

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev 51,8 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 51,8 GBq Lutetium (^{177}Lu) Chlorid zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART); dies entspricht einem Maximum von 12,6 Mikrogramm Lutetium (^{177}Lu) (als Chlorid).

Der ART ist definiert als das Ende der Herstellung. Die minimale spezifische Aktivität beträgt 3000 GBq/mg Lutetium (^{177}Lu) zum ART.

Jede 5 ml-Durchstechflasche enthält ein Volumen von 0,1 ml bis 4 ml, was einer Aktivität von 5,2 bis 207,2 GBq zum ART entspricht.

Jede 10 ml-Durchstechflasche enthält ein Volumen von 0,1 ml bis 8 ml, was einer Aktivität von 5,2 bis 414,4 GBq zum ART entspricht.

Die Aktivität zu dem vom Kunden bestellten Datum und Zeitpunkt, angegeben als KAL (Kalibrierung), wird durch die ab dem ART verstrichene Zeit und die Halbwertszeit von Lutetium (^{177}Lu) bestimmt.

Lutetium (^{177}Lu) hat eine Halbwertszeit von 6,7 Tagen. Lutetium (^{177}Lu), ohne Trägerzusatz, wird durch Neutronenbestrahlung von angereichertem Ytterbium (^{176}Yb) hergestellt. Lutetium (^{177}Lu) zerfällt unter β -Minus-Emission zu stabilem Hafnium (^{177}Hf), wobei die häufigste β -Minus-Emission (79,3%) eine maximale Energie von 497 keV hat. Es wird auch niedrige Gammastrahlung emittiert, zum Beispiel bei 113 keV (6,2%) und 208 keV (11%).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Markerzubereitung, Lösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev ist eine Markerzubereitung und nicht zur direkten Anwendung am Patienten vorgesehen. Es darf nur zur radioaktiven Markierung von Trägermolekülen verwendet werden, die spezifisch für die radioaktive Markierung mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid entwickelt und zugelassen wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev darf nur von Fachleuten angewendet werden, die über Erfahrung mit radioaktiver *in-vitro*-Markierung verfügen.

Dosierung

Die Menge an Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev, die zur radioaktiven Markierung benötigt wird, und die Menge des mit Lutetium (^{177}Lu) markierten Arzneimittels, das anschließend gegeben wird, hängen von

dem radioaktiv markierten Arzneimittel und seiner vorgesehenen Anwendung ab. Nähere Angaben sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Kinder und Jugendliche

Nähere Informationen zur Anwendung von mit Lutetium (^{177}Lu) markierten Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Art der Anwendung

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev ist zur radioaktiven *in-vitro*-Markierung von Arzneimitteln vorgesehen, die anschließend entsprechend ihrer zugelassenen Art der Anwendung gegeben werden.

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev darf dem Patienten nicht direkt gegeben werden.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bestehende Schwangerschaft, Verdacht auf Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.6).

Informationen zu Gegenanzeigen bei einzelnen mit Lutetium (^{177}Lu) markierten Arzneimitteln, die durch radioaktive Markierung mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev hergestellt wurden, sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten

Die Strahlenexposition muss bei jedem einzelnen Patienten durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie vernünftigerweise möglich sein, um den erforderlichen therapeutischen Erfolg erzielen zu können.

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev darf dem Patienten nicht direkt gegeben werden, sondern muss für die radioaktive Markierung von Trägermolekülen wie monoklonalen Antikörpern, Peptiden, Vitaminen oder anderen Substraten verwendet werden.

Nierenfunktionsstörung und hämatologische Erkrankungen

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss bei diesen Patienten sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenexposition auftreten kann. Es wird empfohlen, eine individuelle strahlendosimetrische Bewertung bestimmter Organe durchzuführen, die möglicherweise nicht die Zielorgane der Behandlung sind.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie

Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) wurden nach Behandlung mit einer Lutetium (^{177}Lu)-Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie von neuroendokrinen Tumoren beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit potentiellen Risikofaktoren, wie einer vorherigen Behandlung mit chemotherapeutischen Substanzen (wie z.B. alkylierenden Substanzen).

Myelosuppression

Während der Radioliganden-Therapie mit Lutetium (^{177}Lu) kann es zu Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie und weniger häufig zu Neutropenie kommen. Die meisten Ereignisse waren von milder Ausprägung und vorübergehender Natur, aber in einigen Fällen benötigten die Patienten Blut- und Thrombozyteninfusionen. Bei manchen Patienten kann mehr als eine Zelllinie betroffen sein und es wurden Panzytopenien berichtet, die einen Abbruch der Behandlung erforderlich machten. Gemäß der klinischen Richtlinien muss vor Behandlungsbeginn ein Blutbild erstellt und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Bestrahlung der Nieren

Radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga werden über die Nieren ausgeschieden. Nach Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapien von neuroendokrinen Tumoren mit anderen Radioisotopen wurde eine durch Radioaktivität verursachte Nephropathie berichtet. Gemäß der klinischen Richtlinien sollte vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung die Nierenfunktion untersucht werden und es sollten Schutzmaßnahmen für die Nieren erwogen werden.

Hepatotoxizität

In der Zeit nach Zulassung und in der Literatur wurden Fälle von Hepatotoxizität bei Patienten mit Lebermetastasen während der Behandlung mit Lutetium (^{177}Lu)-Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie bei neuroendokrinen Tumoren berichtet. Die Leberfunktion sollte während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Bei betroffenen Patienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Hormonsekretionssyndrome

Es liegen Berichte über eine karzinoide Krise und andere mit der Freisetzung von Hormonen aus funktionellen neuroendokrinen Tumoren assoziierte Syndrome nach einer Lutetium (^{177}Lu)-Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie vor, die im Zusammenhang mit der Bestrahlung der Tumorzellen stehen könnten. Zu den berichteten Symptomen zählen Hitzegefühl und Diarrhö in Verbindung mit Hypotonie. In manchen Fällen sollte eine stationäre Beobachtung der Patienten über Nacht erwogen werden (z. B. bei Patienten mit pharmakologisch schlecht kontrollierten Symptomen). Bei Hormonkrisen könnte unter anderem wie folgt behandelt werden: intravenös hochdosierte Somatostatin-Analoga, intravenöse Flüssigkeitstherapie, Kortikosteroide sowie Korrektur der Elektrolytungleichgewichte bei Patienten mit Diarrhö und/oder Erbrechen.

Tumorlysesyndrom

Im Anschluss an eine Radioliganden-Therapie mit Lutetium (^{177}Lu) wurde über das Auftreten des Tumorlysesyndroms berichtet. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Niereninsuffizienz und hoher Tumorbelastung könnte ein größeres Risiko bestehen und daher müssen sie mit erhöhter Vorsicht behandelt werden. Die Nierenfunktion sowie der Elektrolythaushalt müssen zu Beginn und während der Behandlung beurteilt werden.

Extravasation

Es liegen Berichte über Extravasation von mit Lutetium (^{177}Lu) markierten Liganden im Rahmen der Vermarktung vor. Im Falle einer Extravasation muss die Infusion des Arzneimittels unverzüglich gestoppt werden und es müssen umgehend der Facharzt für Nuklearmedizin und der Radiopharmakologe informiert werden. Die Handhabung sollte entsprechend der lokalen Protokolle erfolgen.

Strahlenschutz

Im Rahmen einer Punktquellen-Approximation wurde gezeigt, dass die durchschnittliche Dosisleistung, der eine Person in einem Abstand von 1 Meter von der Körpermitte des Patienten mit einem Abdominalradius von 15 cm 20 Stunden nach Anwendung einer Dosis von 7,3 GBq mit

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev markiertem radioaktivem Arzneimittel (restliche Radioaktivität 1,5 GBq) ausgesetzt ist, 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ beträgt. Wird der Abstand zum Patienten auf 2 Meter verdoppelt, reduziert dies die Dosisleistung um einen Faktor von 4 auf 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Dieselbe Dosis bei einem Patienten mit einem Abdominalradius von 25 cm führt bei einem Abstand von 1 Meter zu einer Dosisleistung von 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Der allgemeingültige Schwellenwert für die Entlassung des behandelten Patienten aus dem Krankenhaus liegt bei 20 $\mu\text{Sv/h}$. In den meisten Ländern ist die Expositionsgrenze für Klinikpersonal dieselbe wie für die allgemeine Öffentlichkeit, und zwar 1 mSv/Jahr. Wenn die Dosisleistung von 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ als Durchschnittswert herangezogen wird, darf das Klinikpersonal ca. 300 Stunden/Jahr in unmittelbarer Nähe zu Patienten arbeiten, die mit durch Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev markierten radioaktiven Arzneimitteln behandelt wurden, ohne Strahlenschutzrüstung zu tragen. Selbstverständlich wird von den Mitarbeitern im Bereich der Nuklearmedizin erwartet, standardmäßige Strahlenschutzrüstung zu tragen. Alle weiteren Personen, die sich in unmittelbarer Nähe zum behandelten Patienten befinden, sollten über Möglichkeiten informiert werden, wie sie ihre Exposition gegenüber der vom Patienten ausgehenden Strahlung reduzieren können.

Besondere Warnhinweise

Informationen zu besonderen Warnhinweisen und besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von mit Lutetium (^{177}Lu) markierten Arzneimitteln sind auch in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf Angehörige, Pflegekräfte und Klinikpersonal, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Lutetium(^{177}Lu) und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Informationen zu mit der Anwendung von Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln verbundenen Wechselwirkungen sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn die Gabe von radioaktiven Arzneimitteln an eine Frau im gebärfähigen Alter geplant ist, muss zuvor unbedingt festgestellt werden, ob sie schwanger ist. Jede Frau, bei der eine Monatsblutung ausgeblieben ist, sollte so lange als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Wenn Zweifel in Bezug auf eine mögliche Schwangerschaft einer Frau bestehen (wenn eine Periode ausgeblieben ist, wenn die Periode sehr unregelmäßig ist usw.) sollten der Patientin andere Methoden (sofern verfügbar) angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung verwendet wird. Vor der Anwendung von ^{177}Lu -markierten Arzneimitteln ist eine Schwangerschaft mit einem geeigneten/validierten Test auszuschließen.

Schwangerschaft

Lutetium(^{177}Lu)-markierte Arzneimittel dürfen aufgrund des Risikos für eine Exposition des Fötus gegenüber ionisierender Strahlung während einer bestehenden Schwangerschaft, bei Verdacht auf Schwangerschaft oder nicht ausgeschlossener Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Bevor radioaktive Arzneimittel an eine stillende Frau gegeben werden, sollte die Möglichkeit erwogen werden, die Anwendung des Radionuklids zu verschieben, bis die Frau das Stillen beendet hat. Des Weiteren sollte überlegt werden, welches radioaktive Arzneimittel am besten geeignet ist, wobei der Übergang von Radioaktivität in die Muttermilch zu berücksichtigen ist. Wenn die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid auf die männliche und weibliche Fertilität wurden bei Tieren nicht untersucht. Für männliche und weibliche Geschlechtsorgane konnten geringe Expositionen nachgewiesen werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass ¹⁷⁷Lu-markierte Arzneimittel eine Reproduktionstoxizität wie beispielsweise spermatogenetische Schäden in männlichen Hoden oder genetische Schädigungen in männlichen Hoden bzw. weiblichen Eierstöcken verursachen.

Nähere Informationen zur Anwendung von Lutetium (¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimitteln in Bezug auf die Fertilität sind in der Zusammenfassung der Merkmale des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nach Behandlung mit Lutetium (¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimitteln sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die auf eine Anwendung eines Lutetium (¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimittels, das durch radioaktive Markierung mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev hergestellt wurde, folgenden Nebenwirkungen sind von dem jeweiligen angewendeten Arzneimittel abhängig. Derartige Informationen sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann Krebs auslösen und es besteht die Möglichkeit einer Entwicklung von Erbschäden. Die durch die therapeutische Exposition bedingte Strahlendosis kann zu vermehrtem Auftreten von Krebs und Mutationen führen. Es muss daher in jedem Fall sichergestellt sein, dass die Risiken aufgrund der Strahlenexposition geringer sind als die der Krankheit selbst.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Konvention gemäß ihrer Häufigkeit in Kategorien eingeteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gutartige,		Refraktäre Zytopenie	Akute	

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		mit multilineärer Dysplasie (Myelodysplastisches Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4)	myeloische Leukämie (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombozytopenie Leukopenie Lymphopenie	Neutropenie		Panzytopenie
Endokrine Erkrankungen				Karzinoide Krise
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen			Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mundtrockenheit

Vorübergehende Mundtrockenheit wurde bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom berichtet, die mit Lutetium (¹⁷⁷Lu)-markierte und gegen PSMA gerichtete Radioliganden erhielten.

Alopezie

Eine als leicht und vorübergehend beschriebene Alopezie wurde bei Patienten beobachtet, die eine Lutetium (¹⁷⁷Lu) Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie bei neuroendokrinen Tumoren erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Anwesenheit von freiem Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid im Körper nach einer versehentlichen Anwendung von Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev führt zu erhöhter Knochenmarkstoxizität und einer Schädigung der hämatopoetischen Stammzellen. Daher muss im Fall einer versehentlichen Anwendung von Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev die Radiotoxizität für den Patienten unverzüglich (d. h. innerhalb 1 Stunde) durch Gabe von Mitteln, die Chelatoren (Komplexbildner) wie Ca-DTPA oder Ca-EDTA enthalten, reduziert werden, um die Elimination des Radionuklids aus dem Körper zu beschleunigen.

In medizinischen Einrichtungen, die zu therapeutischen Zwecken Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev zur radioaktiven Markierung von Trägermolekülen verwenden, müssen folgende Mittel verfügbar sein:

- Ca-DTPA (Calcium-Trinatrium-Diethylentriaminpentaacetat) oder
- Ca-EDTA (Calcium-Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat)

Diese Chelatbildner unterstützen die Elimination der Lutetium (¹⁷⁷Lu)-Radiotoxizität, indem sie das

Calcium-Ion im Komplex gegen ein Lutetium (^{177}Lu)-Ion austauschen. Aufgrund der Fähigkeit der Chelat-Liganden (DTPA, EDTA) zur Bildung wasserlöslicher Komplexe werden diese Komplexe samt dem gebundenen Lutetium (^{177}Lu) rasch über die Nieren ausgeschieden.

1 g des Chelatbildners sollte durch langsame intravenöse Injektion über 3 bis 4 Minuten oder durch Infusion (1 g in 100 bis 250 ml Glucose oder Natriumchlorid 9 mg/ml [0,9%] Injektionslösung) gegeben werden.

Die Wirksamkeit dieser Entgiftung mittels Chelatbildnern ist unmittelbar nach oder innerhalb einer Stunde nach Exposition, wenn das Radionuklid noch in Gewebsflüssigkeit und Plasma zirkuliert bzw. verfügbar ist, am höchsten. Auch mehr als 1 Stunde nach Exposition kann der Chelator noch wirksam gegeben werden; seine Wirksamkeit dürfte allerdings vermindert sein. Die intravenöse Gabe sollte nicht länger als 2 Stunden dauern.

In jedem Fall müssen die Blutwerte des Patienten überwacht und bei Nachweis einer Radiotoxizität sofort geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Die Toxizität von freiem Lutetium (^{177}Lu) aufgrund einer während der Therapie erfolgenden *in-vivo*-Freisetzung aus dem markierten Biomolekül in den Körper kann durch die anschließende Gabe von Chelatbildnern vermindert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Radiotherapeutika, ATC-Code: V10X

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch radioaktive Markierung mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev hergestellt wurden, sind von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels abhängig. Nähere Angaben sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Lutetium (^{177}Lu) emittiert β -Minus mit mittlerer Maximalenergie (0,498 MeV) und einer maximalen Gewebepenetration von ca. 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) emittiert darüber hinaus niederenergetische γ -Strahlen, die mit denselben Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln eine Szintigraphie sowie Untersuchungen der Bioverteilung und der Dosimetrie ermöglichen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt mit der Begründung, dass das spezifische Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen keinen signifikanten therapeutischen Nutzen gegenüber bestehenden Behandlungen von pädiatrischen Patienten bietet. Diese Freistellung erstreckt sich allerdings nicht auf alle therapeutischen Anwendungen des Arzneimittels, wenn es an ein Trägermolekül gebunden ist (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch radioaktive Markierung mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev hergestellt wurden, sind von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels abhängig.

Verteilung nach versehentlicher intravenöser Gabe von Lutetium(¹⁷⁷Lu) Chlorid

Daten aus Experimenten an Mäusen, Ratten und Kaninchen deuten darauf hin, dass mehr als die Hälfte des Lutetiums (¹⁷⁷Lu), das in den Körperkreislauf gelangt, im Skelett abgelagert wird und nur geringe Mengen in die Leber und die Nieren gelangen. Lutetium (¹⁷⁷Lu) hat eine biologische Halbwertszeit von 10 bis 40 Tagen im Weichteilgewebe von Mäusen und Ratten, aber eine sehr lange biologische Halbwertszeit im Skelett. Diese langen Halbwertszeiten im Skelett sind jedoch für Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid ohne Trägerzusatz nicht relevant, da es mit einer Halbwertszeit von 6,7 Tagen nach der Gabe vollständig zerfällt und somit eine Akkumulation im Laufe der Zeit verhindert wird. Nach intravenöser Injektion von Lutetium(¹⁷⁷Lu) Chlorid wird Lutetium (¹⁷⁷Lu) überwiegend, aber langsam über den Urin ausgeschieden. Eine gewisse fäkale Ausscheidung wird ebenfalls beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften von mit Lutetium (¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Gabe mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markiert werden, sind von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels abhängig.

Die Toxizität von nicht radioaktivem Lutetiumchlorid wurde an verschiedenen Säugetierarten unter Verwendung unterschiedlicher Arten der Anwendung untersucht. Die intraperitoneale LD₅₀ für Mäuse wurde mit ca. 315 mg/kg angegeben. Bei Katzen wurden bei einer kumulativen intravenösen Dosis von bis zu 10 mg/kg keine pharmakologischen Auswirkungen auf die Atmung und die kardiovaskuläre Funktion beobachtet. Eine hohe Dosis von 10 GBq Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid enthält 2,4 µg Lutetium, entsprechend einer Dosis beim Menschen von 0,034 µg/kg. Diese Dosis liegt ca. 7 Größenordnungen unter der intraperitonealen LD₅₀ für Mäuse und mehr als 5 Größenordnungen unter der bei Katzen beobachteten Dosis ohne beobachtete Wirkung (NOEL). Eine durch Lutetium bedingte Metall-Ionen-Toxizität von mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev markierten Arzneimitteln kann daher ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure, verdünnt

6.2 Inkompatibilitäten

Die radioaktive Markierung von Arzneimitteln wie beispielsweise monoklonalen Antikörpern, Peptiden, Vitaminen oder anderen Substraten mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid reagiert sehr empfindlich auf die Anwesenheit von Spurenmetall-Verunreinigungen.

Es ist wichtig, dass alle für die Herstellung des radioaktiv markierten Arzneimittels verwendeten Glasgeräte, Spritzenadeln usw. gründlich gereinigt sind, um sicherzustellen, dass sie frei von derartigen Spurenmetall-Verunreinigungen sind. Um Spurenmetall-Verunreinigungen zu minimieren, sollten ausschließlich Spritzenadeln (z. B. nichtmetallische) mit nachgewiesener Beständigkeit gegen schwache Säuren verwendet werden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln außer den radioaktiv zu markierenden Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Bis zu 11 Tage ab dem Datum der Herstellung.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unverzüglich angewendet werden, es sei denn, durch die Methode zur Entnahme aus der Durchstechflasche oder zur Hinzufügung zur

Durchstechflasche wird das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen.
Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Lagerung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor unnötiger Strahlenexposition zu schützen.

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige 5-ml- oder 10-ml-Typ-I-Glas-Durchstechflasche, mit entweder konischem oder flachem Boden, mit einem teflonbeschichteten Chlorbutylkautschukstopfen, verschlossen mit einer Aluminiumkappe.

Die Durchstechflaschen werden zur Abschirmung in ein Bleibehältnis gestellt und in eine Polystyrolschachtel sowie einen Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

5 ml Durchstechflasche: 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen

10 ml Durchstechflasche: 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev ist nicht zur direkten Anwendung an Patienten vorgesehen.

Allgemeiner Warnhinweis

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen und in speziell dafür vorgesehenen klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Empfang, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Hinweise zur Radiomarkierung von Trägermolekülen bzw. der Zubereitung der anwendungsbereiten radioaktiven Arzneimittel, siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit dieses Behältnisses beeinträchtigt wird, darf es nicht verwendet werden.

Die Anwendung hat so zu erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. Ausreichende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Die Dosisleistungen an der Oberfläche und die angereicherte Dosis hängen von vielen Faktoren ab. Messungen am Standort und während der Arbeit sind unabdingbar und sollten zur genaueren und

aufschlussreichen Ermittlung der Gesamtstrahlendosis, der das Personal ausgesetzt ist, geübt werden. Das medizinische Personal ist angehalten, die Dauer des engen Kontakts mit Patienten, denen mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-markierte Radiopharmazeutika injiziert werden, zu minimieren. Es wird empfohlen, die Patienten mit Fernsehmonitorsystemen zu überwachen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Lutetium (¹⁷⁷Lu) wird insbesondere die Vermeidung einer internen Kontamination empfohlen. Aus diesem Grund ist bei direktem Kontakt mit dem Radiopharmazeutikum (Durchstechflasche/Spritze) und dem Patienten das Tragen qualitativ hochwertiger Schutzhandschuhe (Latex/Nitril) zwingend erforderlich. Zur Minimierung der durch wiederholte Exposition bedingten Strahlenexposition gibt es keine spezifischen Empfehlungen, außer der strikten Einhaltung der vorstehend genannten.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder durch Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Die nach der intravenösen Gabe eines Lutetium (¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimittels von verschiedenen Organen aufgenommene Strahlendosis ist von dem jeweiligen radioaktiv markierten Molekül abhängig.

Informationen zur Strahlendosimetrie jedes einzelnen Arzneimittels nach Anwendung der radioaktiv markierten Zubereitung sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Anhand der nachfolgenden Dosimetrietabellen kann die Beteiligung von nicht-konjugiertem Lutetium (^{177}Lu) an der Strahlendosis nach Anwendung von Lutetium (^{177}Lu)-markiertem Arzneimittel oder aufgrund einer versehentlichen intravenösen Injektion von Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev bewertet werden.

Die Dosisberechnungen (absorbierte normalisierte Dosen für die Zielorgane [mGy/MBq] und effektive normalisierte Dosen [mSv/MBq]) wurden im Dosisrechner Olinda/EXM 2 unter Verwendung des \hat{A} -Mittelwerts (\hat{A} -Mittelwert zwischen den aus den einzelnen berücksichtigten Tierstudie erhaltenen Werten) für jedes Ausgangsorgan nach Verabreichung von 1000 MBq durchgeführt. Im Folgenden sind die Organdosierungen für ein erwachsenes männliches und weibliches Model sowie für männliche und weibliche Modelle von 15 Jahren, 10 Jahren, 5 Jahren, 1 Jahr und Neugeborenen entsprechend ICRP 89 (*International Commission on Radiological Protection*) aufgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass osteogene Zellen, Leber, Nieren, rotes Knochenmark und Milz die wesentlichen Zielorgane für die Biodistribution von Lutetium (^{177}Lu) Chlorid sind.

Tabelle 2: Geschätzte normalisierte absorbierte Organdosis [mGy/MBq] und normalisierte effektive Dosis (mSv/MBq) bei männlichen Modellen, berechnet mit dem Olinda/EXM 2-Dosisrechner für $^{177}\text{LuCl}_3$

Zielorgan	Erwachsene	15 Jahre alt	10 Jahre alt	5 Jahre alt	1 Jahr	Neugeborene
Nebennieren	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Gehirn	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Speiseröhre	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Augen	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Gallenblasenwand	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Wand des unteren Dickdarms	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Dünndarm	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Magenwand	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Wand des oberen Dickdarms	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Rektum	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Herzwand	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Niere	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Leber	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Lunge	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Bauchspeicheldrüse	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
Speicheldrüsen	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Rotes Knochenmark	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene Zellen	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milz	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Hoden	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Thymusdrüse	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Schilddrüse	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Harnblasenwand	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Restlicher Körper	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Effektive Dosis [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tabelle 3: Geschätzte normalisierte absorbierte Organdosis [mGy/MBq] und normalisierte effektive Dosis (mSv/MBq) bei weiblichen Modellen, berechnet mit dem Olinda/EXM 2-Dosisrechner für $^{177}\text{LuCl}_3$

Zielorgan	Erwachsene	15 Jahre alt	10 Jahre alt	5 Jahre alt	1 Jahr	Neugeborene
Nebennieren	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Gehirn	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Brüste	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Speiseröhre	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Augen	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Gallenblasenwand	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Wand des unteren Dickdarms	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Dünndarm	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Magenwand	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Wand des oberen Dickdarms	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Rektum	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Herzwand	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Niere	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Leber	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Lunge	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Eierstöcke	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Bauchspeicheldrüse	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Speicheldrüsen	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Rotes Knochenmark	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene Zellen	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milz	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Thymusdrüse	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Schilddrüse	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Harnblasenwand	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Uterus	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Restlicher Körper	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Effektive Dosis [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Vor der Anwendung sollten die Unversehrtheit der Verpackung und die Radioaktivität überprüft werden. Die Aktivität kann mit einer Ionisationskammer gemessen werden.

Lutetium (^{177}Lu) ist ein Beta(-)/Gammastrahler. Aktivitätsmessungen mit einer Ionisationskammer sind sehr empfindlich gegenüber geometrischen Faktoren, weshalb sie nur unter entsprechend validierten geometrischen Bedingungen erfolgen sollten.

Es sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Sterilität und Radioaktivität zu beachten.

Die Entnahme muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen

dürfen erst nach Desinfektion des Stopfens geöffnet werden, und die Lösung sollte durch den Stopfen mithilfe einer Einwegspritze, die mit einer geeigneten Abschirmung und einer sterilen Einmalkanüle versehen ist, oder mit einem zugelassenen automatischen Applikationssystem entnommen werden.

Wenn die Unversehrtheit dieser Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Der Komplexbildner und weitere Reagenzien sollten der Durchstechflasche mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid hinzugefügt werden. Freies Lutetium (^{177}Lu) wird aufgenommen und reichert sich in den Knochen an. Dies kann zu Osteosarkomen führen. Es wird empfohlen, vor der intravenösen Gabe von Lutetium (^{177}Lu)-markierten Konjugaten eine bindende Substanz wie DTPA zuzugeben, damit diese gegebenenfalls mit freiem Lutetium (^{177}Lu) einen Komplex bildet und dann eine rasche Ausscheidung von Lutetium (^{177}Lu) über die Nieren erfolgen kann.

Eine angemessene Qualitätskontrolle der radiochemischen Reinheit von gebrauchsfertigen radioaktiven Arzneimitteln, die nach der radioaktiven Markierung mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billeve erhalten werden, ist sicherzustellen. Es sollten Grenzwerte für radiochemische Verunreinigungen gesetzt werden, die dem radiotoxikologischen Potenzial von Lutetium (^{177}Lu) Rechnung tragen. Freies, ungebundenes Lutetium (^{177}Lu) sollte dementsprechend auf ein Minimum reduziert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev 51,8 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 51,8 GBq Lutetium(¹⁷⁷Lu) Chlorid zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure, verdünnt

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Markerzubereitung, Lösung.

1 Durchstechflasche
2 Durchstechflaschen
3 Durchstechflaschen

VOL.: ... ml	VOL.: ... ml	VOL.: ... ml
Aktivität bei KAL: ... GBq/Durchstechflasche	Aktivität bei KAL: ... GBq/Durchstechflasche	Aktivität bei KAL: ... GBq/Durchstechflasche

KAL: {TT/MM/JJJJ, hh:00 CET}

Spezifische Aktivität zum ART: ... GBq/mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur *in vitro* radioaktiven Markierung.

NICHT ZUR DIREKTEN ANWENDUNG AN PATIENTEN VORGESEHEN.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis {TT.MM.JJJJ, hh:00 CET}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor unnötiger Strahlenexposition zu schützen.

In Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BLEIBEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev 51,8 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
Lutetium (^{177}Lu) Chlorid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 51,8 GBq Lutetium(^{177}Lu) Chlorid zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure, verdünnt

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Markerzubereitung, Lösung.

1 Durchstechflasche

Vol.: ... ml

Aktivität bei KAL: ... GBq/Durchstechflasche

KAL: {TT/MM/JJJJ, hh:00 CET}

Spezifische Aktivität zum ART: ... GBq/mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur *in vitro* radioaktiven Markierung.

NICHT ZUR DIREKTEN ANWENDUNG AN PATIENTEN VORGESEHEN.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis {TT.MM.JJJJ, hh:00 CET}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor unnötiger Strahlenexposition zu schützen.

In Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE (5 ml, 10 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev 51,8 GBq/ml
Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis {TT.MM.JJJJ, hh:00 CET}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

VOLUMEN: ... ml
AKTIVITÄT bei KAL: ... GBq/Durchstechflasche
KAL: {TT/MM/JJJJ, hh:00 CET}

6. WEITERE ANGABEN



Cilatus Manufacturing Services Ltd.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev 51,8 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev kombinierte Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwachen wird.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev beachten?
3. Wie ist das mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierte Arzneimittel anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev und wofür wird es angewendet?

Es handelt sich bei Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev um eine sogenannte Markerzubereitung. Es enthält den Wirkstoff Lutetium(¹⁷⁷Lu) Chlorid, das Beta-minus-Strahlung abgibt.

Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev ist nicht für die alleinige Anwendung vorgesehen. Vor der Anwendung muss es mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden (sogenannten Trägerarzneimitteln), die eigens für die Anwendung mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid entwickelt wurden. Dieses Vorgehen wird radioaktive Markierung genannt.

Bei diesen Trägerarzneimitteln kann es sich um Stoffe handeln, die so entworfen wurden, dass sie bestimmte Arten von Zellen im Körper erkennen. Das Trägerarzneimittel wird dem Patienten gemäß den Anweisungen in der Produktinformation des jeweiligen Arzneimittels gegeben. Es bringt dann die Strahlung dorthin, wo sie im Körper benötigt wird, um Krankheiten zu behandeln oder Bilder auf einem Bildschirm zu erhalten, die zur Diagnose von Krankheiten dienen.

Mit der Anwendung eines mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimittels setzen Sie sich einer gewissen Menge an Radioaktivität aus. Ihr Arzt und der Arzt für Nuklearmedizin sind der Ansicht, dass der klinische Nutzen, durch die Anwendung von Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev, gegenüber dem mit der Strahlung verbundenen Risiko überwiegt.

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage des mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv zu markierenden Arzneimittels.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev beachten?

Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Lutetium(¹⁷⁷Lu) Chlorid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwanger sind oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten.

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage des mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv zu markierenden Arzneimittels.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev darf Patienten nicht direkt gegeben werden.

Achten Sie besonders sorgfältig auf den Umgang mit dem mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimittel:

- wenn Sie an einer Nierenfunktionsstörung oder einer Erkrankung des Knochenmarks leiden.

Bei Anwendung von Lutetium (^{177}Lu) können die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

- eine verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie);
- eine verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie), die wichtig sind, um Blutungen zu stoppen;
- eine verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Lymphopenie oder Neutropenie), die wichtig sind für den Schutz des Körpers gegen Infektionen.

Die meisten dieser Nebenwirkungen sind von milder Ausprägung und vorübergehender Natur. Bei einigen Patienten wurde eine Verringerung der Anzahl aller drei Arten von Blutzellen (rote Blutkörperchen, Blutplättchen und weiße Blutkörperchen – eine sog. Panzytopenie) beschrieben. Bei Patienten mit Panzytopenie muss die Behandlung abgebrochen werden.

Da Lutetium (^{177}Lu) manchmal einen Einfluss auf Ihre Blutzellen haben kann, wird Ihr Arzt vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung Bluttests durchführen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Kurzatmigkeit, Blutergüsse, Nasenbluten oder Zahnfleischbluten auftreten oder wenn Sie Fieber bekommen.

Wenn dieses Arzneimittel zur radioaktiven Markierung von Trägerarzneimitteln die als Somatostatin-Analoga bezeichnet werden und zur Behandlung von Krebserkrankungen, sogenannten neuroendokrinen Tumoren eingesetzt werden, wird das radioaktiv markierte Trägerarzneimittel über die Nieren ausgeschieden. Ihr Arzt wird daher vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung einen Bluttest zur Kontrolle Ihrer Nierenfunktion durchführen.

Die Behandlung mit Lutetium (^{177}Lu) kann die Funktionsweise Ihrer Leber beeinträchtigen. Ihr Arzt wird eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion während der Behandlung zu überprüfen.

Mit Lutetium (^{177}Lu) radioaktiv markierte Arzneimittel können durch ein Röhrchen direkt in eine Vene gegeben werden, das als Kanüle bezeichnet wird. Es wurde über Fälle berichtet, in denen die Flüssigkeit in das umgebende Gewebe ausgetreten ist (Extravasation). Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Schwellungen oder Schmerzen in Ihrem Arm auftreten.

Nach der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren mit Lutetium (^{177}Lu) könnten bei Ihnen Beschwerden auftreten, die mit der Freisetzung von Hormonen aus den Tumorzellen in Zusammenhang stehen. Dies wird als karzinoide Krise bezeichnet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich schwach oder schwindlig fühlen oder wenn bei Ihnen nach Ihrer Behandlung ein Hitzegefühl oder Durchfall auftreten.

Die Behandlung mit Lutetium (^{177}Lu) kann ein Tumorlysesyndrom verursachen, einen Zustand, der durch den schnellen Zerfall von Tumorzellen ausgelöst wird. Dies kann innerhalb einer Woche nach der Behandlung zu abnormalen Bluttestergebnissen, unregelmäßigem Herzschlag, Nierenversagen oder Krampfanfällen führen. Ihr Arzt wird Bluttests durchführen, um Sie auf Anzeichen dieses Syndroms zu überwachen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Verwirrung oder Kurzatmigkeit auftreten.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage des mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv zu markierenden Arzneimittels.

Kinder und Jugendliche

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt für Nuklearmedizin wenn Sie unter 18 Jahre alt sind.

Die Anwendung von Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren hängt von dem Arzneimittel ab, das mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markiert werden soll. Bitte beachten Sie die Packungsbeilage dieses Arzneimittels.

Anwendung von mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimitteln zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, da diese das Verfahren beeinträchtigen können.

Es ist nicht bekannt, ob (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid mit anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung tritt, da diesbezüglich keine spezifischen Untersuchungen durchgeführt wurden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie müssen den Arzt für Nuklearmedizin vor der Anwendung von Arzneimitteln, die mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markiert sind, informieren, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger sind, wenn Ihre Periode ausgeblieben ist oder wenn Sie stillen.

Im Zweifelsfall wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwachen wird.

Wenn Sie schwanger sind

Wenn Sie schwanger sind, dürfen keine mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimittel angewendet werden.

Wenn Sie stillen

Man wird Sie bitten, mit dem Stillen aufzuhören. Fragen Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wann Sie wieder mit dem Stillen beginnen können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Arzneimittel, die in Kombination mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev angewendet werden, können Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Lesen Sie bitte sorgfältig die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

3. Wie ist das mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierte Arzneimittel anzuwenden?

Es gibt strenge Bestimmungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung von radioaktiven Arzneimitteln. Mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierte Arzneimittel werden nur in speziell dafür bestimmten, kontrollierten Bereichen angewendet. Dieses Arzneimittel darf nur von Personen verwendet und Ihnen gegeben werden, die entsprechend geschult und qualifiziert sind, um sicher damit umgehen zu können. Diese Personen werden besonders sorgsam auf die sichere Anwendung dieses Arzneimittels achten und Sie über ihre Vorgehensweise informieren.

Der Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht, entscheidet, welche Menge an mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markiertem Arzneimittel in Ihrem Fall verwendet wird. Abhängig von dem gemeinsam mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev angewendeten Arzneimittel und davon, zu welchem Zweck es angewendet wird, wird die geringste Menge gewählt, die notwendig ist, um das gewünschte Ergebnis zu erzielen.

Anwendung des mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimittels und Durchführung des Verfahrens

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev darf nur in Kombination mit einem anderen Arzneimittel (Trägerarzneimittel) angewendet werden, das eigens für die Kombination mit Lutetium(^{177}Lu) Chlorid entwickelt und zugelassen wurde. Die Anwendung hängt von der Art des Trägerarzneimittels

ab. Lesen Sie bitte die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

Dauer des Verfahrens

Ihr Arzt für Nuklearmedizin wird Sie über die übliche Dauer des Verfahrens informieren.

Nach erfolgter Anwendung des mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimittels

Der Arzt für Nuklearmedizin wird Sie darüber informieren, ob Sie nach dem Erhalt des mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimittels besondere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen müssen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wenn Sie Fragen haben.

Wenn Ihnen eine größere Menge des mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimittels gegeben wurde, als Sie erhalten sollten

Da Sie das mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierte Arzneimittel durch einen Arzt für Nuklearmedizin und unter streng kontrollierten Bedingungen erhalten, ist eine mögliche Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, erhalten Sie falls erforderlich eine geeignete Behandlung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierten Arzneimittels haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch das mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierte Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei Patienten mit Prostatakarzinom, die mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) behandelt wurden, wurde über eine vorübergehende Mundtrockenheit berichtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verringerung der Anzahl von Blutzellen (Blutplättchen, rote oder weiße Blutkörperchen)
- Übelkeit
- Erbrechen

Nebenwirkungen bei Patienten, die wegen neuroendokriner Tumore behandelt wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Leichter vorübergehender Haarausfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Knochenmarkkrebs (myelodysplastisches Syndrom)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Neutropenie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Knochenmarkkrebs (akute myeloische Leukämie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Karzinoide Krise (Freisetzung von Hormonen aus den Tumorzellen)
- Tumorlysesyndrom (schneller Zerfall von Tumorzellen)
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, Blutplättchen und weißen Blutkörperchen (Panzytopenie)
- Mundtrockenheit

Knochenmarkkrebs (myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie) wurde bei Patienten mehrere Jahre nach der Behandlung neuroendokriner Tumore mit Trägerarzneimitteln die

mit Lutetium (^{177}Lu) radioaktiv markiert waren berichtet.

Nachdem das mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv markierte Arzneimittel gegeben wurde, wird es eine bestimmte Menge ionisierender Strahlung (Radioaktivität) abgegeben, die ein gewisses Risiko birgt, an Krebs zu erkranken oder erbliche Anomalien zu entwickeln. In jedem Fall wird das mit der Strahlung verbundene Risiko durch den möglichen Nutzen, den Sie durch die Behandlung mit dem radioaktiv markierten Arzneimittel erfahren, aufgewogen.

Nähere Angaben sind der Packungsbeilage des mit Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev aufzubewahren?

Sie werden dieses Arzneimittel nicht selbst aufbewahren müssen. Dieses Arzneimittel wird unter der Verantwortung des Fachpersonals in geeigneten Räumen aufbewahrt. Die Aufbewahrung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev darf nach dem auf dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum und nach der dort angegebenen Uhrzeit nicht mehr verwendet werden. Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev wird in der Originalverpackung aufbewahrt, die Schutz vor Strahlung bietet.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev enthält

- Der Wirkstoff ist Lutetium (^{177}Lu) Chlorid.
1 ml sterile Lösung enthält 51,8 GBq Lutetium (^{177}Lu) Chlorid zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART); dies entspricht einem Maximum von 12,6 Mikrogramm Lutetium (^{177}Lu) (als Chlorid). (GBq: GigaBecquerel ist die Einheit, in der die Radioaktivität gemessen wird).
- Der sonstige Bestandteil ist verdünnte Salzsäure.

Wie Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev aussieht und Inhalt der Packung

Lutetium (^{177}Lu) Chlorid Billev ist eine Markerzubereitung, Lösung. Es wird als klare, farblose Lösung in einer durchsichtigen 5-ml- oder 10-ml-Typ-I-Glas-Durchstechflasche, mit entweder konischem oder flachem Boden, mit einem teflonbeschichteten Chlorbutylkautschukstopfen, verschlossen mit einer Aluminiumkappe, angeboten.

Die Durchstechflaschen sind zur Abschirmung in ein Bleibehältnis verpackt und in eine Polystyrensachtel und einen Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

5 ml Durchstechflasche: 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen

10 ml Durchstechflasche: 1, 2 oder 3 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Das Volumen je Durchstechflasche reicht von 0,1 bis 8 ml Lösung (entsprechend 5,2 bis 414,4 GBq zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt). Das Volumen ist abhängig von der Menge an mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev kombiniertes Arzneimittel, die für die Anwendung durch den Arzt für Nuklearmedizin benötigt wird.

Pharmazeutischer Unternehmer

Billev Pharma ApS

Slotsmarken 10

2970 Hørsholm

Dänemark

Hersteller

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2

D02 EK84

Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lutetium (¹⁷⁷Lu) Chlorid Billev ist als separates Dokument in der Arzneimittelpackung enthalten, um medizinischem Fachpersonal zusätzliche wissenschaftliche und praktische Informationen über die Gabe dieses Radiopharmazeutikums zu geben.

Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).