

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutisk mærkningsopløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 51,8 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART) svarende til maksimalt 12,6 mikrogram lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) (som chlorid).

ART er defineret som tidspunktet for afslutning af fremstillingen. Den minimale specifikke aktivitet er 3000 GBq/mg lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) ved ART.

Hvert 5 ml hætteglas indeholder et volumen på mellem 0,1 ml og 4 ml svarende til en aktivitet på mellem 5,2 og 207,2 GBq ved ART.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder et volumen på mellem 0,1 ml og 8 ml svarende til en aktivitet på mellem 5,2 og 414,4 GBq ved ART.

Aktiviteten på datoen og tidspunktet for kundens bestilling, angivet som KAL (kalibrering), bestemmes af tidsrummet fra ART og af halveringstiden for lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ).

Halveringstiden af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) er 6,7 dage. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) (uden bærestof) fremstilles ved neutronbestråling af beriget ytterbium ( $^{176}\text{Yb}$ ). Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) henfalder ved  $\beta$ -minus emission til det stabile hafnium ( $^{177}\text{Hf}$ ) med afgivelse  $\beta$ -minus stråling, hvoraf den dominerende (79,3 %) har en maksimal energi på 497 keV. Der afgives desuden gammastråling med lav energi, f.eks. 113 keV (6,2 %) og 208 keV (11 %).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning.

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev er en radiofarmaceutisk precursor og er ikke beregnet til direkte anvendelse hos patienter. Det skal udelukkende anvendes til radioaktiv mærkning af bæremolekyler, der er specielt udviklet til og godkendt til radioaktiv mærkning med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid.

### 4.2 Dosering og administration

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev må kun anvendes af specialister med erfaring i *in vitro* radioaktiv mærkning.

#### Dosering

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

### *Pædiatrisk population*

Vedrørende pædiatrisk anvendelse af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

### Administration

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev er beregnet til radioaktiv *in vitro* mærkning af lægemidler, som efterfølgende indgives ad den godkendte administrationsvej.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev må ikke administreres direkte til patienten.

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Verificeret eller formodet graviditet, eller når graviditet ikke er udelukket (se pkt. 4.6).

Vedrørende kontraindikationer for de enkelte lægemidler, der fremstilles ved lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkning med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Individuel begrundelse for benefit/risk-forholdet

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

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev må ikke administreres direkte til patienten, men skal anvendes til radioaktiv mærkning af bæremolekyler såsom monoklonale antistoffer, peptider, vitaminer eller andre substrater.

#### Nedsat nyrefunktion og hæmatologiske forstyrrelser

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

#### *Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi*

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

#### *Myelosuppression*

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

#### *Nyrernes stråleeksponering*

Radioaktivt mærkede somatostatin-analoger udskilles gennem nyrerne. Der er rapporteret om stråleinduceret nefropati efter brug af andre radioisotoper til peptidreceptor-radionuklid-behandling af

neuroendokrine tumorer. Nyrefunktionen skal vurderes ved *baseline* og under behandlingen, og nyrebeskyttelse skal overvejes i henhold til kliniske retningslinjer.

### Levertoksicitet

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

### Hormonfrigivelsessyndromer

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

### Tumorlysesyndrom

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

### Ekstravasation

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

### Strålingsbeskyttelse

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

### Særlige advarsler

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

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

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) og andre lægemidler.

Vedrørende interaktioner for lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder

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

##### Graviditet

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

Virksomheder af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid på mandlig og kvindelig fertilitet er ikke blevet undersøgt hos dyr. Lav eksponering kan påvises for mandlige og kvindelige kønsorganer. Det kan ikke udelukkes, at  $^{177}\text{Lu}$ -mærkede lægemidler medfører reproduktionstoksicitet, herunder skadelig påvirkning af spermatogenesisen i testes eller genetiske skader på testes eller ovarier.

Yderligere oplysninger vedrørende fertilitet i forbindelse med brug af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkede lægemidler findes i produktresuméet for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Eksponering for ioniserende stråling har potentielt karcinogen virkning og potentiale for arvelige

defekter. Strålingsdosis fra terapeutisk eksponering kan øge forekomsten af kræft og mutationer. I alle tilfælde må det sikres, at risiciene ved strålingen er mindre end ved selve sygdommen.

### Resumé af bivirkninger i tabelform

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

**Tabel 1. Liste over bivirkninger**

MedDRA systemorgan-klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</b>		Refraktær cytopeni med multilinéær dysplasi (myelodysplastisk syndrom) (se pkt. 4.4)	Akut myeloid leukæmi (se pkt. 4.4)	
<b>Blod og lymfesystem</b>	Anæmi Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni	Neutropeni		Pancytopeni
<b>Det endokrine system</b>				Karcinoid krise
<b>Metabolisme og ernæring</b>				Tumorlysesyndrom
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Kvalme Opkastning			Mundtørhed
<b>Hud og subkutane væv</b>	Alopeci			

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Mundtørhed*

Der er rapporteret om forbigående mundtørhed hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft i behandling med PSMA-måltrettede lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkede radioligander.

#### *Alopeci*

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

### Indberetning af formodede bivirkninger:

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

## 4.9 Overdosering

Tilstedeværelse af frit lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid i kroppen efter utilsigtet administration af Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev vil medføre øget knoglemarvstoksicitet og skade på hæmatopoietiske stamceller. Ved utilsigtet administration af Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev skal radiotoksiciteten for patienten derfor reduceres gennem øjeblikkelig (dvs. inden for en time) administration af præparater indeholdende kelerende forbindelser som Ca-DTPA eller Ca-EDTA for at øge udskillelsen af radionuklidet.

Følgende præparater skal være til rådighed på medicinske afdelinger, der anvender Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev til mærkning af bæremolekyler til terapeutiske formål:

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

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

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

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

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

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

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev i alle undergrupper af den pædiatriske population på grund af manglende terapeutisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger til pædiatriske patienter. Denne dispensation gælder dog ikke terapeutisk anvendelse af lægemidlet, efter at dette er koblet til et

bæremolekyle (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber for lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev før administration, vil afhænge af arten af det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

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

Data fra forsøg på mus, rotter og kaniner tyder på, at mere end halvdelen af den lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ), der kommer ind i den systemiske cirkulation, optages i knoglerne, mens kun små mængder fordeles til lever og nyrer. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) har en biologisk halveringstid på mellem 10 og 40 dage i blødt væv hos mus og rotter, men en meget lang halveringstid i knogler. Disse lange halveringstider i knogler er imidlertid ikke relevante for lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid (uden bærestof), da det henfalder fuldstændigt med en halveringstid på 6,7 dage efter administration, hvilket forhindrer enhver ophobning over tid. Efter intravenøs injektion af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid udskilles lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) overvejende, men langsomt i urinen. En vis fækal udskillelse observeres også.

## 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De toksikologiske egenskaber for lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev før administration, afhænger af de toksikologiske egenskaber for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

Toksiciteten af ikke-radioaktivt lutetiumchlorid er undersøgt hos forskellige pattedyr og ved forskellige administrationsveje. Den intraperitoneale LD50 hos mus er bestemt til ca. 315 mg/kg. Hos katte er der ikke iagttaget farmakologiske virkninger på respiration og kardiovaskulær funktion ved en kumulativ intravenøs dosis på op til 10 mg/kg. En høj dosis på 10 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid indeholder 2,4 µg lutetium, svarende til en human dosis på 0,034 µg/kg. Denne dosis er ca. 7 størrelsesordener lavere end den intraperitoneale LD50 hos mus og mere end 5 størrelsesordener lavere end den iagttagne NOEL hos katte. Toksicitet på grund af lutetium-metalionen i Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkede lægemidler kan derfor udelukkes.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Saltsyre, fortyndet

### 6.2 Uforligeligheder

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

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

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



### 6.3 Opbevaringstid

Indtil 11 dage efter fremstillingsdatoen.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, medmindre optrækningen fra hætteglasset eller enhver overførsel til hætteglasset udelukker risiko for mikrobiel forurening. Hvis præparatet ikke anvendes straks, har brugeren ansvaret for opbevaringstider og -betingelser indtil anvendelsen.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

Radioaktive lægemidler skal opbevares i overensstemmelse med nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

### 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klart type 1-hætteglas, 5 ml eller 10 ml, med hhv. konisk eller flad bund med en teflonbelagt chlorobutylgummiprop, lukket med aluminiumslåg.

Hætteglassene er placeret i en blybeholder som beskyttende afskærmning og pakket i en polystyrenæske og en yderkarton.

Pakningsstørrelser:

5 ml hætteglas: 1, 2 eller 3 hætteglas

10 ml hætteglas: 1, 2 eller 3 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev er ikke beregnet til direkte anvendelse hos patienter.

#### Generel advarsel

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

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

For instruktioner om ekstemporær fremstilling af lægemidlet før administration, se pkt. 12.

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

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

Overfladedosis hastighed og akkumuleret dosis afhænger af mange faktorer. Målinger på stedet og under arbejdet er ubetinget nødvendige for at få en mere nøjagtig og informativ bestemmelse af den samlede strålingsdosis, som personalet udsættes for. Sundhedspersonale rådes til at begrænse tiden

med nær kontakt med patienter, som har fået injiceret radioaktive lægemidler mærket med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ). Brug af udstyr til videoovervågning af patienterne anbefales. Der anbefales særlig omhu for at undgå indvortes forurening med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) på grund af den lange halveringstid. Derfor er brug af beskyttelseshandsker af høj kvalitet (latex/nitril) ved al direkte kontakt med det radioaktivt mærkede lægemiddel (hætteglas/sprøjte) og med patienten obligatorisk. Ved gentagen eksponering gælder ingen andre anbefalinger end streng overholdelse af ovenstående for at minimere strålingseksponeringen.

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

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Danmark

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2022

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

## **11. DOSIMETRI**

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

Oplysninger om strålingsdosimetri for det enkelte lægemiddel efter administration af det radioaktivt mærkede præparat findes i produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

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

Dosisberegninger (normaliserede absorberede doser for målorganer [mGy/MBq] og effektive normaliserede doser [mSv/MBq]) er udført ved hjælp af Olinda/EXM 2 dosisberegner ved hjælp af middelværdien  $\hat{A}$  (gennemsnit mellem  $\hat{A}$ -værdierne opnået fra hvert dyreforsøg) for hvert målorgan efter administration af 1000 MBq. Organdoser er anført nedenfor for mandlige og kvindelige modeller,

såvel som for 15-årige, 10-årige, 5-årige, 1-årige og nyfødte kvindelige og mandlige modeller, i henhold til ICRP 89 (*International Commission on Radiological Protection*).

Resultaterne viser osteogene celler, lever, nyrer, rød knoglemarv og milt som de signifikante målorganer for biodistribution af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid.

**Tabel 2. Estimerede organ normaliserede absorberede doser [mGY/MBq] og normaliserede effektive doser (mSv/MBq) for mandlige modeller beregnet ved hjælp af Olinda/EXM 2 dosisberegner af  $^{177}\text{LuCl}_3$**

Målorgan	Voksne	15-årig	10-årig	5-årig	1-årig	Nyfødt
Binyrer	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Hjerne	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Spiserør	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Øjne	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Galdeblærevæg	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Nedre tyktarmsvæg	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Tyndtarm	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Ventrikelvæg	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Øvre tyktarmsvæg	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Endetarm	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Hjertevæg	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Nyrer	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Lever	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Lunger	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Bugspytkirtel	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Prostata	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Spytktitler	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Rød knoglemarv	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene celler	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milt	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Testikler	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Thymus	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Skjoldbruskkirtel	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Blærevæg	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Hele kroppen	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Effektiv dosis [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

**Tabel 3. Estimerede organ normaliserede absorberede doser [mGY/MBq] og normaliseret effektiv dosis (mSv/MBq) for kvindelige modeller beregnet ved hjælp af Olinda/EXM 2 dosisberegner af  $^{177}\text{LuCl}_3$**

Målorgan	Voksne	15-årig	10-årig	5-årig	1-årig	Nyfødt
Binyrer	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Hjerne	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Bryster	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Spiserør	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Øjne	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Galdeblærevæg	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01

Målorgan	Voksne	15-årig	10-årig	5-årig	1-årig	Nyfødt
Nedre tyktarmsvæg	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Tyndtarm	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Ventrikelvæg	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Øvre tyktarmsvæg	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Endetarm	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Hjertevæg	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Nyrer	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Lever	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Lunger	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Æggestokke	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Bugspytkirtel	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Spytkirtler	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Rød knoglemarv	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene celler	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milt	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Thymus	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Skjoldbruskkirtel	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Blærevæg	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Livmoder	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Hele kroppen	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Effektiv dosis [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

## 12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

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

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) udsender beta(-)- og gammastråling. Aktivitetsmålinger med ioniseringskammer er meget følsomme for geometriske forhold og skal derfor udføres under tilstrækkeligt validerede geometriske betingelser.

Sædvanlige forholdsregler vedrørende sterilitet og radioaktivitet skal overholdes.

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

Hvis hætteglasset bliver beskadiget, må lægemidlet ikke anvendes.

Kompleksdanneren og andre reagenser skal tilsættes hætteglasset med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid. Frit lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) bliver optaget og akkumuleres i knoglerne. Dette kan potentielt medføre osteosarkom. Før intravenøs administration af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-mærkede konjugater anbefales det at tilsætte en kompleksdanner såsom DTPA for at danne et kompleks med eventuelt tilstedeværende frit lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ), hvilket vil medføre hurtig renal udskillelse af lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ).

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

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

## **BILAG II**

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

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

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

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutisk mærkningsopløsning  
lutetium (<sup>177</sup>Lu)-chlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml opløsning indeholder 51,8 GBq lutetium (<sup>177</sup>Lu)-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Saltsyre, fortyndet

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning.

1 hætteglas  
2 hætteglas  
3 hætteglas

Vol.: ... ml	Vol.: ... ml	Vol.: ... ml
Aktivitet ved KAL: ... GBq/hætteglas	Aktivitet ved KAL: ... GBq/hætteglas	Aktivitet ved KAL: ... GBq/hætteglas

KAL: {DD/MM/ÅÅÅÅ, tt:00 CET}

Specifik aktivitet ved ART: ... GBq/mg

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

**Til *in vitro* radioaktiv mærkning.**

**IKKE BEREGNET TIL DIREKTE ANVENDELSE HOS PATIENTER.**

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**



**8. UDLØBSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ} tt:00 CET}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Opbevares i overensstemmelse med lokale bestemmelser for radioaktive stoffer.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**BLYBEHOLDER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutisk mærkningsopløsning  
lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 ml opløsning indeholder 51,8 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Saltsyre, fortyndet

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning

1 hætteglas

Vol.: ... ml

Aktivitet ved KAL: ... GBq/hætteglas

KAL: {DD/MM/ÅÅÅÅ, tt:00 CET}

Specifik aktivitet ved ART: ... GBq/mg

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

**Til *in vitro* radioaktiv mærkning.**

**IKKE BEREGNET TIL DIREKTE ANVENDELSE HOS PATIENTER.**

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**



**8. UDLØBSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ} tt:00 CET}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

Opbevares i overensstemmelse med lokale bestemmelser for radioaktive stoffer.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant.

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**HÆTTEGLAS (5 ml, 10 ml)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml  
lutetium (<sup>177</sup>Lu)-chlorid

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ} tt:00 CET}

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

VOLUME: ...ml  
AKTIVITET ved KAL: ...GBq/hætteglas  
KAL: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:00 CET}

**6. ANDET**



Cilatus Manufacturing Services Ltd.



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning lutetium (<sup>177</sup>Lu)-chlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, som er kombineret med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev, da den indeholder vigtige oplysninger.

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge det lægemiddel, som er radioaktivt mærket med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev
3. Sådan bruges det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev er en radiofarmaceutisk precursor. Det indeholder det aktive stof lutetium (<sup>177</sup>Lu)-chlorid, som afgiver beta-minus stråling.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev er ikke beregnet til at blive brugt alene. Før brug skal det kombineres med andre lægemidler (såkaldte bærelægemidler), der er specielt udviklet til brug sammen med lutetium (<sup>177</sup>Lu). Denne proces kaldes radioaktiv mærkning.

Disse bærelægemidler kan være stoffer, der er udviklet til at genkende en bestemt type celler i kroppen. Bærelægemidlet gives til patienten i henhold til instruktionerne i lægemidlets produktinformation. Det fører derefter strålingen til det sted i kroppen, hvor det er nødvendigt for at behandle sygdom eller for at få billeder på en skærm, der bruges til at diagnosticere sygdom.

Anvendelse af et lægemiddel, som er radioaktivt mærket med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev, indebærer, at man udsættes for radioaktivitet. Din egen læge og den nuklearmedicinske læge har vurderet, at den kliniske fordel, du vil få ved brug af Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev opvejer den risiko, som strålingen forårsager.

For yderligere oplysninger henvises til indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge det lægemiddel, som er radioaktivt mærket med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev

##### Brug ikke Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev

- hvis du er allergisk over for lutetium (<sup>177</sup>Lu)-chlorid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev (angivet i afsnit 6)
- hvis du er gravid eller tror, du måske er gravid.

For yderligere oplysninger henvises til indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev må ikke administreres direkte til patienter.

Vær særligt forsigtig, når du får det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev:

- hvis du har nedsat nyrefunktion eller en sygdom i knoglemarven.

Behandling med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kan medføre følgende bivirkninger:

- nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni); blodplader er vigtige for at kunne standse blødninger
- nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni, lymfopeni eller neutropeni); hvide blodlegemer er vigtige for at kunne beskytte kroppen mod infektioner.

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

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

Når dette lægemiddel anvendes til radioaktiv mærkning af bærelægemidler kaldet somatostatin-analoger, som anvendes til behandling af neuroendokrine tumorer, vil det radioaktivt mærkede bærelægemiddel udskilles gennem nyrene. Derfor vil lægen tage en blodprøve til måling af din nyrefunktion, før behandlingen påbegyndes, og under selve behandlingen.

Behandling med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kan påvirke den måde, din lever fungerer på. Lægen vil tage en blodprøve for at kontrollere din leverfunktion under behandlingen.

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

Efter at neuroendokrine tumorer er blevet behandlet med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ), kan du opleve symptomer, der skyldes frigivelse af hormoner fra tumorcellerne, såkaldt karcinoid krise. Sig det til lægen, hvis du føler dig kraftesløs eller svimmel, eller hvis du blusser i ansigtet eller får diarré efter en behandling.

Behandling med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kan forårsage tumorlysesyndrom, en tilstand, der skyldes hurtig nedbrydning af tumorceller. Dette kan medføre unormale blodprøveresultater, uregelmæssig hjerterytme, nyresvigt eller krampeanfald inden for en uge efter behandlingsstart. Lægen vil tage blodprøver for at overvåge dig for dette syndrom. Sig det til lægen, hvis du oplever muskelsmerter, muskelsvaghed, forvirring eller åndenød.

Se indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, vedrørende yderligere advarsler og forsigtighedsregler.

### **Børn og unge**

Tal med din nuklearmedicinske læge, hvis du er under 18 år.

Brug af Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev til børn og unge under 18 år afhænger af det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

### **Brug af anden medicin sammen med lægemidler, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev**

Fortæl altid den nuklearmedicinske læge, hvis du bruger anden medicin, for nylig har taget anden

medicin eller planlægger at tage anden medicin, da det kan påvirke behandlingen. Det vides ikke, om lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid påvirker andre lægemidler, eller andre lægemidler påvirker lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid, da der ikke er udført særlige undersøgelser heraf.

### **Graviditet og amning**

Før du får et lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, skal du fortælle det til den nuklearmedicinske læge, hvis du kan tænkes at være gravid, hvis du har sprunget en menstruation over, eller hvis du ammer.

Hvis du er i tvivl, er det vigtigt, at du rådfører dig med den nuklearmedicinske læge, som har ansvaret for behandlingen.

#### *Hvis du er gravid*

Hvis du er gravid, må du ikke få lægemidler, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

#### *Hvis du ammer*

Du vil blive bedt om at holde op med at amme.

Spørg den nuklearmedicinske læge om, hvornår du kan begynde at amme igen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner kan muligvis blive påvirket af det lægemiddel, der anvendes i kombination med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev. Læs indlægssedlen for det pågældende lægemiddel omhyggeligt.

## **3. Sådan bruges det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev**

Der er strenge lovbestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. Lægemidler, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, må kun anvendes i særlige, kontrollerede lokaler. Præparatet må kun håndteres og gives til dig af personale, der er oplært i og kvalificeret til at anvende det på sikker måde. De pågældende personer vil drage særlig omsorg for, at præparatet anvendes sikkert, og vil holde dig orienteret om, hvad de foretager sig.

Den nuklearmedicinske læge, der har ansvaret for behandlingen, vil fastsætte den dosis af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, som du skal have. Du vil få den mindste dosis, der er nødvendig for at opnå et tilfredsstillende resultat, afhængigt af det lægemiddel, du får med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, og hvad det skal anvendes til.

### **Indgivelse af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, samt behandlingsforløbet**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev må kun anvendes i kombination med et andet lægemiddel (bærelægemiddel), der er særligt udviklet til og godkendt med henblik på kombination med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid. Indgivelsesmåden afhænger af typen af det lægemiddel, der er bærestof. Læs indlægssedlen for det pågældende lægemiddel.

### **Behandlingens varighed**

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

### **Efter indgivelse af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev**

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, om du skal tage særlige forholdsregler efter at have fået det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev. Spørg den nuklearmedicinske læge, hvis der er mere, du vil vide.

### **Hvis du har fået for meget af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med**

### **Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev**

Det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev, håndteres af en nuklearmedicinsk læge under strengt kontrollerede forhold. Der er derfor kun meget lille risiko for overdosering. I tilfælde af en overdosis vil du imidlertid få passende behandling.

Spørg den nuklearmedicinske læge med ansvar for behandlingen, hvis der er mere, du vil vide om det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev.

## **4. Bivirkninger**

Lægemidler, der er radioaktivt mærket med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev, kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der er rapporteret om forbigående mundtørhed hos patienter med prostatakræft i behandling med lutetium (<sup>177</sup>Lu).

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

- Nedsat antal blodlegemer (blodplader og røde og hvide blodlegemer)
- Kvalme
- Opkastning

### **Bivirkninger rapporteret blandt patienter behandlet for neuroendokrine tumorer:**

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

- Let midlertidigt hårtab

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

- Knoglemarvskræft (myelodysplastisk syndrom)
- Et nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni)

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

- Knoglemarvskræft (akut myeloid leukæmi)

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

- Karcinoid krise (frigivelse af hormoner fra tumorcellerne)
- Tumorlysesyndrom (hurtig nedbrydning af tumorceller)
- Et nedsat antal røde blodlegemer, blodplader og hvide blodlegemer (pancytopeni)
- Mundtørhed

Knoglemarvskræft (myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi) er blevet rapporteret hos patienter flere år efter behandling af neuroendokrine tumorer med bærelægemidler, som var mærket radioaktivt med lutetium (<sup>177</sup>Lu).

Efter indgift af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev, vil det afgive en vis mængde ioniserende stråling (radioaktivitet), som betyder, at der er en risiko for kræft og udvikling af arvelige defekter. I alle tilfælde vil risikoen ved strålingen opvejes af fordelene ved at få det radioaktivt mærkede lægemiddel.

Se indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev.

### **Indberetning af bivirkninger**

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

sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

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

Følgende oplysninger er til speciallægen:

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev efter den dato og det klokkeslæt, som er trykt på etiketten efter EXP. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev opbevares i den originale emballage, der skærmer mod stråling.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev indeholder:

- Aktivt stof: lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid.  
1 ml steril opløsning indeholder 51,8 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART) svarende til maksimalt 12,6 mikrogram lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) (som chlorid). (GBq: GigaBecquerel er måleenheden for radioaktivitet).
- Øvrigt indholdsstof: saltsyre, fortyndet.

### Udseende og pakningsstørrelse

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev er en radiofarmaceutisk mærkningsopløsning. Det fremtræder som en klar, farveløs opløsning i et klart hætteglas (type I) på 5 eller 10 ml med henholdsvis konisk eller flad bund, med en teflonbelagt chlorobutylgummiprop og lukket med aluminiumslåg.

Hætteglassene er anbragt i en blybeholder til afskærmning og pakket i en polystyrenæske og en ydre karton.

Pakningsstørrelser:

5 ml hætteglas: 1, 2 eller 3 hætteglas

10 ml hætteglas: 1, 2 eller 3 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Hvert hætteglas indeholder en opløsning med et volumen på mellem 1 ml og 8 ml svarende til en aktivitet fra 5,2 til 414,4 GBq (på referencetidspunktet for aktivitet). Voluminet afhænger af, hvor stor en mængde lægemiddel, kombineret med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, der er nødvendig til administration for den nuklearmedicinske læge.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Danmark

### Fremstiller

Cilatus Manufacturing Services Limited  
Pembroke House  
28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2  
D02 EK84  
Irland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

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

---

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det fuldstændige produktresumé for Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev er vedlagt som et separat dokument i pakningen for at give sundhedspersoner yderligere videnskabelig og praktisk information om anvendelsen af dette radioaktive lægemiddel.

Der henvises til produktresuméet.