

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmatseutilise prekursori lahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 51,8 GBq luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi aktiivsuse referentsajal (ART), mis vastab maksimaalselt 12,6 mikrogrammile luteetsiumile ( $^{177}\text{Lu}$ ) (kloriidina).

Aktiivsuse referentsaega (ART) määratletakse tootmise lõpetamise ajana. Minimaalne spetsiifiline aktiivsus on 3000 GBq/mg luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) ART.

Igas 5 ml viaalis sisaldub 0,1 ml kuni 4 ml lahust, mis vastab aktiivsusele 5,2 kuni 207,2 GBq ART.

Igas 10 ml viaalis sisaldub 0,1 ml kuni 8 ml lahust, mis vastab aktiivsusele 5,2 kuni 414,4 GBq ART.

Aktiivsus kliendi tellitud kuupäeval ja kellaajal, mida näitab kalibreerimisaeg, sõltub aktiivsuse referentsajast möödunud ajast ja luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) poolväärtusajast.

Luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) poolväärtusaeg on 6,7 päeva. Kandeaineta luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) toodetakse rikastatud üterbiumi ( $^{176}\text{Yb}$ ) neutronkiirgusega kiiritamisel. Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) laguneb beeta-miinus kiirguse mõjul stabiilseks hafniumiks ( $^{177}\text{Hf}$ ), kõige suurema osakaaluga beeta-miinus kiirguse (79,3%) maksimaalne energia on 497 keV. Selle käigus tekib ka vähese energiaga gammakiirgust, näiteks 113 keV (6,2%) ja 208 keV (11%).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Radiofarmatseutilise prekursori lahus.

Selge värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev on radiofarmatseutilise prekursori, mis ei ole ette nähtud vahetuks kasutamiseks patsientidel. Preparaati kasutatakse ainult spetsiaalselt luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidiga radiomärgistamiseks välja töötatud ja vastava loa saanud kandemolekulide radiomärgistamiseks.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i tohivad kasutada ainult *in vitro* radiomärgistamises kogenud arstid.

#### Annustamine

Radiomärgistuseks vajaliku Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ja seejärel manustatava luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaadi kogus sõltub radiomärgistatud ravimpreparaadist ja selle kasutuseesmärgist. Teave on radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

#### *Lapsed*

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide lastel kasutamise lisateave on radiomärgistatava

ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

### Manustamisviis

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev on ette nähtud ravimite radiomärgistamiseks *in vitro*. Radiomärgistatud ravim manustatakse seejärel ettenähtud viisil.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i ei tohi manustada vahetult patsiendile. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 12.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Teadaolev rasedus või selle kahtlus või kui rasedust ei saa välistada (vt lõik 4.6).

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistamise teel saadud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimite vastunäidustused on radiomärgistatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Kasulikkuse ja riski individuaalne hindamine

Iga patsiendi puhul peab kokkupuude kiirgusega olema põhjendatud eeldatava kasuga. Manustatud radioaktiivsus peab igal üksikjuhul olema nii vähene, kui on vajaliku ravitoime saamiseks võimalik.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i ei tohi manustada vahetult patsiendile, vaid sellega radiomärgistatakse kandjamolekule (nt monoklonaalsed antikehad, peptiidid, vitamiinid või muud substraadid).

#### Neerupuudulikkus ja hematoloogilised häired

Nende haigustega patsientide korral tuleb hoolikalt kaalutleda kasu/riski suhet, sest võimalik on suurenenud kokkupuude kiirgusega. Soovitav on hinnata konkreetsete üksikelundite (mis ei pruugi olla ravi sihtelund) kiirgusdoose.

#### *Müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidleukeemia*

Pärast neuroendokriinsete kasvaja peptiidretseptori radionukliidravi luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) on täheldatud müelodüsplastilist sündroomi (MDL) ja ägedat müeloidleukeemiat (AML) (vt lõik 4.8). Seda tuleb arvestada kasu ja riski suhte kaalumisel, eriti patsientidel, kellel on potentsiaalsed riskitegurid nagu eelnev kokkupuude keemiaravimitega (nt alküülivad ained).

#### *Müelosupressioon*

Ravi ajal luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) radioligandiga võib esineda aneemiat, trombotsütopeeniat, leukopeeniat, lümfopeeniat ja harvem neutropeeniat. Enamik juhte on kerged ja mööduvad, kuid mõnel juhul on patsiendid vajanud vere ja vereliistakute ülekannet. Mõnedel patsientidel võib see mõjutada rohkem kui ühte rakuliini ja kirjeldatud on ravi lõpetamist nõudvat pantsütopeeniat. Verepilti tuleb jälgida ravieelselt ja regulaarselt ravi ajal, vastavalt kliinilistele suunistele.

#### *Neerukiiritus*

Radiomärgisega somatostatiini analoogid erituvad neerude kaudu. Pärast neuroendokriinsete kasvaja peptiidretseptori radionukliidravi teiste radioisotoopidega, on teatatud kiirituse põhjustatud nefropaatia juhtudest. Neerufunktsiooni tuleb hinnata enne ravi alustamist ja ravi ajal ning kaaluda tuleb neerude kaitsmist, vastavalt kliinilistele suunistele.

## Hepatotoksilisus

Turuletulekujärgselt ning kirjanduses on teatatud hepatotoksilisuse juhtudest maksametastaasidega patsientidel, kes saavad peptiidretseptori radionukliidravi luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) neuroendokriinse kasvaja tõttu. Maksafunktsiooni tuleb ravi käigus regulaarselt jälgida. Mõjutatud patsientide puhul võib olla vajalik annuse vähendamine.

## Hormoonvabanemise sündroomid

Teavitatud on kartsinoidsest kriisist ja teistest sündroomidest, seoses hormoonide vabanemisega neuroendokriinsest kasvajast pärast peptiidretseptori radionukliidravi luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ), mis võib olla seotud kasvajarakkude kiiritamisega. Teavitatud kõrvaltoimete hulka kuuluvad nahapunetus ning kõhulahtisus, mida seostatakse hüpotensiooniga. Mõnel juhul tuleb kaaluda patsientide jälgimist üleöö haiglateskkonnas (nt patsiendid, kelle sümptomid on farmakoloogilise raviga halvasti kontrollitud). Hormonaalse kriisi korral võib ravi sisaldada: kõrges annuses intravenoossed somatostatiini analoogid, intravenoosne vedelikuinfusioon, kortikosteroidid ja elektrolüütide häirete korrigeerimine kõhulahtisuse ja/või oksendamisega patsientidel.

## Tuumori lüüsi sündroom

Pärast luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) põhise radioligandravi saamist on esinenud tuumori lüüsi sündroomi. Patsientidel, kellel on esinenud neerupuudulikkust ja on suurem kasvajakoomus, võib selle tekkimise risk olla suurem ning nende ravimisel tuleb olla ettevaatlikum. Enne ravi ja ravi ajal tuleb hinnata neerufunktsiooni ja elektrolüütide tasakaalu.

## Ekstrasatsioon

Turuletulekujärgselt on teatatud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ligandite ekstrasatsioonist. Ekstrasatsiooni korral tuleb ravimpreparaadi infusioon kohe peatada ja kiiresti teavitada nukleaarmeditsiini arsti ja radiofarmatseuti. Käsitlus peab olema kooskõlas kohalike eeskirjadega.

## Kiirguskaitse

Eeldusel, et kiirgusallikas on punktallikas, on keskmine kiirgusneeldumine 20 tundi pärast doosiga 7,3 GBq Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga märgistatud radiofarmatseutikumi manustamist (jääradioaktiivsus 1,5 GBq) isiku juures, kes on 1 m kaugusel patsiendi keha keskmest, mille abdominaalne raadius on 15 cm, 3,5  $\mu\text{Sv/h}$ . Kaks korda patsiendist kaugemal (2 m) on kiirgusneeldumine 4 korda väiksem, 0,9  $\mu\text{Sv/h}$ . Kui patsiendi abdominaalne raadius on 25 cm, on sama doosi korral kiirgusneeldumine 1 m kaugusel 2,6  $\mu\text{Sv/h}$ . Üldtunnustatud piirmäär ravi saanud patsiendi haiglast väljakirjutamiseks on 20  $\mu\text{Sv/h}$ . Enamikus riikides kehtib haiglatöötajatele sama doosi piirmäär kui üldrahvastikule, 1 mSv/a. Võttes keskmiseks kiirgusneeldumiseks 3,5  $\mu\text{Sv/h}$ , saavad haiglatöötajad töötada ilma kiirguskaitseta ligikaudu 300 tundi aastas nende patsientide lähedal, kellele on manustatud Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga märgistatud radiofarmatseutikume. Loomulikult peavad nukleaarmeditsiinitöötajad kasutama standardseid kiirguskaitsevahendeid. Teistele ravi saanud patsiendi lähedal viibivatele inimestele tuleb selgitada võimalusi, kuidas vähendada kokkupuudet patsiendist lähtuva kiirgusega.

## Erihoiatused

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide kasutamise erihoiatuste ja ettevaatusabinõude teavet lugege ka radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest või pakendi infolehel.

Erihoiatused sugulastele, hooldajatele ja haiglatöötajatele on lõigus 6.6.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi ja teiste ravimite koostoimeuuringuid ei ole tehtud.

Luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimpreparaatide koostoimete teave on radiomärgistatud preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised

Kui radiofarmatseutikume kavatsetakse manustada fertiilses eas naistele, tuleb kindlasti kontrollida, kas patsient on rase. Iga naise puhul, kellel on menstruatsioon ära jäänud, tuleb eeldada rasedust, kuni ei ole tõendatud vastupidist. Kui kahtlustatakse rasedust (näiteks kui menstruatsioon on ära jäänud või kui menstruatsioonid on ebaregulaarsed), tuleb kaalutleda alternatiivsete, ioniseerival kiirgusel mittepõhinevate meetodite kasutamist (kui võimalik). Enne <sup>177</sup>Lu-ga radiomärgistatud ravimpreparaatide kasutamist tuleb usaldusväärse/valideeritud meetodi abil rasedus välistada.

##### Rasedus

Luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) radiomärgistatud ravimpreparaatide kasutamine on vastunäidustatud kindlaks tehtud või kahtlustatava raseduse korral või kui rasedus ei ole välistatud, seda ioniseeriva kiirguse ohu tõttu lootele (vt lõik 4.3).

##### Imetamine

Enne radiofarmatseutikumi manustamist imetavale emale tuleb kaaluda radionukliidi manustamise edasilükkamist imetamise lõpetamiseni ja valida sobivaim radiofarmatseutikum, arvestades radioaktiivsuse eritumist rinnapiima. Kui manustamine on siiski vajalik, tuleb imetamine katkestada ja piim ära visata.

##### Fertiilsus

Luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele ei ole uuritud. Emas- ja isasloomade suguelundites on leitud väikesi kontsentratsioone. Ei saa välistada, et <sup>177</sup>Lu-ga märgistatud ravimpreparaadid põhjustavad reproduktsoonitoksilisust, sealhulgas spermatogeneesi kahjustusi meestel munandites või geenikahjustusi meestel munandites või naistel munasarjades.

Luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimite kasutamise lisateave seoses fertiilsusega on radiomärgistatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Teave luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimite toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele on radiomärgistatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Kõrvaltoimed, mis võivad tekkida pärast Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev'iga radiomärgistamise teel valmistatud luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimpreparaatide manustamist, sõltuvad konkreetsest ravimpreparaadist. See teave on esitatud radiomärgistatava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

Kokkupuudet ioniseeriva kiirgusega seostatakse vähkkasvajate ja pärilike häirete tekkeohuga. Ravist tingitud kiirgusega kokkupuutel saadud kiirgusdoos võib suurendada vähkkasvajate ja mutatsioonide

esinemissagedust. Alati peab olema tagatud, et kiirguse riskid oleksid väiksemad kui haiguse enda riskid.

### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on rühmitatud vastavalt MedDRA esinemissageduste kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu**

MedDRA Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>		Refraktaarne tsütopeenia multilineaarse düsplaasiaga (müelodüsplastiline sündroom) (vt lõik 4.4)	Äge müeloidleukeemia (vt lõik 4.4)	
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Aneemia Trombotsütopeenia Leukopeenia Lümfopeenia	Neutropeenia		Pantsütopeenia
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>				Kartsinoidne kriis
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>				Tuumori lüüsi sündroom
<b>Seedetrakti häired</b>	Iiveldus Oksendamine			Suukuivus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Alopeetsia			

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Suukuivus*

Kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel, kes said eesnäärme-spetsiifilisele membraani antigeenile (PSMA) suunatud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud radioligande on teatatud mööduvast suukuivusest.

#### *Alopeetsia*

Patsientidel, kes saavad neuroendokriinsete kasvaja peptiidretseptori radionukliidraviks luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ), on täheldatud alopeetsiat, mida on kirjeldatud kergekujulise ja mööduvana.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Vaba luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi esinemine organismis pärast Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev tahtmatut manustamist suurendab luuüdi toksilisust ja vereloome tüvirakkude kahjustumist. Seepärast tuleb Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev tahtmatu manustamise korral vähendada radiotoksilisust, manustades kohe (1 tunni vältel) intravenoosselt kelaatoreid (nt Ca- DTPA või Ca-EDTA) sisaldavaid preparaate, et elimineerida organismist radionukliid.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev'i ravieesmärgil kandjamolekulide radiomärgistamiseks kasutatavates tervishoiuasutustes peavad olema järgmised preparaadid:

- Ca-DTPA (trinaatriumkaltsiumdietüleenetriamiinpentaatsetaat) või
- Ca-EDTA (kaltsiumdinaatriumetiüleendiiamiintetraatsetaat).

Need kelaativad ained aitavad elimineerida luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu) radiotoksilisust, vahetades omavahel kompleksis olevat kaltsiumiiooni ja luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu)iooni. Kelaativate ligandide (DTPA, EDTA) omaduse tõttu moodustada vesilahustuvaid komplekse elimineeruvad kompleksid ja seotud luteetsium (<sup>177</sup>Lu) kiiresti neerude kaudu.

Üks gramm kelaativat ainet tuleb manustada aeglase 3...4-minutilise intravenoosse süste või infusiooniga (1 g 100...250 ml glükoosi või 9 mg/ml (0,9 %) naatriumkloriidi lahuse kohta).

Kelaativ toime on suurim vahetult pärast kokkupuudet või ühe tunni möödudes, kui radionukliid on vereringes või koevedelikes ja plasmas. Kui kokkupuutest on möödunud > 1 h, ei tähenda see, et kelaativa aine manustamine oleks välistatud ja toime vähem tõhus. Intravenoosse manustamisega ei tohi siiski viivitada üle 2 tunni.

Alati tuleb jälgida patsiendi verenäitajaid ja luuüdi kahjustusnähtude ilmnemisel võtta kohe asjakohased meetmed.

Ravi ajal märgistatud biomolekulist organismi vabanenud vaba luteetsiumi (<sup>177</sup>Lu) toksilisust *in vivo* saab vähendada kelaativate ainete järelmanustamisega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised terapeutilised radiofarmatseutikumid, ATC-kood: V10X

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev'iga radiomärgistamise teel saadud luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimpreparaatide manustamiseelised farmakodünaamilised omadused olenevad radiomärgistatava ravimpreparaadi omadustest. Teave on radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

Luteetsium (<sup>177</sup>Lu) eraldab beeta-miinus kiirgust, mille maksimaalne energia on mõõdukas (0,498 MeV) ja maksimaalne koopenetratsioon on ligikaudu 2 mm. Luteetsium (<sup>177</sup>Lu) eraldab ka madala energiaga gammakiirgust, mis võimaldab teha samade luteetsiumiga (<sup>177</sup>Lu) märgistatud ravimpreparaatidega stsintigraafia-, biodistributsiooni- ja dosimeetriauringuid.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev'iga tehtud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta, sest puudub oluline terapeutiline kasulikkus võrreldes laste jaoks olemasolevate raviviisidega. See erand ei laiene ravimi mis tahes terapeutilisele kasutamisele koos kandjamolekuliga (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistamise teel saadud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide manustamiseelised farmakokineetilised omadused olenevad radiomärgistatava ravimpreparaadi omadustest.

### Jaotumine pärast luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi tahtmatut intravenoosset manustamist

Hiirte, rottide ja küülikutega tehtud katsetest saadud andmete kohaselt ladestub üle poole süsteemsesse vereringesse sattunud luteetsiumist ( $^{177}\text{Lu}$ ) luustikus ja vaid väikesed kogused jaotuvad maksa ja neerudesse. Luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) bioloogiline poolväärtusaeg hiirte ja rottide pehmetes kudedes on 10 kuni 40 päeva, kuid luustikus on bioloogiline poolväärtusaeg väga pikk. Need pika poolväärtusaja väärtused luustikus ei ole siiski kandeaineta luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi puhul olulised, sest see laguneb pärast manustamist täielikult poolväärtusajaga 6,7 päeva, millega välditakse akumuleerimist aja jooksul.

Pärast luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi intravenoosset süstimist eritub luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) valdavalt, kuid aeglaselt uriiniga. Täheledatakse ka mõningat eritumist väljaheitega.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Enne manustamist Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistamise teel saadud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide toksikoloogilised omadused olenevad radiomärgistatava ravimpreparaadi omadustest.

Mitteradioaktiivse luteetsiumkloriidi toksilisust on uuritud eri imetajatel ja eri manustamisviisidega. Intraperitoneaalne LD50 hiirtel on ligikaudu 315 mg/kg. Kassidel ei täheldatud farmakoloogilist mõju respiratoorsele ega kardiovaskulaarsele funktsioonile kuni kumulatiivse intravenoosse annuseni 10 mg/kg. Luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi suur annus 10 GBq sisaldab 2,4 µg luteetsiumi, mis vastab inimese annusele 0,034 µg/kg. See annus on ligikaudu 7 suurusjärku väiksem kui hiire intraperitoneaalne LD50 ja üle 5 suurusjärku väiksem kui kassidel täheldatud toimet mitteavaldav annus (NOEL). Seetõttu võib Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaatide luteetsiumi metalliioonide toksilisuse välistada.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Vesinikkloriidhape, lahjendatud

### 6.2 Sobimatus

Ravimpreparaatide, näiteks monoklonaalsete antikehade, peptiidide, vitamiinide või teiste substraatide radiomärgistamist luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidiga mõjutab oluliselt metallijääkide olemasolu preparaates.

Kõik radiomärgistatava preparaadi ettevalmistamisel kasutatavad klaasvahendid, süstlanõelad jne tuleb hoolikalt puhastada, et neile ei jääks metalliliste lisandite jälgi. Metalliliste lisandite sisalduse minimeerimiseks tohib kasutada ainult happekindlaid süstlanõelu (nt mittemetallist).

Sobivusuuringute puudumise tõttu tohib seda ravimpreparaati segada ainult radiomärgistatavate ravimpreparaatidega.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Kuni 11 päeva alates tootmiskuupäevast.



Kui lahuse viaalist võtmise või nõela viaali sisestamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb preparaat kohe ära kasutada. Kui preparaati ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaia ja -tingimuste eest kasutaja.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Ebavajaliku kiirguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

Radiofarmatseutikume tuleb säilitada vastavalt radioaktiivsete materjalide säilitamise riiklikele nõuetele.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Selge I tüüpi 5 ml või 10 ml koonilise või lameda põhjaga klaasviaal, mis on suletud teflonkattega klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist kattega.

Viaalid on kiirgust varjestavas pliikonteineris ning pakitud polüstüreenkarpi ja kartongpakendisse.

Pakendi suurused:

5 ml viaal: 1, 2 või 3 viaali

10 ml viaal: 1, 2 või 3 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ei ole ette nähtud vahetuks kasutamiseks patsientidel.

##### Üldhoiatus

Radiofarmatseutikume tohivad käsitseda ja manustada ainult volitatud isikud kliinilistes eritingimustes. Preparaadi üleandmine, säilitamine, kasutamine, transport ja hävitamine peavad vastama pädeva asutuse eeskirjadele ja/või olema reguleeritud vastavate litsentsidega.

Radiofarmatseutikume peab ette valmistama viisil, mis vastab nii kiirgusohutuse kui ka ravimikvaliteedi nõuetele. Samuti tuleb järgida asjakohaseid aseptikanõudeid.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 12.

Kui ükskõik millisel ravimi valmistamise hetkel saab konteiner kahjustada, ei tohi seda kasutada.

Manustamisprotseduur peab tagama, et ravimpreparaadi saastumise ja personali kiiritamise risk on minimaalne. Küllaldane varjestus on kohustuslik.

Pinna doosikiirus ja akumulunud kiirgusdoos sõltuvad paljudest teguritest. Seetõttu on kiirguse kohapealne ja tööaegne mõõtmine äärmiselt oluline ning nende andmete alusel tuleb võimalikult täpselt määrata personali üldine kiirgusdoos. Tervishoiutöötajatel soovitatakse võimalikult lühikest kokkupuuteaega patsientidega, kellele on süstitud luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud radiofarmatseutikume. Patsientide jälgimiseks on soovitatav kasutada telemonitoride süsteemi. Arvestades luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) pikka poolväärtusaega, on eriti oluline vältida organismisest saastumist. Sel põhjusel on kohustuslik kasutada vahetult kokkupuutel radiofarmatseutikumiga (viaal/süstal) ja patsiendiga kvaliteetseid (lateks/nitriil) kaitsekandaid. Kiirgusega korduva kokkupuute ohu vähendamiseks ei ole muid erisoovitusi kui eespool loetletud juhiste range järgimine.

Radiofarmatseutikumide manustamine tekitab teistele isikutele riske välise kiirguse või mahaläinud

uriini, oksa jne põhjustatud saastuse tõttu. Sel põhjusel tuleb võtta riiklike eeskirjadega ettenähtud kiirguskaitsemeetmed.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Taani

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2022

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

## 11. DOSIMEETRIA

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimite intravenoosse manustamise järgne kiirgusdoos eri elundites sõltub konkreetsest radiomärgistatud molekulist.

Radiomärgistatud preparaadi manustamise järgsed kiirgusdoosi andmed iga preparaadi kohta on esitatud radiomärgistatava ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttes või pakendi infolehel.

Alljärgnevate dosimeetriatabelite alusel saab hinnata konjugeerimata luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) osa kiirgusdoosis pärast luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimpreparaadi manustamist või kui Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i on tahtmatult veeni süstitud.

Doosid (elundites neeldunud normaliseeritud doosid [mGy/MBq] ja normaliseeritud efektiivdoosid arvutati doosikalkulaatoriga Olinda/EXM 2, kasutades iga lähteelundi keskmist  $\hat{A}$ -väärtust (arvessevõetud loomkatsete  $\hat{A}$ -väärtuste keskmine) pärast 1000 MBq manustamist. Elundite doosid on loetletud allpool täiskasvanud mehe ja naise mudeli kohta ning 15-aastase, 10-aastase, 5-aastase, 1-aastase ja vastsündinud meessoost ja naissoost isiku mudeli kohta vastavalt ICRP 89-le (Rahvusvaheline Kiirguskaitse Komisjon; International Commission on Radiological Protection). Tulemused näitavad, et luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi bioloogilisel jaotumisel on olulisteks sihtelunditeks osteogeensed rakud, maks, neerud, punane luuüdi ja põrn.

**Tabel 2.  $^{177}\text{LuCl}_3$  hinnangulised elundites neeldunud normaliseeritud kiirgusdoosid [mGy/MBq] ning normaliseeritud efektiivdoos (mSv/MBq) meessoost isiku mudelitel, arvutatud doosikalkulaatoriga Olinda/EXM 2**

Sihtelund	Täiskasvanud	15- aastased	10- aastased	5- aastased	1- aastased	Vastsündinud
<b>Neerupealised</b>	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
<b>Peaaju</b>	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
<b>Söögitoru</b>	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
<b>Silmad</b>	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
<b>Sapipõie sein</b>	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
<b>Jämesoole vasakpoolne osa</b>	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
<b>Peensool</b>	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
<b>Maosein</b>	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
<b>Jämesoole parempoolne osa</b>	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
<b>Pärasool</b>	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
<b>Südamesein</b>	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
<b>Neerud</b>	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
<b>Maks</b>	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
<b>Kopsud</b>	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
<b>Kõhunääre</b>	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
<b>Eesnääre</b>	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
<b>Süljenäärmed</b>	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
<b>Punane luuüdi</b>	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
<b>Osteogeensed rakud</b>	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
<b>Põrn</b>	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
<b>Munandid</b>	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
<b>Harknääre</b>	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
<b>Kilpnääre</b>	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
<b>Kusepõie sein</b>	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
<b>Kogu organism</b>	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
<b>Efektiivdoos [mSv/MBq]</b>	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tabel 3.  $^{177}\text{LuCl}_3$  hinnangulised elundites neeldunud normaliseeritud kiirgusdoosid [mGy/MBq] ning normaliseeritud efektiivdoos (mSv/MBq) naissoost isiku mudelitel, arvutatud doosikalkulaatoriga Olinda/EXM 2

Sihtelund	Täiskasvanud	15- aastased	10- aastased	5- aastased	1- aastased	Vastsündinud
<b>Neerupealised</b>	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
<b>Peaaju</b>	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
<b>Rinnanäärmed</b>	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
<b>Söögitoru</b>	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
<b>Silmad</b>	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
<b>Sapipõie sein</b>	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
<b>Jämesoole vasakpoolne osa</b>	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02

<b>Sihtelund</b>	<b>Täiskasvanud</b>	<b>15- aastased</b>	<b>10- aastased</b>	<b>5- aastased</b>	<b>1- aastased</b>	<b>Vastsündinud</b>
<b>Peensool</b>	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
<b>Maosein</b>	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
<b>Jämesoole parempoolne osa</b>	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
<b>Pärasool</b>	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
<b>Südamesein</b>	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
<b>Neerud</b>	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
<b>Maks</b>	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
<b>Kopsud</b>	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
<b>Munasarjad</b>	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
<b>Kõhunääre</b>	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
<b>Süljenäärmed</b>	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
<b>Punane luuüdi</b>	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
<b>Osteogeensed rakud</b>	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
<b>Põrn</b>	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
<b>Harknääre</b>	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
<b>Kilpnääre</b>	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
<b>Kusepõie sein</b>	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
<b>Emakas</b>	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
<b>Kogu organism</b>	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
<b>Efektiivdoos [mSv/MBq]</b>	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

## 12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Enne kasutamist tuleb kontrollida pakendit ja radioaktiivsust. Aktiivsust võib mõõta ionisatsioonikambriga.

Luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kiirgab beeta(-)/gammakiirgust. Aktiivsuse mõõtmine ionisatsioonikambriga on väga tundlik geomeetriliste tegurite suhtes, mispärast tuleb neid teha ainult asjakohaselt valideeritud geomeetrilistes tingimustes.

Järgida tuleb tavapäraseid steriilsuse ja radioaktiivsuse ettevaatusmeetmeid.

Preparaati tohib viaalist eemaldada aseptilistes tingimustes. Viaale ei tohi avada enne korgi desinfitseerimist, lahus tuleb tõmmata läbi korgi, kasutades sobiva kaitsevarjusega ühekordset süstalt ja ühekordset steriilset nõela või heakskiidetud automaatsüsteemi.

Kui viaal on kahjustunud, ei tohi ravimpreparaati kasutada.

Kompleksi moodustaja ja teised reaktiivid tuleb lisada luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi viaali. Vaba luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) seondub ja koguneb luudesse. See võib põhjustada osteosarkoome. Enne luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud konjugaatide intravenoosset manustamist on soovitatav lisada sideainet (nt DTPA), et siduda esinev vaba luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kompleksi, mis eraldab luteetsiumi ( $^{177}\text{Lu}$ ) organismist kiiresti neerude kaudu.

Tagada tuleb Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud kasutuskõlblike

radiofarmatseutikumide radiokeemilise puhtuse adekvaatne kvaliteedikontroll. Radiokeemiliste lisandite piirmäärade kehtestamisel tuleb arvestada luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) radiotoksilisuse potentsiaali. Sel põhjusel tuleb vaba seondumata luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) sisaldust minimeerida.

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmatseutilise prekursori lahus  
luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 51,8 GBq luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi aktiivsuse referentsajal (ART).

#### 3. ABIAINED

Vesinikkloriidhape, lahjendatud

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Radiofarmatseutilise prekursori lahus.

1 viaal  
2 viaali  
3 viaali

Maht: ... ml	Maht: ... ml	Maht: ... ml
Aktiivsus kalibreerimisajal: ... GBq/viaal	Aktiivsus kalibreerimisajal: ... GBq/viaal	Aktiivsus kalibreerimisajal: ... GBq/viaal

Kalibreerimisaeg: {PP.KK.AAAA, kell hh.00 Kesk-Euroopa aja järgi}

Eriaktiivsus aktiivsuse referentsajal: ... GBq/mg

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

***In vitro* radiomärgistamiseks.**

**MITTE ETTE NÄHTUD OTSESEKS MANUSTAMISEKS PATSIENTIDELE.**

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**



**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {PP.KK.AAAA, kell hh.00 Kesk-Euroopa aja järgi}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

*Ebavajaliku kiirguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.*

Hoida vastavalt radioaktiivsete materjalide säilitamise kohalikele eeskirjadele.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Taani

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PLIIKONTEINER

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmatseutilise prekursori lahus  
luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 51,8 GBq luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi aktiivsuse referentsajal (ART).

#### 3. ABIAINED

Vesinikkloriidhape, lahjendatud

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Radiofarmatseutilise prekursori lahus.

1 viaal

Maht: ... ml

Aktiivsus kalibreerimisajal: ... GBq/viaal

Kalibreerimisaeg: {PP.KK.AAAA, kell hh.00 Kesk-Euroopa aja järgi}

Eriaktiivsus aktiivsuse referentsajal: ... GBq/mg

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

***In vitro* radiomärgistamiseks.**

**MITTE ETTE NÄHTUD OTSESEKS MANUSTAMISEKS PATSIENTIDELE.**

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {PP.KK.AAAA, kell hh.00 Kesk-Euroopa aja järgi}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Ebavajaliku kiirguse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis.

Hoida vastavalt radioaktiivsete materjalide säilitamise kohalikele eeskirjadele.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Taani

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL (5 ml, 10 ml)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml  
luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP: {PP.KK.AAAA, kell hh.00 Kesk-Euroopa aja järgi}

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

MAHT: ... ml  
AKTIIVSUS KALIBREERIMISAJAL: ... GBq/viaal  
Kalibreerimisaeg: {PP.KK.AAAA kell hh.00 Kesk-Euroopa aja järgi}

**6. MUU**



Cilatus Manufacturing Services Limited



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmatseutilise prekursori lahus luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriid

#### Enne Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga kombineeritud ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga, kes juhendab protseduuri.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis on Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev kasutamist
3. Kuidas Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis on Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ja milleks seda kasutatakse

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev on radiofarmatseutilise prekursori. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev sisaldab toimeainena luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi, millest eraldub beeta-miinus kiirgust.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ei ole ette nähtud iseseisvaks kasutamiseks.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i tuleb enne kasutamist kombineerida teiste ravimitega (kanderavimitega), mis on spetsiaalselt välja töötatud kasutamiseks koos luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidiga. Seda nimetatakse radiomärgistamiseks.

Need kanderavimid võivad olla ained, mis tunnevad ära organismi teatud rakutüübi. Kanderavimit manustatakse patsiendile selle ravimi ravimiteabes esitatud juhiste kohaselt. Seejärel kannab see kiirguse kehas vajalikku kohta, et ravida haigust või saada ekraanile kujutisi, mida kasutatakse haiguse diagnoosimiseks.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimi kasutamisega kaasneb kokkupuude radioaktiivsusega. Teie arst ja nukleaarmeditsiini arst on otsustanud, et Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev kasutamise kliiniline kasulikkus on suurem kui kaasnev kiirgusrisk.

Lisateavet lugege Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatava ravimi pakendi infolehest.

#### 2. Mida on vaja teada enne Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev kasutamist

##### Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i ei tohi kasutada

- kui olete luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase või arvate end olevat rase.

Lisateavet lugege Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatava ravimi pakendi infolehest.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i ei tohi manustada vahetult patsientidele.

Eriti ettevaatlik tuleb Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimi kasutamisel olla,

- kui teil on neerupuudulikkus või luuüdi haigus.

Ravi luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) võib põhjustada järgnevaid kõrvaltoimeid

- punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia);
- vereliistakute, mis on olulised verejooksu peatumiseks, arvu vähenemine (trombotsütopeenia);
- valgete vereliblede, mis on olulised organismi kaitses infektsioonide vastu, arvu vähenemine (leukopeenia, lümfopeenia või neutropeenia).

Enamik neist nähtudest on kerged ja mööduvad. Mõnel patsiendil on kirjeldatud kõigi kolme tüüpi vererakkude (vere punalibled, vereliistakud ja vere valgelibled-pantsütopeenia). Pantsütopeeniaga patsientidel tuleb ravi lõpetada.

Kuna luteetsium ( $^{177}\text{Lu}$ ) võib vahel mõjutada teie vererakke, siis laseb arst teha vereanalüüse enne ravi algust ja regulaarselt ravi kestel. Rääkige oma arstiga, kui teil tekib õhupuudus, verevalumid, ninaverejooks, igemete veritsus või teil tekib palavik.

Selle ravimi kasutamisel selliste kanderavimite radiomärgistamiseks, mida nimetatakse somatostatiini analoogideks ja mida kasutatakse neuroendokriinseteks kasvajateks nimetatavate vähitüüpide ravimiseks, eritub radiomärgistatud kanderavim neerude kaudu. Seepärast võtab arst teilt vereproove neerufunktsiooni hindamiseks enne ravi algust ja ravi kestel.

Ravi luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) võib kahjustada maksafunktsiooni. Teie arst võtab vereproovi, et kontrollida ravi käigus teie maksafunktsiooni.

Luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud ravimeid võidakse teile manustada kanüülik nimetatava toru kaudu otse veeni. On teatud juhtudest, kus vedelik on lekkinud ümbritsevasse kudedesse (ekstrasvasatsioon). Kui teil tekib käsivarre turse või valu, rääkige sellest arstile.

Pärast neuroendokriinse kasvaja ravi luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) võivad teil tekkida kasvajarakkudest hormoonide vabanemisega seotud sümptomid, mida nimetatakse kartsinoidseks kriisiks. Teavitage enda arsti, kui pärast ravi on minestamise tunne või pearinglus või tekib nahapunetus või kõhulahtisus.

Ravi luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) võib kutsuda esile tuumori lüüsi sündroomi, mida põhjustab kasvajarakkude kiire lagunemine. See võib põhjustada ühe nädala jooksul pärast ravi kõrvalekaldeid vereanalüüsides, südame rütmihäireid, neerupuudulikkust või krambihooget. Arst teeb teile vereanalüüse, et jälgida teid selle sündroomi suhtes. Öelge oma arstile, kui teil tekivad lihaskrambid, lihaste nõrkus, segasus või õhupuudus.

Täiendavaid hoiatusi ja ettevaatusabinõusid vaadake palun ka Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatava ravimi pakendi infolehel.

### **Lapsed ja noorukid**

Kui olete alla 18 aasta vanune, pidage nõu oma nuklearmeditsiini arstiga.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel sõltub

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatavast ravimist. Lugege selle ravimi pakendi infolehte.

### **Muud ravimid ja Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimid**

Teatage oma nuklearmeditsiini arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sest need võivad mõjutada protseduuri.

Ei ole teada, kas luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidil on koostoimeid teiste ravimitega, sest seda ei ole konkreetselt uuritud.

### **Rasedus ja imetamine**

Enne Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimite manustamist teatage nuklearmeditsiini arstile, kui on olemas võimalus, et võite olla rase, kui teil on menstruatsioon ära jäänud või kui toidate rinnaga. Kahtluse korral pidage nõu nuklearmeditsiini arstiga, kes juhendab protseduuri.

*Kui te olete rase*

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimeid ei tohi raseduse korral manustada.

*Kui te toidate rinnaga*

Teil palutakse rinnaga toitmine katkestada. Palun küsige oma nuklearmeditsiini arstilt, millal tohite imetamist jätkata.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga kombineeritud ravim võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Palun lugege hoolikalt asjaomase ravimi pakendi infolehte.

## **3. Kuidas Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimit kasutada**

Radiofarmatseutikumide kasutamist, käsitlemist ja hävitamist reguleerivad ranged eeskirjad. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimeid tohib kasutada üksnes spetsiaalsel piiratud alal. Seda ravimit käsitsevad ja manustavad teile ainult inimesed, kes on saanud vastava väljaõppe ja on pädevad seda ohutult kasutama. Nad tagavad ravimi ohutu kasutamise ja selgitavad teile oma tegevust.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimi annuse määrab teie raviprotseduuri juhendav nuklearmeditsiini arst. Sõltuvalt Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga koos kasutatavast ravimist ja selle kasutamise eesmärgist kasutatakse väikseimat võimalikku annust, mis tagab soovitud tulemuse.

### **Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimi manustamine ja protseduuri läbiviimine**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i tohib kasutada üksnes kombinatsioonis teise ravimiga (kanderavim), mis on spetsiaalselt välja töötatud ja heaks kiidetud kombineerimiseks luteetsium( $^{177}\text{Lu}$ )kloriidiga. Manustamine sõltub kanderavimi tüübist. Palun lugege asjaomase ravimi pakendi infolehte.

### **Protseduuri kestus**

Teie nuklearmeditsiini arst teatab teile protseduuri tavapärase kestuse.

### **Pärast Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimi manustamist**

Nuklearmeditsiini arst teatab teile, kui peate pärast Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimi manustamist järgima teatud ettevaatusabinõusid. Küsimuste korral võtke palun ühendust oma nuklearmeditsiini arstiga.

### **Kui teile manustatakse Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimit rohkem, kui ette nähtud**

Et Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimit manustab nuklearmeditsiini arst rangelt kontrollitud tingimustes, on üleannustamise võimalus väga väike. Üleannustamise korral saate siiski vajaduse korral asjakohast ravi.

Kui teil on lisaküsimusi Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma nuklearmeditsiini arstiga, kes juhendab protseduuri.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eesnäärmevähiga patsientidel, keda raviti luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ), on teatatud suukuivusest, mis on olnud mööduv.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- vererakkude arvu vähenemine (vereliistakud, vere puna- või valgelibled);
- iiveldus;
- oksendamine.

### **Neuroendokriinsete kasvajate ravi saanud patsientidel teatatud kõrvaltoimed**

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- kergekujuline mööduv juuste väljalangemine.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- luuüdi vähk (müelodüsplastiline sündroom);
- vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st):

- luuüdi vähk (äge müeloidleukeemia).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal):

- kartsinoidne kriis (hormoonide vabanemine kasvajakudest);
- tuumori lüüsi sündroom (kasvajakudede kiirelagunemine);
- vere punaliblede, vereliistakute ja vere valgeliblede arvu vähenemine (pansütopeenia);
- suukuivus.

Luuüdi vähist (müelodüsplastiline sündroom ja äge müeloidleukeemia) on patsientidel teatatud mitu aastat pärast neuroendokriinsete kasvajate ravi luteetsiumiga ( $^{177}\text{Lu}$ ) märgistatud kanderavimitega.

Pärast Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatud ravimi manustamist kannab see organismi teatud koguses ioniseerivat kiirgust (radioaktiivsust), mis tähendab vähi või pärilike defektide riski. Igal juhul on radiomärgistatud ravimi manustamisest saadav võimalik kasu suurem kui kiirgurisk.

Lisateavet lugege Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'iga radiomärgistatava ravimi pakendi infolehest.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma nukleaarmeditsiini arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i säilitada**

Teil ei ole vaja seda ravimit säilitada. Seda ravimit säilitatakse spetsialisti vastutusel selleks ettenähtud ruumides. Radiofarmatseutikume säilitatakse radioaktiivsete ainete säilitamise riiklike eeskirjade kohaselt.

Alljärgnev teave on üksnes spetsialistile.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast märget „Kõlblik kuni:“.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev'i säilitatakse originaalpakendis, mis tagab kaitse radioaktiivsuse eest.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

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

- Toimeaine on luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriid.  
1 ml steriilset lahust sisaldab 51,8 GBq luteetsium(<sup>177</sup>Lu)kloriidi aktiivsuse referentsajal (ART), mis vastab maksimaalselt 12,6 mikrogrammile luteetsiumile (<sup>177</sup>Lu) (kloriidina). (GBq: gigabekrell on radioaktiivsuse mõõtühik.)
- Teine koostisosa on lahjendatud vesinikkloriidhape.

### Kuidas Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev välja näeb ja pakendi sisu

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev on radiofarmatseutilise prekursori lahus.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev on läbipaistev ja värvitu lahus selges I tüüpi 5 ml või 10 ml klaasviaalis, millel on kooniline või lame põhi ning mis on suletud teflonkattega klorobutüülkummist korki ja alumiiniumist kattega.

Viaalid on kiirgust varjestavas pliikonteineris ning pakitud polüstüreenkarpi ja kartongpakendisse.

Pakendi suurused:

5 ml viaal: 1, 2 või 3 viaali

10 ml viaal: 1, 2 või 3 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Iga viaal sisaldab 0,1...8 ml lahust (vastab aktiivsusele vahemikus 5,2...414,4 GBq aktiivsuse referentsajal). Maht sõltub Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev'iga kombineeritavate ravimite kogusest, mida nuklearmeditsiini arst vajab patsiendile manustamiseks.

### Müügiloa hoidja

Billev Pharma ApS

Slotsmarken 10

2970 Hørsholm

Taani

### Tootja

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2

D02 EK84

Iirimaa

### Infoleht on viimati uuendatud

### Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev täielik ravimi omaduste kokkuvõte on eraldi dokumendina toote pakendis, et anda tervishoiutöötajatele täiendavat teaduslikku ja praktilist teavet selle radiofarmatseutikumi manustamise ja kasutamise kohta.

Palun tutvuge ravimi omaduste kokkuvõttega.