucinBeta nėra skirtas tiesiogiai vartoti pacientams.

Bendras įspėjimas

Radiofarmacinius preparatus nustatytomis klinikinėmis sąlygomis gali gauti, naudoti ir suleisti tik įgalioti asmenys. Jų gavimo, laikymo, naudojimo, perdavimo ir šalinimo tvarka priklauso nuo kompetentingos oficialios organizacijos nustatytų taisyklių ir (arba) išduotų atitinkamų leidimų.

Radiofarmacinius preparatus reikia ruošti laikantis ir radiacinės saugos, ir vaistų kokybės reikalavimų. Būtina imtis atitinkamų atsargumo priemonių sterilumui užtikrinti.

Konkrečiam atvejui skirto vaistinio preparato paruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

Jeigu kuriuo nors metu ruošiant šį preparatą ši talpyklė būtų pažeista, šio preparato nebegalima naudoti.

Vaistinis preparatas turi būti naudojamas taip, kad jo užteršimo ir procedūrą atliekančio žmogaus apšvitinimo rizika būtų kuo mažesnė. Atitinkamos apsaugos nuo spinduliuotės priemonės yra privalomos.

Paviršinės dozės dydžiai ir sukauptoji dozė priklauso nuo daugelio veiksnių. Itin svarbu darbo vietoje ir darbo metu atlikti matavimus, kad būtų galima tiksliau ir geriau iširti bendrą darbuotojams tenkančią spinduliuotės dozę. Sveikatos priežiūros įstaigų darbuotojams rekomenduojama kuo trumpiau artimai bendrauti su pacientais, kuriems suleista liuteciu (^{177}Lu) pažymėtų radiofarmacinių preparatų. Rekomenduojama pacientus stebėti naudojant monitorių sistemą. Atsižvelgiant į ilgą liutecio (^{177}Lu) pusėjimo trukmę, ypač rekomenduojama vengti vidinės taršos. Dėl šios priežasties, esant sąlyčiui su radiofarmaciniu preparatu (flakonu ar švirksčiu) ir pacientu, privaloma dėvėti itin kokybiškas apsaugines (latekso ar nitrilo) pirštines. Kaip kuo labiau būtų sumažintas spinduliuotės poveikis dėl pakartotinės ekspozicijos, jokių rekomendacijų nepateikiama; tiesiog reikia griežtai laikytis pirmiau minėtų nurodymų.

Vartojant radiofarmacinius preparatus, kitiems asmenims kyla išorinės spinduliuotės poveikio arba užteršimo, pvz., išsiliejus šlapimui, pacientui vemiant, rizika. Todėl, vadovaujantis nacionalinės teisės aktais, būtina imtis apsaugos nuo spinduliuotės priemonių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

2 ml flakonas: EU/1/16/1105/001

10 ml flakonas: EU/1/16/1105/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. liepos 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

11. DOZIMetriJA

Kokią spinduliuotės dozę sugers įvairūs organai suleidus liuteciu (^{177}Lu) pažymėto vaistinio preparato, priklauso nuo konkrečios radioaktyviai pažymėtos molekulės.

Informaciją apie kiekvieno skirtingo vaistinio preparato spinduliuotės dozimetriją suleidus radioaktyviai pažymėto preparato rasite konkrečiau vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, preparato charakteristikų santraukoje ir (arba) pakuotės lapelyje.

Dozimetrijos lentelė toliau pateikiama tam, kad būtų galima įvertinti nekonjuguoto liutecio (^{177}Lu) indėlį į spinduliuotės dozę suleidus liuteciu (^{177}Lu) pažymėto vaistinio preparato arba netyčia į veną suleidus EndolucinBeta.

Dozimetrijos įverčiai buvo pagrįsti biologinio pasiskirstymo tyrimu su žiurkėmis, kuris buvo atliktas pagal medicininės vidinės spinduliuotės dozimetrijos (MIRD) techninę instrukciją Nr. 16, o skaičiavimai atlikti naudojant OLINDA 1.1 programinės įrangos paketą. Matavimų laiko momentai buvo 5 minutės, 1 valanda, 12 valandų, 2 paros, 7 paros ir 28 dienos.

2 lentelė. Apytikriai apskaičiuotos organų sugertosios spinduliuotės dozės ir efektinės dozės (mSv/MBq) netyčia į veną suleidus $^{177}\text{LuCl}_3$ įvairiose žmogaus amžiaus grupėse, remiantis tyrimų su žiurkėmis duomenimis (n = 24)

Organas	Sugertoji dozė suleidus atitinkamo aktyvumo preparato				
	Suaugusieji (73,7 kg)	15 metų (56,8 kg)	10 metų (33,2 kg)	5 metų (19,8 kg)	1 metų (9,7 kg)
Antinksčiai	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Galvos smegenys	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Krūtys	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Tulžies pūslės sienelė	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Apatinės storosios žarnos dalies sienelė	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Plonoji žarna	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Skrandžio sienelė	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Viršutinės storosios žarnos dalies sienelė	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Širdies sienelė	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Inkstai	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Kepenys	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Plaučiai	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Raumenys	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697

Kiaušidės	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Kasa	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Raudonieji kaulų čiulpai	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Osteogeninės ląstelės	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Oda	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Blužnis	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Sėklidės	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Užkrūčio liauka	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Skydliaukė	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Šlapimo pūslės sienelė	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Gimda	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Likusios kūno dalys	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Efektinė dozė (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

Efektinė dozė 73,7 kg sveriančiam suaugusiajam, netyčia į veną suleidus 1 GBq aktyvumo preparato, būtų 534 mSv.

12. RADIOFARMACINIŲ PREPARATŲ RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš naudojant reikia patikrinti preparato pakuotę ir radioaktyvumą. Aktyvumą galima išmatuoti jonizacijos kameroje.

Liutecis (^{177}Lu) yra beta(-)/gama emiteris. Matuojant aktyvumą jonizacijos kameroje, labai svarbūs geometriniai veiksniai, todėl tokie matavimai turi būti atliekami tik atitinkamai patvirtintomis geometrinėmis sąlygomis.

Reikia laikytis įprastų atsargumo priemonių dėl sterilumo ir radioaktyvumo.

Preparatą reikia ištraukti iš flakono aseptinėmis sąlygomis. Flakonų negalima atidaryti prieš tai nedezinfekavus kamščio, tirpalą reikia ištraukti per kamštį, naudojant vienadozį švirkštą su tinkama apsauga nuo spinduliuotės ir vienkartinę sterilia adata, arba naudojant tinkamą automatinę taikomąją sistemą.

Jeigu šis flakonas pažeistas, preparato naudoti negalima.

Į flakoną su liutecio (^{177}Lu) chloridu reikia suleisti kompleksodario ir kitų reagentų. Laisvasis liutecis (^{177}Lu) įsisavinamas organizme ir kaupiamas kauluose. Tai gali sukelti osteosarkomą. Rekomenduojama prieš suleidžiant liuteciu (^{177}Lu) pažymėtus konjugatus į veną, į tirpalą įmaišyti rišamosios medžiagos, pvz., dietilentiraminopentaacetinės rūgšties (DTPA), kad susidarytų kompleksas su laisvuju liuteciu (^{177}Lu) (jeigu jo yra); taip liutecis (^{177}Lu) greitai pasišalins per inkstus.

Reikia užtikrinti tinkamą EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtų, vartojimui paruoštų radiofarmacinių preparatų radiocheminio grynumo kokybės kontrolę. Atsižvelgiant į radiotoksikologinį liutecio (^{177}Lu) potencialą, reikia nustatyti radiocheminių priemaišų ribas. Atsižvelgiant į tai, reikia kuo labiau sumažinti laisvo nesurišto liutecio (^{177}Lu) kiekį.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

METALINĖ DĖŽUTĖ IR IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmacinis pirmtakas (tirpalas)
Liutecio (^{177}Lu) chloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Aktyvumo referenciniu laiku (ARL) viename mililitre tirpalo yra 40 GBq liutecio (^{177}Lu) chlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: vandenilio chlorido rūgšties tirpalas

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Radiofarmacinis pirmtakas (tirpalas).

TŪRIS ...ml

AKTYVUMAS: ...GBq viename flakone ARL ARL: {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. 12:00
CET val. VEL}

Specifinis ...GBq/mg ARL
aktyvumas:

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti radioaktyviai pažymėjus *in vitro*.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)



8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. vv.mm, val. CET}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, siekiant išvengti nereikalingos apšvitos.
Vaistinis preparatas turi būti laikomas vadovaujantis vietiniais teisės aktais dėl radioaktyviųjų medžiagų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

ŠVINO KONTEINERIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmacinis pirmtakas (tirpalas)
Liutecio (¹⁷⁷Lu) chloridas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Aktyvumo referenciniu laiku (ARL) viename mililitre tirpalo yra 40 GBq liutecio (¹⁷⁷Lu) chlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga: vandenilio chlorido rūgšties tirpalas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Radiofarmacinis pirmtakas (tirpalas).

TŪRIS ...ml

AKTYVUMAS: ...GBq viename flakone ARL ARL: {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. 12:00
CET val. VEL}

Specifinis ...GBq/mg ARL
aktyvumas:

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti radioaktyviai pažymėjus *in vitro*.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)



8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. vv.mm val. CET}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, siekiant išvengti nereikalingos apšvitos.
Vaistinis preparatas turi būti laikomas vadovaujantis vietiniais teisės aktais dėl radioaktyviųjų medžiagų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS (2 ml, 10 ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

EndolucinBeta 40 GBq/ml
Liutecio (¹⁷⁷Lu) chloridas

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. vv.mm val. CET}

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

TŪRIS ...ml
AKTYVUMAS: ...GBq viename flakone ARL: {MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d. 12:00 CET}

6. KITA



ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching
Vokietija

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

EndolucinBeta 40 GBq/mL radiofarmacinis pirmtakas (tirpalas)

Liutecio (^{177}Lu) chloridas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš suleidžiant su EndolucinBeta sumaišytą vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į savo branduolinės medicinos gydytoją, kuris prižiūrės šią procedūrą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EndolucinBeta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtą vaistą
3. Kaip vartoti EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtą vaistą
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EndolucinBeta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EndolucinBeta ir kam jis vartojamas

EndolucinBeta nėra vaistas ir jo negalima vartoti vieno. Jį reikia vartoti kartu su kitais vaistais (vaistais nešikliais).

EndolucinBeta – tai toks preparatas, vadinamas radiofarmaciniu pirmtaku. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos liutecio (^{177}Lu) chlorido, kuris spinduliuoja beta spindulius ir taip suteikia galimybę užtikrinti lokalizuotą spinduliuotės poveikį. Ši spinduliuotė naudojama gydant tam tikras ligas.

Prieš naudojant, EndolucinBeta reikia sujungti su vaistu nešikliu, taikant procesą, vadinamą radioaktyviu žymėjimu. Po to vaistas nešiklis nuneša EndolucinBeta į ligos pažeistą vietą žmogaus organizme.

Šie vaistai nešikliai specialiai sukurti naudojimui su liutecio (^{177}Lu) chloridu ir tai gali būti medžiagos, sumodeliuotos taip, kad jos žmogaus organizme atpažintų tam tikros rūšies ląsteles.

Naudojant EndolucinBeta pažymėtus vaistus, į paciento organizmą patenka radioaktyviųjų dalelių. Jūsų gydytojas ir branduolinės medicinos gydytojas laikosi nuomonės, kad procedūros su radiofarmaciniu preparatu klinikinė nauda Jums yra didesnė už spinduliuotės keliamą riziką.

Perskaitykite vaisto, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti EndolucinBeta, pakuotės lapelį.

2. Kas žinotina prieš vartojant EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtą vaistą

EndolucinBeta radioaktyviai pažymėto vaisto negalima vartoti:

- jeigu yra alergija liutecio (^{177}Lu) chloridui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Papildomą informaciją rasite vaisto, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti EndolucinBeta, pakuotės

lapelyje.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

EndolucinBeta negalima tiesiogiai vartoti pacientams.

Vartojant EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtą vaistą, atsargumo priemonių reikia, jeigu:

- sutrikusi jūsų inkstų veikla arba sergate kaulų čiulpų liga.

Liuteciu (¹⁷⁷Lu) žymėtų radioaktyviųjų ligandų terapija gali sukelti toliau nurodytą šalutinį poveikį:

- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą (anemiją);
- kraujo plokštelių, kurios svarbios stabdant kraujavimą, sumažėjimą kraujyje (trombocitopeniją);
- baltųjų kraujo ląstelių, kurios svarbios saugant organizmą nuo infekcijos, sumažėjimą (leukopeniją, limfopeniją arba neutropeniją).

Dauguma atvejų būna lengvi ir pasireiškia tik laikinai. Gauta pranešimų, kad kai kuriems pacientams sumažėjo visų 3 rūšių kraujo ląstelių skaičius (raudonųjų kraujo ląstelių, kraujo plokštelių ir baltųjų kraujo ląstelių, tai vadinama pancitopenija) ir dėl to reikėjo nutraukti gydymą.

Kadangi liutecio (¹⁷⁷Lu) vartojimas kartais gali paveikti kraujo ląsteles, gydytojas atliks kraujo tyrimus prieš pradėdamas gydymą ir reguliariais intervalais gydymo metu. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė dusulys, atsirado kraujosruvų (mėlynių), kraujavo iš nosies, iš dantėnų arba jeigu karščiuojate.

Peptidų receptorių radionuklidų terapijos, skirtos neuroendokrininiams navikams, metu radioaktyviai žymėti somatostatino analogai šalinami per inkstus, todėl Jūsų gydytojas prieš pradėdamas gydymą ir jo metu atliks kraujo tyrimus inkstų funkcijai iširti.

Gydymas liuteciu (¹⁷⁷Lu) gali sutrikdyti kepenų funkciją. Gydytojas tirs Jūsų kraują, kad galėtų stebėti kepenų veiklą gydymo metu.

Liuteciu (¹⁷⁷Lu)-pažymėti vaistai gali būti lašinami tiesiai į veną per vamzdelį, vadinamą kaniule. Gauta pranešimų apie skysčio prasisunkimą į aplinkinius audinius (ekstravazacija). Pasakykite gydytojui, jeigu ranka tinsta arba skauda.

Po neuroendokrininių navikų gydymo naudojant liutecį (¹⁷⁷Lu) pacientai gali patirti simptomų, susijusių su hormonų išskyrimu iš naviko ląstelių. Tai vadinama karcinoidine krize. Jeigu po gydymo jaučiatės nusilpę ar apsvaigę, arba Jus pila karštis ar viduriuojate, pasakykite gydytojui.

Gydymas liuteciu (¹⁷⁷Lu) gali sukelti navikų lizės sindromą, išsivystantį dėl staigaus navikų ląstelių irimo. Dėl to gali būti blogi kraujo tyrimų rezultatai, nereguliariai plakti širdis, kilti inkstų nepakankamumas arba priepuoliai per savaitės laikotarpį po gydymo. Gydytojas skirs kraujo tyrimus šiam sindromui stebėti. Pasakykite gydytojui, jeigu vargina mėšlungis, nusilpo raumenys, jaučiatės sutrikę arba sunku kvėpuoti.

Papildomi įspėjimai ir atsargumo priemonės nurodytos vaisto, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti EndolucinBeta, pakuotės lapelyje.

Vaikams ir paaugliams

EndolucinBeta negalima tiesiogiai vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Kiti vaistai ir EndolucinBeta radioaktyviai pažymėti vaistai

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite branduolinės medicinos gydytojui, nes jie gali trukdyti atlikti šią procedūrą.

Nežinoma, ar liutecio (¹⁷⁷Lu) chloridas gali sąveikauti su kitais vaistais, kadangi konkrečių tyrimų neatlikta.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš suleidžiant EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtų vaistų, jūs privalote informuoti branduolinės

medicinos gydytoją, jeigu yra galimybė, kad jūs galite būti nėščia, jeigu Jums vėluoja mėnesinės (menstruacijos) arba Jūs žindote.

Jeigu abejojate, svarbu, kad pasitartumėte su procedūrą prižiūrusiančiu branduolinės medicinos gydytoju.

Jeigu esate nėščia

EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtų vaistų negalima vartoti, jeigu esate nėščia.

Jeigu maitinate krūtimi

Jūsų bus paprašyta nustoti žindyti.

Pasiteiraukite savo branduolinės medicinos gydytojo, kada Jūs galėsite vėl pradėti žindyti.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kartu su EndolucinBeta vartojamas vaistas gali paveikti jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Atidžiai perskaitykite to vaisto pakuotės lapelį.

3. Kaip vartoti EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtą vaistą

Radiofarmacinių preparatų vartojimas, tvarkymas ir šalinimas reglamentuojami griežtais įstatymais. EndolucinBeta radioaktyviai pažymėti vaistai bus naudojami tik specialiose kontroliuojamose zonose. Šį preparatą galės paruošti ir suleisti tik kvalifikuoti ir saugiai naudoti šį preparatą išmokyti žmonės. Šie žmonės ims ypatingą atsargumo priemonių, kad šis preparatas būtų naudojamas saugiai, ir nuolat informuos Jus apie savo veiksmus.

Procedūrą prižiūrintis branduolinės medicinos gydytojas nuspręs, kokį EndolucinBeta radioaktyviai pažymėto vaisto kiekį naudoti Jūsų atveju. Tai bus mažiausias kiekis, būtinas atitinkamam rezultatui pasiekti, atsižvelgiant į tai, koks vaistas naudojamas kartu su EndolucinBeta ir koku tikslu tas vaistas naudojamas.

EndolucinBeta radioaktyviai pažymėto vaisto naudojimas ir procedūros eiga EndolucinBeta galima naudoti tik su tais vaistais (vaistais nešikliais), kurie buvo specialiai sukurti ir kuriuos leista maišyti su liutečio (¹⁷⁷Lu) chloridu. Vartojimo būdas priklausys nuo vaisto nešiklio rūšies. Perskaitykite to vaisto pakuotės lapelį.

Procedūros trukmė

Branduolinės medicinos gydytojas informuos Jus apie įprastinę šios procedūros trukmę.

Suleidus EndolucinBeta radioaktyviai pažymėto vaisto

Branduolinės medicinos gydytojas informuos Jus, jeigu suleidus EndolucinBeta radioaktyviai pažymėto vaisto, Jums reikės imtis kokių nors ypatingų atsargumo priemonių. Jeigu Jums kiltų klausimų, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją.

Ką daryti, jeigu Jums buvo suleista per didelė EndolucinBeta radioaktyviai pažymėto vaisto dozė?

Kadangi EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtą vaistą tvarko branduolinės medicinos gydytojas griežtai kontroliuojamomis sąlygomis, galimo perdozavimo tikimybė tėra labai maža. Vis dėlto, perdozavus vaisto arba į veną netyčia suleidus nepažymėto preparato, Jums bus paskirtas atitinkamas gydymas, kad radionuklidas būtų pašalintas iš Jūsų organizmo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl EndolucinBeta radioaktyviai pažymėto vaisto vartojimo, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją, kuris prižiūri šią procedūrą.

4. Galimas šalutinis poveikis

EndolucinBeta radioaktyviai pažymėtas vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis

pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gauta pranešimų apie pacientams, sergantiems priešinės liaukos (prostatos) vėžiu ir gydomiems liuteciu (^{177}Lu), pasireiškusių burnos sausumą, kuris buvo praeinantis.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Kraujo ląstelių (trombocitų, raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių) skaičiaus sumažėjimas.
- Pykinimas,
- Vėmimas.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs pacientams, gydytiems nuo neuroendokrinių navikų:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Lengvas laikinas plaukų slinkimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- Kaulų čiulpų vėžys (mielodisplazinis sindromas).
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija)

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- Kaulų čiulpų vėžys (ūminė mieloidinė leukemija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Karcinoidinė krizė.
- Navikų lizės sindromas (staigus naviko ląstelių irimas)
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių, kraujo plokštelių ir baltųjų kraujo ląstelių skaičius (pancitopenija)
- Burnos sausumas

Apie kaulų čiulpų vėžį (mielodisplazinį sindromą ir ūminę mieloidinę leukemiją) pranešta praėjus keleriems metams po to, kai pacientai buvo gydomi nuo neuroendokrinių navikų taikant liutecio (^{177}Lu) peptidų receptorių radionuklidų terapiją.

Suleidus EndolucinBeta radioaktyviai pažymėto vaisto, į organizmą patenka tam tikras kiekis jonizuojančios spinduliuotės (radioaktyviųjų dalelių), kuri gali kelti tam tikrą vėžio ir paveldimų ydų (defektų) išsivystymo riziką. Visais atvejais spinduliuotės keliamo rizika yra mažesnė nei galima suleisto radioaktyviai pažymėto vaisto nauda.

Daugiau informacijos rasite konkretaus vaistinio preparato, kurį numatoma radioaktyviai pažymėti, pakuotės lapelyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite branduolinės medicinos gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EndolucinBeta

Jums nereikės laikyti šio vaisto. Už šio vaisto laikymą atsakingas specialistas, vaistas bus laikomas tam tikrus reikalavimus atitinkančiose patalpose. Radiofarmaciniai preparatai bus laikomi vadovaujantis nacionalinės teisės aktais dėl radioaktyviųjų medžiagų.

Toliau pateikta informacija skirta tik specialistams.
Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

EndolucinBeta negalima vartoti ilgiau, nei etiketėje po „Tinka iki“ nurodyta tinkamumo data ir laikas.
EndolucinBeta bus laikomas gamintojo pakuotėje, kuri apsaugo nuo spinduliuotės.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EndolucinBeta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra liutecio (^{177}Lu) chloridas.
Viename sterilaus tirpalo mililitre yra liutecio (^{177}Lu) chlorido, kurio aktyvumas aktyvumo referenciniu laiku siekia 40 GBq (tai atitinka 10 mikrogramų liutecio (^{177}Lu) liutecio (^{177}Lu) chlorido pavidalu). (GBq: Gigabekerelis – tai vienetas, kuriuo matuojamas radioaktyvumas.)
- Pagalbinė medžiaga yra vandenilio chlorido rūgšties tirpalas.

EndolucinBeta išvaizda ir kiekis pakuotėje

EndolucinBeta yra radiofarmacinis pirmtakas (tirpalas). Jis yra skaidrus bespalvis tirpalas, tiekiamas bespalvio I tipo stiklo 2 ml arba 10 ml flakone, kurio dugnas yra atitinkamai V formos arba plokščias, uždarytame bromobutilo gumos kamščiu ir sandarinamuoju aliuminio gaubteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonas, įstatytas į šviningą apsauginę talpyklę, supakuotas į metalinę dėžutę ir išorinę kartoninę dėžutę.

Viename flakonas yra nuo 0,075 iki 3,75 ml tirpalo (tai atitinka 3–150 GBq aktyvumo referenciniu laiku). Tirpalo tūris priklauso nuo vaisto, kurį branduolinės medicinos gydytojas turi sumaišyti su EndolucinBeta ir suleisti, kiekio.

Registruotojas ir gamintojas

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Vokietija
Tel. + 49-89-289 139-08
info@itm.ag

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Visa EndolucinBeta preparato charakteristikų santrauka pateikiama atskiru dokumentu preparato pakuotėje, siekiant suteikti sveikatos priežiūros specialistams kitą papildomą mokslinę ir praktinę informaciją apie šio radiofarmacinio preparato naudojimą ir vartojimą.

Ieškokite informacijos preparato charakteristikų santraukoje.

IV PRIEDAS
MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMŲ SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) liutecio (^{177}Lu) chlorido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į literatūroje pateiktus duomenis apie ekstravazaciją ir preparato charakteristikų santraukoje pateiktą įspėjimą apie ekstravazaciją, taip pat atsižvelgdamas į radiacinės nefropatijos riziką ir į tinkamus metodus inkstų ligai nustatyti remiantis literatūra ir savanoriškais pranešimais, *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra liutecio (^{177}Lu) chlorido, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pataisyti.

Be to, atsižvelgdamas į literatūroje esančius, iš tyrimų gautus ir savanoriškais pranešimais pateiktus duomenis apie pancitopeniją ir neutropeniją (kai kuriais iš tų atvejų buvo glaudus chronologinis ryšys) bei į tikėtiną veikimo mechanizmą, taip pat į tyrimuose stebėtą kserostomiją ir tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis ryšys su liutecio (^{177}Lu) chloridu yra nustatytas, ir padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra liutecio (^{177}Lu) chlorido, informacinius dokumentus reikia atitinkamai pataisyti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl liutecio (^{177}Lu) chlorido, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra liutecio (^{177}Lu) chlorido, naudos ir rizikos santykis išlieka nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.