

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, 51,8 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 51,8 GBq lutetu chlorku ( $^{177}\text{Lu}$ ) w czasie aktywności referencyjnej (ART), odpowiadających 12,6 mikrogramom lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) (w postaci chlorku).

Czas ART został zdefiniowany jako koniec produkcji. Minimalna aktywność swoista wynosi 3 000 GBq/mg lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) w czasie ART.

Każda fiolka o objętości 5 ml zawiera objętość od 0,1 do 4 ml, odpowiadającą aktywności od 5,2 do 207,2 GBq w czasie ART.

Każda fiolka o objętości 10 ml zawiera objętość od 0,1 ml do 8 ml odpowiadającą aktywności od 5,2 to 414,4 GBq w czasie ART.

Aktywność w dniu i godzinie zleconej przez klienta, oznaczona jako CAL (kalibracja), jest określona przez czas, jaki upłynął od czasu ART i okres półtrwania lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ).

Okres półtrwania lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) wynosi 6,7 dnia. Lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) bez dodanego nośnika (n.c.a.) jest wytwarzany poprzez napromienianie neutronami wzbogaconego iterbu ( $^{176}\text{Yb}$ ). Lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) rozpada się poprzez emisję promieniowania  $\beta$ -minus do stabilnego hafnu ( $^{177}\text{Hf}$ ), przy czym najbardziej obfite promieniowanie  $\beta$ -minus (79,3%) ma maksymalną energię wynoszącą 497 keV. Emitowana jest również niska energia promieniowania gamma, na przykład przy 113 keV (6,2%) i 208 keV (11%).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Prekursor radiofarmaceutyku, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev jest prekursorem radiofarmaceutyku i z tego względu nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów. Przeznaczony jest do stosowania wyłącznie w celu radioznakowania produktów leczniczych (molekuł nośnikowych), specjalnie opracowanych i dopuszczonych do stosowania w celu znakowania chlorkiem lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev może być stosowany wyłącznie przez fachowy personel medyczny posiadających doświadczenie w zakresie radioznakowania *in vitro*.

#### Dawkowanie

Ilość produktu leczniczego Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev niezbędnego do radioznakowania oraz dawka produktu leczniczego radioznakowanego lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) podawanego następnie pacjentowi zależą od rodzaju radioznakowanego produktu leczniczego oraz zamierzonego sposobu jego użycia.

Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

#### *Dzieci i młodzież*

Szczegółowe informacje na temat stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) u dzieci i młodzieży dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev przeznaczony jest do radioznakowania *in vitro* produktów leczniczych, które są następnie podawane pacjentom określoną drogą podania.

Produktu leczniczego Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev nie należy podawać bezpośrednio pacjentowi.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzona lub podejrzewana ciąża, lub jeśli ciąży nie można wykluczyć (patrz punkt 4.6).

Informacje na temat przeciwwskazań do stosowania poszczególnych produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) poprzez radioznakowanie produktem leczniczym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Indywidualne uzasadnienie korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione możliwą korzyścią. Podawana aktywność powinna być w każdym przypadku możliwie najniższa ale jednocześnie wystarczająca do uzyskania wymaganego efektu terapeutycznego.

Produkt leczniczy Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev nie jest przeznaczony do bezpośredniego podania pacjentowi, lecz powinien być używany do celów radioznakowania molekuł nośnikowych, takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy, witaminy lub inne substraty.

#### Zaburzenia czynności nerek i zaburzenia hematologiczne

W tych populacjach pacjentów należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, gdyż możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie. Zaleca się przeprowadzenie indywidualnych pomiarów dozymetrycznych promieniowania dla poszczególnych narządów, które mogą nie być docelowymi narządami poddawanyemu leczeniu.

#### *Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka*

Przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki szpikowej (AML) zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych izotopem lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) w leczeniu guzów neuroendokrynych (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę, rozważając stosunek korzyści i ryzyka, zwłaszcza u pacjentów z możliwymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza ekspozycja na chemioterapeutyki (takie jak produkty alkilujące).

#### *Mielosupresja*

Niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia i rzadziej neutropenia mogą wystąpić podczas terapii radioligandami znakowanymi lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ). Większość działań niepożądanych jest

łagodna i przemijająca, ale w niektórych przypadkach pacjenci wymagali transfuzji krwi i płytek krwi. U niektórych pacjentów może to dotyczyć więcej niż jednej linii komórek i opisywano pancytopenię wymagającą przerwania leczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać morfologię krwi i monitorować ją regularnie podczas leczenia.

#### *Napromienianie nerek*

Radioznakowane analogi somatostatyny są usuwane przez nerki. Nefropatię spowodowaną promieniowaniem zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynnych z użyciem innych radioizotopów. Czynność nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia oraz należy rozważyć zastosowanie ochrony nerek, zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

#### Hepatotoksyczność

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz w piśmiennictwie zgłaszano przypadki hepatotoksyczności u pacjentów z przerzutami do wątroby poddawanych terapii guzów neuroendokrynnych z użyciem radionuklidów znakowanymi lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) celowanych na receptory peptydowe. W trakcie leczenia należy regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiły ww. reakcje, konieczne może być zmniejszenie dawki.

#### Zespoły uwalniania hormonów

Odnotowano przypadki przełomu rakowiaka i innych zespołów związanych z uwalnianiem hormonów z guzów neuroendokrynnych hormonalnie czynnych po zastosowaniu terapii z użyciem radionuklidów znakowanymi lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) celowanych na receptory peptydowe, które mogą być związane z napromienianiem komórek guza. Zgłoszone działania niepożądane obejmują nagłe zaczerwienienie twarzy i biegunkę związane z niedociśnieniem. W niektórych przypadkach (np. u pacjentów z niedostateczną farmakologiczną kontrolą działań niepożądanych) należy rozważyć obserwację pacjentów podczas dobowej hospitalizacji. W przypadku kryzysów hormonalnych leczenie może obejmować: podanie dożylnie dużej dawki analogów somatostatyny, podanie dożylnie płynów, podanie kortykosteroidów i skorygowanie zaburzeń elektrolitowych u pacjentów, u których występuje biegunka i (lub) wymioty.

#### Zespół rozpadu guza (TLS)

Zespół rozpadu guza (TLS) zgłaszano po terapii radioligandami znakowanymi lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ). Pacjenci z niewydolnością nerek w wywiadzie oraz z nowotworem o dużej masie mogą być narażeni na większe ryzyko i powinni być leczeni przy zachowaniu większej ostrożności. Czynność nerek, a także równowagę elektrolitową należy ocenić podczas wizyty wstępnej oraz w trakcie leczenia.

#### Wynacznienie

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki wynacznienia ligandów znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ). W przypadku wynacznienia należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego oraz niezwłocznie poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej oraz radiofarmaceutę. Postępowanie powinno być zgodne z lokalnymi protokołami.

#### Ochrona radiologiczna

Oszacowanie emisji z punktów źródłowych pokazuje, że średnia moc dawki 20 godzin po podaniu dawki 7,3 GBq radiofarmaceutyku znakowanego produktem leczniczym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev (radioaktywność resztkowa 1,5 GBq), na jaką narażona jest osoba znajdująca się w odległości 1 metra od środka ciała pacjenta o promieniu brzuszonym wynoszącym 15 cm, to 3,5  $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$ . Dwukrotne zwiększenie odległości od pacjenta do 2 metrów zmniejsza moc dawki czterokrotnie, do wartości 0,9  $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$ . Ta sama dawka u pacjenta z promieniem brzuszonym wynoszącym 25 cm daje moc dawki rzędu 2,6  $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$  przy odległości 1 m. Próg uznany ogólnie za dopuszczalny przy wypisie ze szpitala leczonego pacjenta wynosi 20  $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$ .

W większości krajów limit ekspozycji dla personelu szpitala ustalono na tym samym poziomie jak dla ogółu społeczeństwa i wynosi on 1 mSv/rok. Przy założeniu średniej aktywności dawki na poziomie 3,5 µSv/godzinę pozwoliłoby to personelowi szpitala pracować około 300 godzin/rok w bliskim otoczeniu pacjentów leczonych radiofarmaceutykami znakowanymi produktem leczniczym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev bez stosowania środków ochrony indywidualnej przeciw promieniowaniu. Naturalnie oczekuje się, że personel zakładu medycyny nuklearnej będzie stosował standardowe środki ochrony radiologicznej.

Wszelkie inne osoby przebywające w bliskim otoczeniu leczonego pacjenta należy poinformować o możliwych metodach zmniejszenia ekspozycji na promieniowanie emitowane przez pacjenta.

#### Szczególne ostrzeżenia

Informacje o specjalnych ostrzeżeniach i szczególnych środkach ostrożności dotyczących stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) dostępne są również w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Informacje na temat środków ostrożności dla krewnych, opiekunów oraz personelu szpitala zamieszczono w punkcie 6.6.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) z innymi produktami leczniczymi.

Informacje dotyczące interakcji w związku z użyciem produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w okresie rozrodczym

Jeśli zachodzi potrzeba podania produktu leczniczego znakowanego lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) kobiecie w wieku rozrodczym, konieczne jest ustalenie, czy nie jest ona w ciąży. Jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka w przewidywanym terminie, należy uznać, że jest ona w ciąży do chwili, gdy ciąża nie zostanie wykluczona. W razie wątpliwości dotyczących możliwej ciąży (jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka, jeśli miesiączki są bardzo nieregularne, itp.), należy zaproponować pacjentce alternatywne metody terapii, bez użycia promieniowania jonizującego (jeśli takie istnieją).

Ciążę należy wykluczyć za pomocą odpowiedniego, zatwierdzonego testu przed podaniem produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ).

##### Ciąża

Ze względu na zagrożenie dla płodu związane z ekspozycją na promieniowanie jonizujące stosowanie produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest przeciwwskazane w przypadku stwierdzenia podejrzenia ciąży, lub jeśli ciąży nie wykluczono (patrz punkt 4.3).

##### Karmienie piersią

Przed podaniem preparatów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć ewentualne odroczenie podania radiofarmaceutyku do chwili zakończenia karmienia piersią oraz wybór najkorzystniejszego preparatu radiofarmaceutycznego pod względem przenikania aktywności do mleka. Jeśli podanie produktu leczniczego uznano za konieczne, należy zaprzestać karmienia piersią i odrzucić cały ściągnięty pokarm.

## Płodność

Wpływ chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) na płodność samców i samic nie był badany na zwierzętach. Niskie narażenie można było wykazać dla męskich i żeńskich narządów płciowych. Nie można wykluczyć, że produkty lecznicze znakowane lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) mają szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym na uszkodzenia w procesie spermatogenezy w męskich jądrach ani na uszkodzenia genetyczne w jądrach lub jajnikach.

Dalsze informacje dotyczące stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) w odniesieniu do płodności przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Informacje dotyczące wpływu produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące w wyniku podania znakowanego lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) produktu leczniczego przygotowanego w drodze radioznakowania produktem leczniczym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev są zależne od zastosowanego produktu leczniczego. Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

Narażenie na promieniowanie jonizujące jest powiązane z ryzykiem wywołania chorób nowotworowych i wad wrodzonych.

Dawka promieniowania pochłonięta w wyniku ekspozycji terapeutycznej może powodować częstsze występowanie raka oraz mutacji. W każdym przypadku należy ocenić ryzyko stosowania produktu leczniczego, czyli czy zagrożenie wynikające z napromieniowania jest mniejsze niż ryzyko wynikające z samej choroby.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podzielono na grupy zgodnie z konwencją częstości występowania według MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Zestawienie działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja MedDRA Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>		Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową (zespołem mielodysplastycz	Ostra białaczka szpikowa (patrz punkt 4.4)	

		nym) (patrz punkt 4.4)		
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Niedokrwistość Trombocytopenia Leukopenia Limfopenia	Neutropenia		Pancytopenia
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>				Przełom rakowiaka
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>				Zespół rozpadu guza
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności Wymioty			Suchość w ustach
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Łysienie			

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Suchość w jamie ustnej*

Wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami otrzymujących radioligandy znakowane lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) celowane na specyficzny antygen błony gruczołu krokowego (PSMA) zgłaszano suchość w jamie ustnej, która była przemijająca.

##### *Łysienie*

Wśród pacjentów otrzymujących terapię z użyciem radionuklidów znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) celowanych na receptory peptydowe w leczeniu guzów neuroendokrynnych obserwowano łysienie, opisywane jako łagodne i przemijające.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Obecność wolnego chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) w organizmie w wyniku nieumyślnego podania produktu leczniczego Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev prowadzi do nasilonego działania toksycznego na szpik kostny i uszkodzenia hematopoetycznych komórek macierzystych. Dlatego w przypadku nieumyślnego podania produktu leczniczego Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev radiotoksyczność w organizmie pacjenta musi zostać zmniejszona przez natychmiastowe podanie (tj. w ciągu 1 godz.) substancji chelatujących, takich jak sole wapniowo-sodowe Ca-DTPA lub Ca-EDTA, w celu przyspieszenia eliminacji radionuklidu z organizmu.

Placówki medyczne stosujące produkt leczniczy Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev do znakowania molekuł nośnikowych dla celów terapeutycznych muszą dysponować następującymi substancjami:

- Ca-DTPA (dietylenodiaminoocetan trisodu wapnia) lub
- Ca-EDTA (etylenodiaminoocetan disodu wapnia).

Powyższe produkty chelatujące eliminują radiotoksyczność lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) poprzez wymianę jonów wapnia w kompleksie na jony lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ). Dzięki zdolności do tworzenia rozpuszczalnych w wodzie kompleksów z ligandami chelatującymi (DTPA, EDTA) kompleksy lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) są szybko usuwane

przez nerki.

Jeden gram substancji chelatującej należy podać w postaci powolnego, trwającego 3–4 minuty dożylnego wstrzyknięcia lub wlewu (1 g na 100–250 ml roztworu glukozy lub 9 mg/ml [0,9 %] roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań).

Skuteczność chelatowania jest największa bezpośrednio po podaniu lub w ciągu jednej godziny od podania, kiedy radionuklid ciągle jeszcze krąży lub dostępny jest w płynach tkankowych i osoczu. Nawet po upływie więcej niż 1 godziny od ekspozycji nie należy rezygnować z podania czynnika chelatującego, który jednak będzie miał ograniczoną skuteczność. Dożylne podawanie znakowanego produktu leczniczego nie powinno trwać dłużej niż 2 godziny.

Należy zawsze monitorować parametry krwi pacjenta i natychmiast podjąć stosowne działania w przypadku wystąpienia objawów radiotoksyczności.

Toksyczność wolnego lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) z powodu jego uwalniania się *in vivo* ze znakowanych produktów leczniczych do organizmu w trakcie terapii może zostać zmniejszona poprzez podanie czynników chelatujących.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne terapeutyczne preparaty radiofarmaceutyczne, kod ATC: V10X

Właściwości farmakodynamiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu. Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) emituje cząstki  $\beta$  minus o średniej maksymalnej energii (0,498 MeV) przy maksymalnej penetracji tkanki na głębokość około 2 mm. Lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) emituje również niskoenergetyczne promieniowanie  $\gamma$ , które umożliwia scyntyografię, badania biodystrybucji i dozymetrii z użyciem tych samych produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ).

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży na podstawie tego, że określony produkt leczniczy nie niesie ze sobą istotnych korzyści terapeutycznych w stosunku do istniejącego leczenia w przypadku dzieci i młodzieży. Uchylenie obowiązku nie obejmuje jednak zastosowań terapeutycznych produktu leczniczego, gdy jest połączony z molekułą nośnikową (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży można znaleźć w punkcie 4.2).

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu.

#### Dystrybucja po nieumyślnym dożylnym podaniu chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ )

Dane z eksperymentów na myszach, szczurach i królikach wskazują, że ponad połowa lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) trafiającego do krążenia ogólnoustrojowego odkłada się w szkieletcie, a tylko niewielkie ilości trafiają do wątroby i nerek. Lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) ma biologiczny okres półtrwania wynoszący od 10 do 40 dni w



tkankach miękkich myszy i szczurów, ale ma bardzo długi biologiczny okres półtrwania w szkielecie. Jednak te wartości długiego okresu półtrwania w szkielecie nie mają znaczenia dla chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) n.c.a., ponieważ ulega on całkowitemu rozpadowi, z okresem półtrwania wynoszącym 6,7 dnia po podaniu, co zapobiega jego kumulacji z upływem czasu. Po dożylnym wstrzyknięciu chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest on powoli wydalany głównie z moczem. Obserwuje się również pewną eliminację z kałem.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Właściwości toksykologiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu.

Toksyczność nieradioaktywnego chlorku lutetu była przedmiotem badań na różnych ssakach i z wykorzystaniem różnych dróg podania. Po podaniu dootrzewnowym wartość  $\text{LD}_{50}$  u myszy wyniosła około 315 mg/kg. U kotów nie obserwowano żadnego wpływu farmakologicznego na czynność układu oddechowego i układu krążenia w przypadku dożylnego podania dawki kumulacyjnej wynoszącej do 10 mg/kg. Wysoka dawka 10 GBq chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) zawiera 2,4  $\mu\text{g}$  lutetu, co odpowiada dawce u człowieka wynoszącej 0,034  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Ta dawka jest o około 7 rzędów wielkości niższa od wartości  $\text{LD}_{50}$  po podaniu dootrzewnowym u myszy i o ponad 5 rzędów wielkości niższa od poziomu NOEL obserwowanego u kotów. Dlatego można wykluczyć toksyczność jonów lutetu w produktach leczniczych znakowanych produktem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas chlorowodorowy, rozcieńczony

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Radioznakowanie produktów leczniczych takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy, witaminy lub inne substraty chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest bardzo czułe na obecność śladowych zanieczyszczeń metalami.

Stąd bardzo ważne jest, aby wszelkie naczynia szklane, igły do strzykawek itp., używane do sporządzania radioznakowanego produktu leczniczego, zostały uprzednio dokładnie wyczyszczone w celu wyeliminowania możliwości wystąpienia takich śladowych zanieczyszczeń metalami. W celu zminimalizowania śladowych zanieczyszczeń metalami należy używać tylko igieł odpornych na rozcieńczone kwasy (np. innych niż metalowe).

Nie mieszać niniejszego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi innymi niż produkt leczniczy do znakowania, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

Do 11 dni od daty produkcji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda pobrania produktu leczniczego z fiolki lub wstrzyknięcia innej substancji do fiolki nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy użyć natychmiast.

Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu leczniczego odpowiada użytkownik.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

Przechowywanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z przezroczystego szkła typu I o pojemności 5 ml lub 10 ml – odpowiednio – w kształcie stożka lub z płaskim dnem, zamknięta korkiem z gumy chlorobutyłowej pokrytym teflonem oraz zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem.

Fiolki znajdują się w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia ochrony i są zapakowane w pudełko z polistyrenu i zewnętrzne pudełko tekturowe.

Wielkości opakowań:

5 ml fiolka: 1, 2 lub 3 fiolki

10 ml fiolka: 1, 2 lub 3 fiolki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Produkt leczniczy Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów.

##### Ostrzeżenie ogólne

Preparaty radiofarmaceutyczne mogą być odbierane, przygotowywane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby w odpowiednich warunkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie preparatów radiofarmaceutycznych regulują rozporządzenia i (lub) odpowiednie pozwolenia wydawane przez właściwe organy.

Przygotowanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się w sposób odpowiadający zarówno wymaganiom ochrony radiologicznej, jak i tym dotyczącym jakości produktów farmaceutycznych. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Instrukcja dotycząca sporządzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeżeli w dowolnym momencie sporządzania produktu leczniczego dojdzie do uszkodzenia pojemnika, nie należy stosować produktu.

Produkt leczniczy należy podawać w sposób minimalizujący ryzyko jego zanieczyszczenia oraz narażenia operatorów na promieniowanie. Należy obowiązkowo stosować odpowiednią osłonę.

Wskaźniki dawki powierzchniowej oraz dawka skumulowana zależą od wielu czynników. Pomiary wykonywane w placówce oraz podczas pracy mają krytyczne znaczenie i należy je wykonywać w celu dokładnego określenia i poinformowania o ogólnej dawce promieniowania przyjętego przez personel. Zaleca się, aby fachowy personel medyczny ograniczył czas bliskiego kontaktu z pacjentami, którym wstrzyknięto radiofarmaceutyki znakowane lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ). Do monitorowania pacjentów zaleca się stosowanie systemu monitorów telewizyjnych. Biorąc pod uwagę okres półtrwania lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ), jest to szczególnie zalecane dla uniknięcia skażenia wewnętrznego. Z tego względu w przypadku każdego bezpośredniego kontaktu z radiofarmaceutyką (fiolką i strzykawką) i pacjentem obowiązkowe jest stosowanie rękawic ochronnych (lateksowych lub nitylowych) wysokiej jakości. Nie ma konkretnych

zaleceń w celu zminimalizowania narażenia na promieniowanie w wyniku wielokrotnego narażenia poza ścisłym przestrzeganiem powyższych zasad.

Podawanie radiofarmaceutyków stwarza ryzyko dla innych osób związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem spowodowanym rozlaniem moczu, wymiocin itp. W związku z tym należy zastosować środki ochrony radiologicznej zgodne z krajowymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Dania

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **11. DOZYMETRIA**

Dawka promieniowania pochłonięta przez poszczególne narządy w wyniku dożylnego podania produktu leczniczego znakowanego lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) zależy od typu cząsteczki poddanej radioznakowaniu.

Informacje dotyczące dozymetrii radiacyjnej każdego produktu leczniczego po podaniu produktu leczniczego radioznakowanego są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Poniższe tabele dozymetryczne umożliwiają ocenę udziału niezwiązanego lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) w dawce promieniowania przyjętej po podaniu produktu leczniczego znakowanego lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) lub w wyniku przypadkowego dożylnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

### *Obliczanie dawki*

Znormalizowane dawki promieniowania pochłanianego przez narządy docelowe [mGy/MBq] i

znormalizowane dawki skuteczne [mSv/MBq]) obliczono w kalkulatorze dawki Olinda/EXM 2 przy użyciu średniej wartości  $\hat{A}$  (średniej między wartościami  $\hat{A}$  uzyskanymi z każdego badania na zwierzętach) dla każdego narządu źródłowego po podaniu 1 000 MBq. Dawki pochłaniane przez dany narząd są podane poniżej dla dorosłego modelu męskiego i żeńskiego, a także dla modelu męskiego i żeńskiego 15-letniego, 10-letniego, 5-letniego, 1-letniego i noworodka, zgodnie z ICRP 89 (ang. International Commission on Radiological Protection, Międzynarodowa Komisja Ochrony Radiologicznej).

Wyniki pokazują, że komórki osteogenne, wątroba, nerki, szpik kostny czerwony i śledziona są ważnymi narządami docelowymi dla biodystrybucji chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ).

**Tabela 2. Szacunkowe znormalizowane dawki promieniowania pochłoniętego przez dany narząd (mSv/MBq) i znormalizowana dawka skuteczna (mSv/MBq) w modelach męskich obliczone przy pomocy kalkulatora dawki  $^{177}\text{LuCl}_3$  Olinda/EXM 2**

Narząd docelowy	Dorośli	15 lat	10 lat	5 lat	1 rok	Noworodek
Nadnercza	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Mózg	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Przetyk	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Oczy	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Ściana pęcherzyka żółciowego	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Określnica, lewa strona	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Jelito cienkie	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Ściana żołądka	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Określnica, prawa strona	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Odbytznica	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Ściana serca	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Nerki	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Wątroba	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Płuca	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Trzustka	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Gruczoł krokowy	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Gruczoły ślinowe	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Szpik kostny czerwony	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Komórki osteogenne	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Śledziona	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Jądra	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Grasica	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Tarczyca	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Ściana pęcherza moczowego	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Reszta organizmu	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
<b>Dawka skuteczna [mSv/MBq]</b>	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

**Tabela 3. Szacunkowe znormalizowane dawki promieniowania pochłoniętego przez dany narząd i znormalizowana dawka skuteczna (mSv/MBq) w modelach żeńskich obliczone przy pomocy kalkulatora dawki <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> Olinda/EXM 2**

Narząd docelowy	Dorośli	15 lat	10 lat	5 lat	1 rok	Noworodek
Nadnercza	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Mózg	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Piersi	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Przelyk	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Oczy	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Ściana pęcherzyka żółciowego	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Okreźnica, lewa strona	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Jelito cienkie	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Ściana żołądka	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Okreźnica, prawa strona	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Odbytnica	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Ściana serca	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Nerki	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Wątroba	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Pluca	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Jajniki	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Trzustka	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Gruzoły ślinowe	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Szpik kostny czerwony	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Komórki osteogenne	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Śledziona	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Grasica	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Tarczyca	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Ściana pęcherza moczowego	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Macica	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Reszta organizmu	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
<b>Dawka skuteczna [mSv/MBq]</b>	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

## 12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Przed użyciem produktu leczniczego należy sprawdzić opakowanie oraz poziom radioaktywności. Aktywność można zmierzyć za pomocą komory jonizacyjnej.

Lutet (<sup>177</sup>Lu) jest źródłem promieniowania beta (-) oraz gamma. Pomiary aktywności przy użyciu komory jonizacyjnej są bardzo wrażliwe na czynniki geometryczne, dlatego powinny być wykonywane wyłącznie w odpowiednio zwalidowanych warunkach geometrycznych.

Należy zachować ogólne środki ostrożności dotyczące sterylności i radioaktywności.

Produkt leczniczy należy pobrać z fiolki w warunkach aseptycznych. Fiolki można otwierać dopiero po uprzednim zdezynfekowaniu korka. Roztwór należy pobrać z fiolki przez korek przy użyciu jednodawkowej strzykawki pokrytej odpowiednią osłoną ochronną i sterylnej igły jednorazowego użytku, bądź za pomocą zarejestrowanego automatycznego systemu podawania.

W przypadku uszkodzenia fiolki nie należy stosować produktu leczniczego.

Środek kompleksujący i inne odczynniki należy dodać do fiolki z chlorkiem lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ). Wolny lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) jest wychwytywany i gromadzony w kościach. Może to skutkować rozwojem kostniakomięsaków. Przed dożylnym podaniem koniugatów znakowanych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) zaleca się dodanie środka wiążącego, np. DTPA, aby utworzył on kompleks z potencjalnie występującym wolnym lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) umożliwiającym szybkie wydalenie lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) przez nerki.

Należy zapewnić odpowiednią kontrolę czystości radiochemicznej gotowych do użycia preparatów radiofarmaceutycznych uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev. Graniczne poziomy zanieczyszczeń radiochemicznych należy ustalić, uwzględniając radiotoksyczny potencjał lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ). W konsekwencji należy zminimalizować ilość wolnego, niezwiązanego lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ).

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór chlorku lutetu (<sup>177</sup>Lu)

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)**

Jeden ml roztworu zawiera 51,8 GBq chlorku lutetu (<sup>177</sup>Lu) w czasie aktywności referencyjnej (ART).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Kwas chlorowodorowy, rozcieńczony

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Prekursor radiofarmaceutyku , roztwór.

1 fiolka

2 fiolki

3 fiolki

Objętość: ... ml	Objętość: ... ml	Objętość: ... ml
Aktywność przy CAL: ... GBq/fiolka	Aktywność przy CAL: ... GBq/fiolka	Aktywność przy CAL: ... GBq/fiolka

CAL: {DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

Aktywność swoista w ART: ... GBq/mg

**5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**Do podania po radioznakowaniu *in vitro*.**

**NIE DO BEZPOŚREDNIEGO PODAWANIA PACJENTOM.**

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP): {DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

Przechowywać zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi substancji radioaktywnych.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Dania

**12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### POJEMNIK OŁOWIANY

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ )

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 51,8 GBq chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) w czasie aktywności referencyjnej (ART).

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas chlorowodorowy, rozcieńczony

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Prekursor radiofarmaceutyku, roztwór.

1 fiolka

Objętość ... ml

Aktywność przy CAL: ... GBq/fiolka

CAL: {DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

Aktywność swoista w ART: ... GBq/mg

#### 5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**Do podania po radioznakowaniu *in vitro*.**

**NIE DO BEZPOŚREDNIEGO PODAWANIA PACJENTOM.**

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP: {DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

Przechowywać zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi substancji radioaktywnych.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Dania

**12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**FIOLKA (5 ml, 10 ml)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

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

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP {DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

**4. NUMER SERII**

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

OBJĘTOŚĆ: ...ml  
AKTYWNOŚĆ przy CAL: ...GBq/fiolka  
CAL: {DD/MM/RRRR gg:00 CET}

**6. INNE**



Cilatus Manufacturing Services Limited

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dla pacjenta: Informacje dla pacjenta

### **Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev, 51,8 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór Chlorek lutetu (<sup>177</sup>Lu)**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku wyznakowanego lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował badanie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku wyznakowanego lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev
3. Jak stosować leki wyznakowane lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev i w jakim celu się go stosuje**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev to typ leku określany jako prekursor radiofarmaceutyku. Zawiera on substancję czynną, chlorek lutetu (<sup>177</sup>Lu), która emituje promieniowanie beta minus.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev nie jest przeznaczony do samodzielnego stosowania. Przed podaniem należy go połączyć z innymi lekami (tzw. lekami nośnikowymi), które opracowano specjalnie do stosowania w połączeniu z chlorkiem lutetu (<sup>177</sup>Lu), Proces ten określany jest jako radioznakowanie.

Tymi lekami nośnikowymi mogą być substancje zaprojektowane w celu rozpoznawania określonego typu komórek w organizmie. Lek nośnikowy podaje się pacjentowi zgodnie z instrukcjami zawartymi w informacji o tym produkcie. Następnie przenosi on promieniowanie tam, gdzie jest potrzebne w organizmie, aby leczyć chorobę lub uzyskać obrazy na ekranie, które są wykorzystywane do diagnozowania choroby.

Stosowanie leków radioznakowanych lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev jest związane z ekspozycją na pewną dawkę radioaktywności. Lekarz prowadzący i lekarz medycyny nuklearnej uznali, że korzyść kliniczna wynikająca z zabiegu z zastosowaniem leku radiofarmaceutycznego przewyższa ryzyko wynikające z napromieniowania.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta do leku, który będzie radioznakowany lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku wyznakowanego lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev**

**Leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev nie wolno stosować:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorek lutetu (<sup>177</sup>Lu) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta leku, który będzie radioznakowany lekiem radiofarmaceutycznym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Lek Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev nie jest przeznaczony do bezpośredniego podawania pacjentom. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku leku radioznakowanego lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev:

- jeśli u pacjenta występuje niewydolność nerek lub choroba szpiku kostnego.

Leczenie lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) może prowadzić do wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość),
- zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia), które pełnią ważną rolę w zatrzymaniu krwawienia,
- zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, limfopenia lub neutropenia), które pełnią ważną rolę w ochronie organizmu przed zakażeniem.

Większość tych działań jest łagodna i przemijająca. U niektórych pacjentów opisywano zmniejszoną liczbę wszystkich 3 rodzajów krwinek (czerwonych krwinek, płytek krwi i białych krwinek – pancytopenię). Leczenie należy przerwać u pacjentów z pancytopenią.

Ponieważ lutet ( $^{177}\text{Lu}$ ) może czasami wpływać na komórki krwi, lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem leczenia i będzie je wykonywać w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli wystąpi duszność, zasinienie, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł lub gorączka.

Gdy lek ten jest stosowany do radioznakowania leków nośnikowych zwanych analogami somatostatyny, stosowanych w leczeniu nowotworów zwanych guzami neuroendokrynnymi, radioznakowane leki nośnikowe są wydalane przez nerki. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia przez pacjenta i w trakcie leczenia lekarz przeprowadzi badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek.

Leczenie lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) może wpływać na pracę wątroby. W celu monitorowania czynności wątroby w trakcie leczenia lekarz prowadzący przeprowadzi badanie krwi.

Produkty lecznicze radioznakowane lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) mogą być podawane bezpośrednio do żyły pacjenta za pośrednictwem rurki nazywanej kaniulą. Zgłaszano przypadki wycieku płynu do otaczającej tkanki (wynaczynienie). Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent odczuwa obrzęk lub ból w ramieniu.

Po leczeniu guzów neuroendokrynnych lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) u pacjentów mogą wystąpić objawy związane z uwalnianiem hormonów z komórek guza, co określa się mianem przełomu rakowiaka. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli czuje się słabo lub ma zawroty głowy lub gdy występują u niego nagłe zaczerwienienia twarzy lub biegunka po leczeniu.

Leczenie lutetem ( $^{177}\text{Lu}$ ) może spowodować wystąpienie zespołu rozpadu guza (TLS) – stan spowodowany szybkim rozpadem komórek guza. Może to prowadzić do nieprawidłowych wyników badań krwi, nieregularnej pracy serca, niewydolności nerek lub napadów drgawkowych w ciągu tygodnia od zastosowania leczenia. Lekarz przeprowadzi badania krwi w celu monitorowania pacjenta pod kątem wystąpienia TLS. Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpią skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie lub duszności.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawiono w Ulotce dla pacjenta leku, który będzie radioznakowany lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

### **Dzieci i młodzież**

Pacjenci w wieku poniżej 18. roku życia powinni poradzić się lekarza medycyny nuklearnej.

Stosowanie leku Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia

zależy od leku, który ma być radioznakowany produktem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev. Należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta tego leku.

#### **Leki radioznakowane lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, ponieważ mogą one zakłócać badanie.

Nie ma danych na temat możliwych interakcji chlorku lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) z innymi lekami, ponieważ nie przeprowadzono stosownych badań.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeżeli istnieje możliwość, że pacjentka jest w ciąży, jeżeli opóźnia się krwawienie miesiączkowe lub jeżeli pacjentka karmi piersią, należy poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem leków radioznakowanych lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

W razie wątpliwości ważne jest skonsultowanie się z lekarzem specjalistą medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował badanie.

#### *Jeśli pacjentka jest w ciąży*

Leków radioznakowanych lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev nie wolno podawać, jeśli pacjentka jest w ciąży.

#### *Jeśli pacjentka karmi piersią*

Pacjentka zostanie poproszona o zaprzestanie karmienia piersią. Możliwość powrotu do karmienia piersią należy uzgodnić z lekarzem medycyny nuklearnej.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Leki stosowane w skojarzeniu z lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy dokładnie zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta tego leku.

### **3. Jak stosować leki radioznakowane lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev**

Istnieją ścisłe przepisy dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania radiofarmaceutyków. Leki radioznakowane lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev można stosować wyłącznie w specjalnie kontrolowanych miejscach. Lek ten mogą przygotowywać i podawać wyłącznie osoby z odpowiednim przeszkoleniem i kwalifikacjami w zakresie bezpieczeństwa jego stosowania. Osoby te podejmują specjalne środki ostrożności w celu bezpiecznego stosowania leku i na bieżąco informują pacjenta o swoich działaniach.

Lekarz medycyny nuklearnej nadzorujący zabieg zdecyduje o dawce leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, jaką należy zastosować w danym przypadku. Będzie to najmniejsza dawka niezbędna do uzyskania odpowiedniego wyniku, w zależności od leku przyjętego w połączeniu z lekiem radiofarmaceutycznym Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev oraz powodu jego zastosowania.

#### **Podanie leku radioznakowanego lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev oraz przeprowadzenie badania**

Lek radiofarmaceutyczny Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z innym lekiem (lekiem nośnikowym), specjalnie opracowanym i dopuszczonym do stosowania w celu znakowania za pomocą radionuklidu ( $^{177}\text{Lu}$ ). Sposób podania produktu będzie zależał od rodzaju użytego leku nośnikowego. Należy zapoznać się z treścią Ulotki dla pacjenta tego leku.

#### **Czas trwania badania**

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o standardowym czasie trwania badania.

#### **Po podaniu leku radioznakowanego lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev**

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o ewentualnych środkach ostrożności, jakie należy podjąć po przyjęciu leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev.

Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza medycyny nuklearnej.

#### **Podanie większej niż zalecana dawki leku radioznakowanego lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev**

Lek radioznakowany lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev jest podawany przez lekarza medycyny nuklearnej w warunkach ścisłej kontroli, więc istnieje bardzo niewielka możliwość podania większej dawki. Jednak w przypadku przedawkowania zostanie wdrożone odpowiednie leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leków wyznakowanych lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek radioznakowany lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących lek z lutetem (<sup>177</sup>Lu) zgłaszano suchość w jamie ustnej, która była przemijająca.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych (mogą występować u więcej niż 1 pacjenta na 10) należy:

- zmniejszenie liczby komórek krwi (płytki, krwinki czerwone lub białe)
- nudności
- wymioty

#### **Działania niepożądane zgłaszane wśród pacjentów leczonych z powodu guzów neuroendokrynych:**

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 pacjenta na 10):

- łagodne, przemijające wypadanie włosów

Często (mogą występować u 1 pacjenta na 10):

- rak szpiku kostnego (zespół mielodysplastyczny)
- zmniejszona liczba białych krwinek (neutropenia)

Niezbyt często (mogą występować u 1 pacjenta na 100):

- rak szpiku kostnego (ostra białaczka szpikowa)

Nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- przełom rakowiaka (uwalnianie hormonów z komórek guza)
- zespół rozpadu guza (szybki rozpad komórek guza)
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek, płytek krwi i białych krwinek (pancytopenia)
- suchość w ustach

Przypadki raka szpiku kostnego (zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej) zgłaszano kilka lat po terapii lekami nośnikowymi radioznakowanymi lutetem (<sup>177</sup>Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynych.

Podanie leku radioznakowanego lekiem Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev wiąże się z dostarczeniem pewnej dawki promieniowania jonizującego (radioaktywności), co oznacza ryzyko wystąpienia

nowotworu oraz powstania wad wrodzonych. We wszystkich przypadkach potencjalne korzyści z przyjęcia leku radioznakowanego przewyższają ryzyko związane z przyjętą dawką promieniowania.

Szczegółowe informacje są dostępne w Ulotce dla pacjenta leku przeznaczonego do radioznakowania produktem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev**

Lek nie jest przechowywany przez pacjenta. Ten lek jest przechowywany w odpowiednim miejscu pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Leki radiofarmaceutyczne należy przechowywać zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi ochrony radiologicznej oraz materiałów promieniotwórczych.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Leku Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev nie należy stosować po upływie terminu ważności (data i godzina) zamieszczonego na etykiecie po skrócie „EXP”. Lek Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, które zapewnia ochronę przed promieniowaniem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev**

- Substancja czynna to lutetu chlorek ( $^{177}\text{Lu}$ ). Jeden ml sterylne roztworu zawiera 51,8 GBq lutetu chlorku ( $^{177}\text{Lu}$ ) w czasie aktywności referencyjnej (odpowiadających maksymalnie 12,6 mikrogramom lutetu ( $^{177}\text{Lu}$ ) (w postaci chlorku). (GBq: gigabekerel to jednostka miary radioaktywności).
- Pozostały składnik to kwas chlorowodorowy, rozcieńczony.

### **Jak wygląda Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev i co zawiera opakowanie**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev to prekursor radiofarmaceutyku w postaci roztworu. Lek jest dostępny jako przejrzysty i bezbarwny roztwór w fiolce z przezroczystego szkła typu I o pojemności 5 ml lub 10 ml – odpowiednio – w kształcie stożka lub z płaskim dnem, zamkniętej korkiem z gumy chlorobutylowej pokrytym teflonem oraz zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem. Fiolki umieszczone są w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia ochrony i zapakowane w opakowanie polistyrenowe i pudełko tekturowe.

Wielkości opakowań:

5 ml fiolka: 1, 2 lub 3 fiolki

10 ml fiolka: 1, 2 lub 3 fiolki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Jedna fiolka zawiera objętość od 0,1 do 8 ml roztworu (odpowiadającą aktywności od 5,2 do 414,4 GBq w czasie aktywności referencyjnej). Objętość zależy od dawki leku wyznakowanego lekiem Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, niezbędnej do podania przez lekarza medycyny nuklearnej.

**Podmiot odpowiedzialny**

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Dania

**Wytwórca**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pełna Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev jest dostępna jako oddzielny dokument dołączony do opakowania produktu leczniczego, a jej zadaniem jest przekazanie personelowi medycznemu innych, dodatkowych informacji naukowych i praktycznych dotyczących stosowania tego preparatu radiofarmaceutycznego.

Należy zapoznać się z ChPL.