

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev 51,8 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 51,8 GBq lutecijevega (^{177}Lu) klorida v referenčnem času aktivnosti (ART – *activity reference time*), kar ustreza največ 12,6 mikrogramom lutecija (^{177}Lu) (v obliki klorida).

Čas ART je opredeljen kot čas konca proizvodnje. Najmanjša specifična aktivnost je 3.000 GBq/mg lutecija (^{177}Lu) ob času ART.

Ena 5-mililitrska viala vsebuje razpon volumnov od 0,1 ml do 4 ml, kar ustreza aktivnosti od 5,2 do 207,2 GBq ob času ART.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje razpon volumnov od 0,1 ml do 8 ml, kar ustreza aktivnosti od 5,2 do 414,4 GBq ob času ART.

Aktivnost na datum in ob uri, ki ju je naročila stranka, označena kot CAL (kalibracija), je določena s časom, ki preteče od časa ART, in razpolovno dobo lutecija (^{177}Lu).

Lutecij (^{177}Lu) ima razpolovno dobo 6,7 dni. Dodani nosilec lutecija (^{177}Lu) nastane z nevtronskim obsevanjem obogatene iterbija (^{176}Yb). Lutecij (^{177}Lu) z emisijo β -minus razpade na stabilni hafnij (^{177}Hf), z najbolj obilnim β -minus (79,3 %) z največjo energijo 497 keV. Emitira tudi nizka gama-energija, na primer pri 113 keV (6,2 %) in 208 keV (11 %).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

radionuklidni predhodnik, raztopina

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev je radionuklidni predhodnik in ni namenjen za neposredno uporabo pri bolnikih. Uporablja se samo za radioaktivno označevanje nosilnih molekul, posebej razvitih in odobrenih za radioaktivno označevanje z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev smejo uporabljati le zdravniki specialisti, ki imajo izkušnje na področju radioaktivnega označevanja *in vitro*.

Odmerjanje

Količina radionuklidnega predhodnika Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, potrebna za radioaktivno označevanje, in količina z lutecijem (^{177}Lu) označenega zdravila, ki je nato uporabljeno, sta odvisni od radioaktivno označenega zdravila in njegove predvidene uporabe. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Pediatrična populacija

Za več informacij v zvezi s pediatrično uporabo zdravil, označenih z lutecijem (^{177}Lu), glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Način uporabe

Radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev je namenjen za radioaktivno označevanje zdravil *in vitro*, ki se nato dajejo v skladu z odobreno potjo uporabe.

Radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev se ne sme dajati neposredno bolniku.

Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 12.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Potrjena nosečnost, sum na nosečnost ali če nosečnost ni izključena (glejte poglavje 4.6).

Za informacije v zvezi s kontraindikacijami za posamezna zdravila, označena z lutecijem (^{177}Lu) in pripravljena z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Presoja razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo aktivnost, ki še omogoča potrebni terapevtski učinek.

Radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev se ne sme dajati neposredno bolniku, temveč ga je treba uporabiti za radioaktivno označevanje nosilnih molekul, kot so monoklonska protitelesa, peptidi, vitamini ali drugi substrati.

Okvara ledvic in hematološke motnje

Pri teh bolnikih je potrebno skrbno upoštevati razmerje med koristmi in tveganji, saj lahko pride do povečane izpostavljenosti sevanju. Priporočljivo je izvesti individualne ocene dozimetrije sevanja za posamezne organe, ki morda niso ciljni organi zdravljenja.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija

Po radionuklidni terapiji z lutecijem (^{177}Lu) s peptidnimi receptorji za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev so poročali o mielodisplastičnem sindromu (MDS - *myelodysplastic syndrome*) in akutni mieloični levkemiji (AML - *acute myeloid leukaemia*) (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri ocenjevanju razmerja med koristjo in tveganjem, zlasti pri bolnikih z možnimi dejavniki tveganja, kot je predhodna izpostavitve kemoterapevtskim učinkovinom (kot so alkilirajoči citostatiki).

Mielosupresija

Pri radioligandni terapiji z lutecijem (^{177}Lu) se lahko pojavi anemija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija in, manj pogosto, nevtropenija. Večina dogodkov je blagih in prehodnih, vendar so v nekaterih primerih bolniki potrebovali transfuzijo krvi in trombocitov. Pri nekaterih bolnikih je lahko prizadeta več kot ena celična linija, opisani so bili primeri pancitopenije, zaradi katere je bilo treba prekiniti zdravljenje. V skladu s kliničnimi smernicami je treba ob izhodišču napraviti krvno sliko in jo med zdravljenjem redno spremljati.

Sevanje v ledvicah

Radioaktivno označeni analogi somatostatina se izločajo skozi ledvice. Po radionuklidni terapiji za zdravljenje neuroendokrinih tumorjev s peptidnimi receptorji so pri uporabi drugih radioaktivnih izotopov poročali o radiacijski nefropatiji. Ledvično funkcijo je treba oceniti na začetku in med zdravljenjem, razmisliti pa je treba o zaščiti ledvic v skladu s kliničnimi smernicami.

Hepatotoksičnost

Po prihodu zdravila na trg in v literaturi, pri bolnikih z metastazami jeter, ki so prejeli radionuklidno terapijo z lutecijem (^{177}Lu) s peptidnimi receptorji za zdravljenje neuroendokrinih tumorjev, so poročali o primerih hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem je treba redno spremljati delovanje jeter. Pri prizadetih bolnikih bo morda odmerek treba zmanjšati.

Sindromi sproščanja hormonov

Obstajajo poročila o karcinoidni krizi in drugih sindromih, povezanih s sproščanjem hormonov iz funkcionalnih neuroendokrinih tumorjev po zdravljenju z radionuklidno terapijo z lutecijem (^{177}Lu) s peptidnimi receptorji (PRRT - *peptide receptor radionuclide therapy*), ki so lahko povezani z obsevanjem tumorskih celic. Simptomi, o katerih so poročali, vključujejo vročinske oblike in diarejo, povezano s hipotenzijo. V nekaterih primerih je treba razmisliti o opazovanju bolnikov s hospitalizacijo preko noči (npr. bolnikov s slabim farmakološkim nadzorom simptomov). V primeru hormonskih kriz lahko zdravljenje vključuje: velik intravenski odmerek somatostatinskih analogov, intravenske tekočine, kortikosteroide in popravek elektrolitskih motenj pri bolnikih z drisko in/ali bruhanjem.

Sindrom tumorske lize

Po radioligandni terapiji z lutecijem (^{177}Lu) so poročali o sindromu tumorske lize. Pri bolnikih z anamnezo ledvične insuficience in velikim tumorskim bremenom je tveganje lahko večje in jih je treba zdraviti previdneje. Delovanje ledvic in ravnovesje elektrolitov je treba oceniti na začetku zdravljenja in med njim.

Ekstravazacija

V obdobju trženja zdravila so poročali o ekstravazaciji ligandov, označenih z lutecijem (^{177}Lu). V primeru ekstravazacije je treba takoj prekiniti infundiranje zdravila ter obvestiti zdravnika s področja nuklearne medicine in radiofarmacevta. Pri obvladovanju je treba upoštevati lokalne protokole.

Zaščita pred sevanjem

Približek s točkovnim virom kaže, da pri osebi na razdalji enega metra od središča telesa bolnika s polmerom trebuha 15 cm, ki je pred 20 urami prejel odmerek 7,3 GBq radiofarmaka, označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev (preostala radioaktivnost 1,5 GBq), povprečna stopnja odmerka sevanja znaša 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Če se razdalja do bolnika podvoji na dva metra, se stopnja odmerka sevanja zmanjša za faktor 4, na 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Enak odmerek pri bolniku s polmerom trebuha 25 cm povzroči stopnjo odmerka sevanja, ki pri enem metru znaša 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Splošno sprejeti prag za odpust zdravljenega bolnika iz bolnišnice je 20 $\mu\text{Sv/h}$. V večini držav je omejitev izpostavljenosti za bolnišnično osebje določena enako kot za splošno javnost, tj. pri 1 mSv/leto. Če za povprečje vzamemo stopnjo odmerka 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, bi to pomenilo, da lahko bolnišnično osebje v neposredni bližini bolnikov, zdravljenih z radiofarmaki, označenimi z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, brez nošenja zaščite pred sevanjem dela približno 300 ur/leto. Seveda se od osebja za nuklearno medicino pričakuje, da bo nosilo standardno zaščito pred sevanjem. Katero koli drugo osebo v neposredni bližini zdravljenega bolnika je treba obvestiti o tem, kako lahko zmanjša svojo izpostavljenost sevanju, ki ga oddaja bolnik.

Posebna opozorila

Za informacije v zvezi s posebnimi opozorili in previdnostnimi ukrepi za uporabo z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Več previdnostnih ukrepov v zvezi s sorodniki, negovalci in bolnišničnim osebjem je navedenih v poglavju 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja lutecijevega (^{177}Lu) klorida z drugimi zdravili niso izvedli.

Za informacije o medsebojnem delovanju, povezanem z uporabo z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje dajanje radiofarmakov ženski v rodni dobi, je pomembno ugotoviti, ali je ženska morda noseča. Pri vsaki ženski, ki ji je izostala menstruacija, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja dvom glede nosečnosti (če je ženski izostala menstruacija, če je njena menstruacija zelo neredna ipd.), je treba bolnici ponuditi nadomestne načine zdravljenja, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo). Pred uporabo z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil je treba z ustreznim/veljavnim testom nosečnost izključiti.

Nosečnost

Uporaba z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil je zaradi tveganja ionizirajočega sevanja za plod kontraindicirana, če obstaja potrjena nosečnost, sum na nosečnost ali če nosečnost ni izključena (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Pred dajanjem radiofarmakov doječi materi je treba pretehtati možnost zakasnitve dajanja radionuklida, dokler mati ne neha dojit, in se odločiti za najprimernejši radiofarmak, pri čemer je treba upoštevati izločanje aktivnosti v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje začasno prekiniti, izločeno mleko pa zavreči.

Plodnost

Učinkov lutecijevega (^{177}Lu) klorida na plodnost moških in žensk niso preučevali na živalih. Za moške in ženske spolne organe bi bilo mogoče dokazati nizko izpostavljenost. Ni mogoče izključiti, da z lutecijem ^{177}Lu označena zdravila nimajo škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja, vključno s spermatogenetskimi okvarami v moških testisih ali genetskimi okvarami v moških testisih ali ženskih jajčnikih.

Dodatne informacije v zvezi s plodnostjo, ki zadevajo uporabo z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, so podrobno opisane v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo, ki bo radioaktivno označeno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev po zdravljenju z zdravili, označenimi z lutecijem (^{177}Lu), bodo podrobno navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo

zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki po uporabi z lutecijem (^{177}Lu) označenega zdravila, pripravljene z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, bodo odvisni od posameznega uporabljenega zdravila. Te informacije bodo navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označevano.

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Odmerek sevanja, ki izvira iz terapevtske izpostavljenosti, lahko povzroči povečano incidenco raka in mutacij. V vsakem primeru je treba zagotoviti, da so tveganja zaradi sevanja manjša od tveganj boleznih same.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razdeljeni v skupine po pogostnostih po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		refraktarna citopenija z displazijo več celičnih linij (mielodisplastični sindrom) (glejte poglavje 4.4)	akutna mieloična levkemija (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija trombocitopenija levkopenija limfopenija	nevtropenija		pancitopenija
Bolezni endokrinega sistema				karcinoidna kriza
Presnovne in prehranske motnje				sindrom tumorske lize
Bolezni prebavil	navzea bruhanje			suha usta
Bolezni kože in podkožja	alopecija			

Opis izbranih neželenih učinkov

Suha usta

Pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli z lutecijem (^{177}Lu) označene radioligande za ciljanje PSMA (*prostate-specific membrane antigen*), so poročali o prehodnem pojavu suhih ust.

Alopecija

Pri bolnikih, ki so prejeli radionuklidno terapijo z lutecijem (^{177}Lu) s peptidnimi receptorji za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev so opazili alopecijo, ki so jo opisovali kot blago in začasno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Prisotnost prostega lutecijevega (^{177}Lu) klorida v telesu po nenamernem dajanju radionuklidnega predhodnika Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev povzroči povečano toksičnost za kostni mozeg in okvaro hematopoetskih matičnih celic. Če pride do nenamernega dajanja radionuklidnega predhodnika Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, je zato za hitrejše odstranjevanje radionuklida iz telesa treba zmanjšati radiotoksičnost za bolnika s takojšnjim (tj. v času ene ure) dajanjem pripravkov, ki vsebujejo kelatorje, kot je Ca-DTPA ali Ca-EDTA.

V medicinskih ustanovah, ki uporabljajo radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev za označevanje nosilnih molekul v terapevtske namene, morajo biti na voljo ti pripravki:

- Ca-DTPA (trinatrijev kalcijev dietilentriaminopentaacetat) ali
- Ca-EDTA (kalcijev dinatrijev etilendiaminotetraacetat)

Ti kelatorji pomagajo pri izločanju radiotoksičnosti lutecija (^{177}Lu) z izmenjavo med kalcijevim ionom v kompleksu in lutecijevim (^{177}Lu) ionom. Zaradi zmožnosti kelatnih ligandov (DTPA, EDTA), da tvorijo v vodi topne komplekse, se kompleksi in vezani lutecij (^{177}Lu) hitro izločijo skozi ledvice.

En gram kelatorjev je treba dati s počasnim intravenskim injiciranjem v času od 3 do 4 minut ali z infundiranjem (1 g v 100–250 ml glukoze ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje).

Učinkovitost keliranja je največja takoj po izpostavljenosti ali v eni uri po njej, ko radionuklid kroži ali je v tkivni tekočini in plazmi. Vendar pa dajanje in učinkovito delovanje kelatorja z zmanjšano učinkovitostjo, pri časovnem razmiku po izpostavljenosti, ki je > 1 ure, nista izključena. Intravensko dajanje ne sme trajati dlje kot dve uri.

V vsakem primeru je treba spremljati krvne parametre bolnika in, če obstaja radiotoksičnost, takoj ustrezno ukrepati.

Toksičnost prostega lutecija (^{177}Lu) zaradi sprostitve *in vivo* iz označene biomolekule v telesu med zdravljenjem je mogoče zmanjšati z naknadnim dajanjem kelatorjev.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi radioterapevtiki, oznaka ATC: V10X

Farmakodinamične lastnosti z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev pred dajanjem,

bodo odvisne od vrste zdravila, ki bo radioaktivno označeno. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Lutecij (^{177}Lu) oddaja delce β -minus z zmerno veliko največjo energijo (0,498 MeV) in s prodiranjem v kožo največ približno 2 mm globoko. Lutecij (^{177}Lu) oddaja tudi nizkoenergijske žarke γ , ki omogočajo scintigrafske, biodistribucijske in dozimetrične študije z istimi zdravili, označenimi z lutecijem (^{177}Lu).

Pediatrična populacija

Ker zadevno zdravilo v primerjavi z obstoječimi zdraviljenji za pediatrične bolnike ne pomeni pomembne terapevtske koristi, je Evropska agencija za zdravila odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev za vse podskupine pediatrične populacije. Vendar pa se ta odstop ne nanaša na nobeno terapevtsko uporabo zdravila, ko je povezano z nosilno molekulo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev pred dajanjem, bodo odvisne od vrste zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Porazdelitev po nenamernem intravenskem dajanju lutecijevega (^{177}Lu) klorida

Podatki iz poskusov na miših, podganah in kuncih kažejo, da se več kot polovica lutecija (^{177}Lu), ki pride v sistemski obtok, odloži v skeletu, le majhne količine pa v jetrih in ledvicah. Biološka razpolovna doba lutecija (^{177}Lu) v mehkem tkivu pri miših in podganah je od 10 do 40 dni, v skeletu pa je biološka razpolovna doba zelo dolga. Dolge vrednosti razpolovnega časa v skeletu pa ne veljajo za lutecijev (^{177}Lu) klorid, n.c.a., saj le ta po dajanju popolnoma razpade z razpolovnim časom 6,7 dni, kar preprečuje morebitno kopičenje s časom. Po intravenskem injiciranju lutecijevega (^{177}Lu) klorida se lutecij (^{177}Lu) pretežno, vendar počasi izloča z urinom. Nekaj se ga izloči tudi z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke lastnosti z lutecijem (^{177}Lu) označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev pred dajanjem, bodo odvisne od lastnosti zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Toksičnost neradioaktivnega lutecijevega klorida so proučevali pri različnih sesalcih in z uporabo različnih poti uporabe. Ugotovljeno je bilo, da je intraperitonealna LD50 pri miših približno 315 mg/kg. Pri mačkah do kumulativnega intravenskega odmerka 10 mg/kg niso bili opaženi nobeni farmakološki učinki na dihanje in delovanje kardiovaskularnega sistema. Velik odmerek 10 GBq lutecijevega (^{177}Lu) klorida vsebuje 2,4 μg lutecija, kar ustreza človeškemu odmerku 0,034 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ta odmerek je približno sedemkrat manjši od intraperitonealne LD50 pri miših in več kot petkrat manjši od odmerka brez opaznega učinka (NOEL – *no observed effect level*), opaženega pri mačkah. Zato je mogoče toksičnost kovinskih ionov lutecija pri zdravilih, označenih z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina, razredčena

6.2 Inkompatibilnosti

Radioaktivno označevanje zdravil, kot so monoklonska protitelesa, peptidi, vitamini ali drugi substrati, z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom je zelo občutljivo na prisotnost nečistot v obliki kovin v sledovih.

Pomembno je, da so vsa steklovina, igle za brizge itd., ki se uporabljajo za pripravo radioaktivno označenih zdravil, temeljito očiščene, tako da se zagotovi odsotnost nečistot v obliki kovin v sledovih. Uporabljajo se lahko samo igle za brizge (na primer nekovinske) z dokazano odpornostjo proti razredčenim kislinam, da se zmanjša raven nečistot v obliki kovin v sledovih na najmanjšo možno raven.

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen z zdravili, namenjenimi za radioaktivno označevanje.

6.3 Rok uporabnosti

Do enajst dni od dneva izdelave.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj, razen če je način odvzeta iz viala ali kakršnega koli vstavljanja v vialo tak, da je tveganje onesnaženja z mikrobi preprečeno. Če zdravilo ni porabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini, da se izognete nepotrebni izpostavljenosti sevanju.

Radiofarmake je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna steklena viala tipa I prostornine 5 ml ali 10 ml s stožčastim ali ravnim dnom in s teflonskim zamaškom iz klorobutilne gume, zaprta z aluminijastim pokrovčkom.

Viale so v svinčenem vsebniku, ki predstavlja varovalni ščit, in so pakirane v polistirenski posodi in zunanji škatli.

Velikost pakiranja:

5 ml viala: 1, 2 ali 3 viala

10 ml viala: 1, 2 ali 3 viala

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev ni namenjen za neposredno uporabo pri bolnikih.

Splošno opozorilo

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščenim osebam v pooblaščenih zdravstvenih ustanovah. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in

zahtevam farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Za navodila glede priprave zdravila tik pred dajanjem (*ex tempore*) glejte poglavje 12.

Če je kadar koli med pripravo tega zdravila ogrožena neoporečnost vsebnika, zdravila ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za kontaminacijo zdravila in obsevanje osebja. Ustrezna zaščitna oprema je obvezna.

Površinske stopnje odmerka in nakopičeni odmerek so odvisni od več dejavnikov. Meritve na lokaciji in med delom so ključnega pomena in jih je treba izvajati za natančnejšo in informativno določitev skupnega odmerka sevanja za osebje. Zdravstvenemu osebju je treba svetovati, naj omeji čas tesnega stika z bolniki, ki so prejeli injekcije radiofarmakov, označenih z lutecijem (^{177}Lu). Priporočljiva je uporaba sistemov s televizijskim zaslonom za spremljanje bolnikov. Glede na dolg razpolovni čas lutecija (^{177}Lu) je še posebno priporočljivo, da se izognete notranji kontaminaciji. V ta namen je obvezna uporaba zaščitnih visokokakovostnih rokavic (lateks/nitril) pri vsakem neposrednem stiku z radiofarmakom (viala/brizga) in bolnikom. Za zmanjšanje izpostavljenosti sevanju, na najmanjšo možno mero, do katere prihaja ob ponavljajoči se izpostavljenosti, ni priporočil, z izjemo strogega upoštevanja zgoraj navedenih.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba upoštevati nacionalne predpise glede previdnostnih ukrepov za zaščito pred sevanjem.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Odmerki sevanja, ki jih prejmejo različni organi po intravenskem dajanju z lutecijem (^{177}Lu) označenega zdravila, so odvisni od posamezne molekule, ki se radioaktivno označuje.

Informacije o dozimetriji sevanja vsakega različnega zdravila po dajanju radioaktivno označenega pripravka so na voljo v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo posameznega radioaktivno označenega zdravila.

Spodnje preglednice dozimetrije prikazujejo ocenjeni prispevek nekonjugiranega lutecija (^{177}Lu) k odmerku sevanja, ki sledi dajanju z lutecijem (^{177}Lu) označenega zdravila ali je rezultat nenamernega intravenskega injiciranja radionuklidnega predhodnika Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev.

Izračuni doz (absorbirane normalizirane doze za ciljne organe [mGy/MBq] in učinkovite normalizirane doze [mSv/MBq]) so bili opravljeni v kalkulatorju doz Olinda/EXM 2 z uporabo srednje vrednosti \hat{A} (povprečje med vrednostmi \hat{A} , pridobljenimi iz vsake zadevne študije na živalih) za vsak izvorni organ po vnosu 1.000 MBq. V nadaljevanju so navedene doze v organih za model odraslega moškega in ženskega model ter za 15-letni, 10-letni, 5-letni, 1-letni ter novorojeni model moškega in ženskega spola v skladu z Mednarodno komisijo za radiološko zaščito, ICRP 89 (*International Commission on Radiological Protection*).

Rezultati kažejo, da so osteogene celice, jetra, ledvice, rdeči mozeg in vranica pomembni ciljni organi za biološko porazdelitev lutecijevega (^{177}Lu) klorida.

Preglednica 2. Ocenjene organske normalizirane absorbirane doze [mGy/MBq] in normalizirana učinkovita doza [mSv/MBq] pri moških modelih, izračunane s kalkulatorjem doz Olinda/EXM 2 za $^{177}\text{LuCl}_3$

Ciljni organ	Odrasli	Osebe, stare 15 let	Osebe, stare 10 let	Osebe, stare 5 let	Osebe, stare 1 leto	Novorojenček
Nadledvične žleze	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Možgani	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Požiralnik	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Oči	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Stena žolčnega mehurja	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Levo debelo črevo	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Tanko črevo	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Stena želodca	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Desno debelo črevo	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Danka	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Stena srca	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Ledvice	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Jetra	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Pljuča	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Trebušna slinavka	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Prostata	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Žleze slinavke	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Rdeči kostni mozeg	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene celice	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Vranica	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Semenčice	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02

Ciljni organ	Odrasli	Osebe, stare 15 let	Osebe, stare 10 let	Osebe, stare 5 let	Osebe, stare 1 leto	Novorojenček
Timus	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Ščitnica	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Stena sečnega mehurja	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Celotno telo	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Učinkovita doza [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Preglednica 3. Ocenjene organske normalizirane absorbirane doze [mGy/MBq] in normalizirana učinkovita doza [mSv/MBq] pri ženskih modelih, izračunane s kalkulatorjem doz Olinda/EXM 2 za $^{177}\text{LuCl}_3$

Ciljni organ	Odrasli	Osebe, stare 15 let	Osebe, stare 10 let	Osebe, stare 5 let	Osebe, stare 1 leto	Novorojenček
Nadledvične žleze	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Možgani	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Dojke	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Požiralnik	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Oči	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Stena žolčnega mehurja	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Levo debelo črevo	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Tanko črevo	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Stena želodca	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Desno debelo črevo	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Danka	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Stena srca	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Ledvice	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Jetra	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Pljuča	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Jajčniki	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Trebušna slinavka	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Žleze slinavke	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Rdeči kostni mozeg	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene celice	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Vranica	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Timus	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Ščitnica	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Stena sečnega mehurja	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Maternica	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Celotno telo	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00

Ciljni organ	Odrasli	Osebe, stare 15 let	Osebe, stare 10 let	Osebe, stare 5 let	Osebe, stare 1 leto	Novorojen ček
Učinkovita doza[mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Pred uporabo je treba preveriti ovojnino in radioaktivnost. Aktivnost je mogoče izmeriti z ionizacijsko celico.

Lutecij (^{177}Lu) je sevalec beta(-)/gama žarkov. Meritve aktivnosti z uporabo ionizacijske celice so zelo občutljive za geometrične faktorje in jih je zaradi tega treba izvajati samo pod geometričnimi pogoji, ki so bili primerno validirani.

Upoštevati je treba običajne previdnostne ukrepe glede sterilnosti in radioaktivnosti.

Odvzem je treba izvajati v aseptičnih pogojih. Pred dezinfekcijo zamaška se vialo ne smejo odpirati. Raztopino je treba odvzeti skozi zamašek s pomočjo brizge za enkratni odmerek, ki ima primeren varovalni ščit in sterilno iglo za enkratno uporabo, ali z odobrenim sistemom za samodejno dajanje.

Če je neoporečnost te vialo ogrožena, zdravila ne smete uporabljati.

Kompleksirajočo spojino in druge reagentne je treba dodati v vialo z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom. Prosti lutecij (^{177}Lu) se privzame in kopiči v kosteh. To lahko povzroči osteosarkome. Pred intravenskim dajanjem z lutecijem (^{177}Lu) označenih konjugatov je priporočljivo dodajanje vezivnega sredstva, kot je DTPA, z namenom tvorjenja kompleksa s prostim lutecijem (^{177}Lu), če je ta prisoten, saj tako povzročimo hitro izločanje lutecija (^{177}Lu) skozi ledvice.

Zagotoviti je treba ustrezen nadzor kakovosti radiokemijske čistote radiofarmakov, pripravljenih za uporabo, dosežene po radioaktivnem označevanju z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev. Z upoštevanjem možne radiotoksičnosti lutecija (^{177}Lu) je treba postaviti meje za radiokemijske nečistote. Zato je treba prosti nevezani lutecij (^{177}Lu) minimizirati.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznam EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev 51,8 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina
lutecijev (^{177}Lu) klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 51,8 GBq lutecijevega (^{177}Lu) klorida v referenčnem času aktivnosti (ART).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

klorovodikova kislina, razredčena

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

radionuklidni predhodnik, raztopina

1 viala

2 viali

3 viala

Prostornina: ... ml	Prostornina: ... ml	Prostornina: ... ml
Aktivnost pri CAL: ... GBq/vialo	Aktivnost pri CAL: ... GBq/vialo	Aktivnost pri CAL: ... GBq/vialo

CAL: {DD/MM/LLLL, uu:00 CET}

Specifična aktivnost ob času ART: ... GBq/mg

5. POSTOPEK IN POT(-I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za radioaktivno označevanje *in vitro*.

NI NAMENJENO NEPOSREDNEMU DAJANJU BOLNIKOM.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA



8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {DD/MM/LLLL, uu:00 CET}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, da se izognete nepotrebni izpostavljenosti sevanju.

Shranjujte v skladu z lokalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danska

12. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

SVINČENA POSODA

1. IME ZDRAVILA

Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev 51,8 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina
lutecijev (^{177}Lu) klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 51,8 GBq lutecijevega (^{177}Lu) klorida v referenčnem času aktivnosti (ART).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

klorovodikova kislina, razredčena

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

radionuklidni predhodnik, raztopina

1 viala

Prostornina: ... ml

Aktivnost na CAL: ... GBq/vialo

CAL: {DD/MM/LLLL, hh:00 CET}

Specifična aktivnost pri času ART: ... GBq/mg

5. POSTOPEK IN POT(-I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za radioaktivno označevanje *in vitro*.

NI NAMENJENO NEPOSREDNEMU DAJANJU BOLNIKOM.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA



8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {DD/MM/LLLL, uu:00 CET}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, da se izognete nepotrebni izpostavljenosti sevanju.

Shranjujte v skladu z lokalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danska

12. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VIALA (5 ml, 10 ml)**

1. IME ZDRAVILA IN POT(-I) UPORABE

Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev 51,8 GBq/ml
lutecijev (^{177}Lu) klorid

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {DD/MM/LLLL, uu:00 CET}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

PROSTORNINA: ...ml
AKTIVNOST pri CAL: ...GBq/vialo
CAL: {DD/MM/LLLL uu:00 CET}

6. DRUGI PODATKI



Cilatus Manufacturing Services Limited

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev 51,8 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina lutecijev (^{177}Lu) klorid

Pred začetkom prejemanja zdravila, kombiniranega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo spremljal postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev
3. Kako se uporablja zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje radionuklidnega predhodnika Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev in za kaj ga uporabljamo

Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev je vrsta izdelka, ki ga imenujemo radionuklidni predhodnik. Vsebuje učinkovino lutecijev (^{177}Lu) klorid, ki oddaja sevanje beta-minus.

Zdravilo Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev ni namenjeno samostojni uporabi. Pred uporabo ga je treba kombinirati z drugimi zdravili (tako imenovanimi nosilnimi zdravili), ki so bila posebej razvita za uporabo z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom. Ta postopek se imenuje radiooznačevanje.

Ta nosilna zdravila so lahko snovi, ki so bile zasnovane tako, da prepoznajo določeno vrsto celic v telesu. Nosilno zdravilo se daje bolniku v skladu z navodili v informacijah o zdravilu. Ta nato prenaša sevanje na mesto, kjer je v telesu potrebno za zdravljenje bolezni ali za pridobitev slik na zaslonu, ki se uporabljajo za diagnosticiranje bolezni.

Pri uporabi zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, je prisotna izpostavljenost radioaktivnosti. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine sta presodila, da klinične koristi uporabe Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev pri vas odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

Za več informacij preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev.

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev

Radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, se pri vas ne sme uporabiti

- če ste alergični na lutecijev (^{177}Lu) klorid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Za več informacij preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev se ne sme dajati neposredno bolnikom. Pri uporabi zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, bodite posebno previdni:

- če imate okvaro ledvic ali bolezen kostnega mozga.

Zdravljenje z lutecijem (^{177}Lu) lahko privede do naslednjih neželenih učinkov:

- zmanjšane števila rdečih krvnih celic (anemije);
- zmanjšane števila krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija), ki so pomembne za zaustavitev krvavitve;
- zmanjšane števila belih krvnih celic (levkopenija, limfopenija ali nevtropenija), ki so pomembne za zaščito telesa pred okužbo.

Večina teh dogodkov je blagih in začasnih. Pri nekaterih bolnikih so opisali zmanjšanje števila vseh 3 vrst krvnih celic (rdečih krvnih celic, krvnih ploščic in belih krvnih celic (pancitopenija)). Pri bolnikih s pancitopenijo je treba zdravljenje prekiniti.

Lutecij (^{177}Lu) lahko včasih vpliva na vaše krvne celice, zato bo zdravnik pred začetkom zdravljenja in v rednih intervalih med njim opravljal krvne preiskave. Če se pojavijo kratka sapa, modrice, krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni, ali če se vam zviša telesna temperatura, se posvetujte z zdravnikom.

Kadar se to zdravilo uporablja za radiooznačevanje nosilcev zdravil, imenovanih analogi somatostatina, ki se uporabljajo za zdravljenje raka, imenovanega neuroendokrini tumorji, se radioaktivno označen nosilec zdravila izloči skozi ledvice. Zdravnik bo zato pri vas pred začetkom zdravljenja in med njim opravljal krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših ledvic.

Zdravljenje z lutecijem (^{177}Lu) lahko vpliva na način delovanja jeter. Zdravnik bo pri vas med zdravljenjem opravil krvno preiskavo, da preveri delovanje vaših jeter.

Zdravila, označena z lutecijem (^{177}Lu), se lahko daje naravnost v veno skozi cevko, znano kot kanila. Obstajajo poročila o uhajanju tekočine v okoliško tkivo (ekstravazacija). Obvestite zdravnika, če začne vaša roka otekati ali vas boleti.

Po zdravljenju neuroendokrinih tumorjev z lutecijem (^{177}Lu) lahko doživite simptome, povezane s sproščanjem hormonov iz tumorskih celic, kar imenujemo karcinoidna kriza. Obvestite zdravnika, če imate po zdravljenju občutek omedlevice ali omotice ali če imate vročinske oblike ali drisko.

Zdravljenje z lutecijem (^{177}Lu) lahko povzroči sindrom tumorske lize, stanje, ki nastane zaradi hitre razgradnje tumorskih celic. To lahko povzroči nenormalne izvide krvnih preiskav, nepravilno bitja srca, odpoved ledvic ali epileptične napade v enem tednu po zdravljenju. Zdravnik bo pri vas opravil krvne preiskave, da bo spremljal morebiten pojav tega sindroma. Zdravniku povejte, če se pri vas pojavijo mišični krči, mišična oslabeledost, zmedenost ali zasoplost.

Za dodatna opozorila in previdnostne ukrepe preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev.

Otroci in mladostniki

Če ste mlajši od 18 let, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Uporaba zdravila Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, je odvisna od zdravila, ki bo radiooznačeno z Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev. Glejte navodilo za uporabo tega zdravila.

Druga zdravila in zdravila, radioaktivno označena z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev

Obvestite zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, saj bi ta zdravila lahko vplivala na postopek.

Ni znano, ali lutecijev (^{177}Lu) klorid medsebojno deluje z drugimi zdravili, saj posebnih študij niso izvedli.

Nosečnost in dojenje

Če obstaja možnost, da ste noseči, vam je izostala menstruacija ali dojite, morate o tem pred uporabo zdravil, radioaktivno označenih z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, obvestiti zdravnika nuklearne medicine.

Če ste v dvomih, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo spremljal postopek.

Če ste noseči

Če ste noseči, vam zdravil, radioaktivno označenih z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, ne smejo dati.

Če dojite

Zaprošeni boste, da prenehate dojit. O tem, kdaj lahko ponovno začnete dojit, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravila, uporabljena skupaj z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Natančno preberite navodilo za uporabo teh zdravil.

3. Kako se uporablja zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev

Obstajajo strogi zakoni o uporabi in odstranjevanju radiofarmakov ter ravnanju z njimi. Zdravila, radioaktivno označena z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, bodo uporabljena le v posebnih, nadzorovanih okoljih. Z zdravilom bodo rokovale in vam ga dajale le osebe, usposobljene za njegovo varno uporabo. Te osebe bodo posebno pozorne na varno uporabo zdravila in vas bodo sproti obveščale o svojem ravnanju.

Zdravnik nuklearne medicine, ki bo spremljal postopek, bo določil količino zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, ki bo uporabljena pri vas. To bo najmanjša količina, ki je potrebna za doseganje ustreznega izida, odvisno od zdravila, ki ga boste prejeli skupaj z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, in od tega, za kaj se to zdravilo uporablja.

Dajanje zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, in izvedba postopka

Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev se lahko uporablja le skupaj z drugim zdravilom (nosilnim zdravilom), ki je bilo posebej razvito in odobreno za kombiniranje z lutecijevim (^{177}Lu) kloridom. Dajanje bo odvisno od vrste nosilnega zdravila. Preberite navodilo za uporabo tega zdravila.

Trajanje postopka

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil o običajnem trajanju postopka.

Po prejemu zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil, ali morate po prejemu zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, upoštevati kakršne koli posebne previdnostne ukrepe. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida Billev, kot bi smeli

Ker z zdravilom, radioaktivno označenim z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida Billev, rokuje zdravnik nuklearne medicine v strogo nadzorovanih pogojih, je verjetnost prevelikega odmerjanja zelo majhna. Vendar boste v primeru prevelikega odmerjanja prejeli ustrezno zdravljenje, s katerim bo radionuklid odstranjen iz telesa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida Billev, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki nadzoruje postopek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida Billev, neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri bolnikih z rakom prostate, ki so bili zdravljeni z lutecijem (¹⁷⁷Lu), so poročali o začasnem pojavu suhih ust.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila krvnih celic (krvnih ploščic, rdečih ali belih krvnih celic),
- slabost s siljenjem na bruhanje (navzea),
- bruhanje.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, pri katerih so zdravili neuroendokrine tumorje:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- blaga, začasna izguba las.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- rak kostnega mozga (mielodisplastični sindrom),
- zmanjšano število belih krvnih celic (nevtropenija).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- rak kostnega mozga (akutna mieloična levkemija).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- karcinoidna kriza (sproščanje hormonov iz tumorskih celic),
- sindrom tumorske lize (hitra razgradnja tumorskih celic),
- zmanjšano število rdečih krvnih celic, krvnih ploščic in belih krvnih celic (pancitopenija),
- suha usta.

O raku kostnega mozga (mielodisplastičnem sindromu in akutni mieloični levkemiji) so pri bolnikih poročali več let po radionuklidni terapiji z zdravili nosilci, radioaktivno označenimi z lutecijem (¹⁷⁷Lu) za zdravljenje neuroendokrinih tumorjev.

Ko boste prejeli zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida Billev, boste prejeli določene količine ionizirajočega sevanja (radioaktivnosti), kar pomeni, da obstaja določeno tveganje za raka in razvoj dednih okvar. V vsakem primeru možne koristi zaradi prejema radioaktivno označenega zdravila odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z Lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida Billev.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje radionuklidnega predhodnika Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev

Tega radionuklidnega predhodnika vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih je odgovoren specialist. Radiofarmaki bodo shranjeni v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistom:

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Radionuklidnega predhodnika Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev ne smete uporabljati po datumu in času izteka roka uporabnosti, ki sta navedena na nalepki poleg oznake EXP. Radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev shranjujte v originalni ovojnini, ki zagotavlja zaščito pred sevanjem.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje radionuklidni predhodnik Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev

- Učinkovina je lutecijev (^{177}Lu) klorid.
1 ml sterilne raztopine vsebuje 51,8 GBq lutecijevega (^{177}Lu) klorida v referenčnem času aktivnosti (ART - activity reference time), kar ustreza 12,6 mikrogramom lutecija (^{177}Lu) (v obliki klorida).
(GBq: gigabekerel je enota za merjenje radioaktivnosti.)
- Druga sestavina (pomožna snov) je klorovodikova kislina, razredčena.

Izgled radionuklidnega predhodnika Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev in vsebina pakiranja
Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev je radionuklidni predhodnik, raztopina. Na voljo je v obliki bistre in brezbarvne raztopine v prozorni stekleni viali tipa I s prostornino 5 ml ali 10 ml, s stožčastim ali ravnim dnom, s teflonskim zamaškom iz klorobutilne gume, zaprta z aluminijastim pokrovčkom. Viale so v svinčenem vsebniku, ki predstavlja varovalni ščit, in so pakirane v polistirenski posodi in zunanji škatli.

Velikost pakiranja:

5 ml vial: 1, 2 ali 3 vial

10 ml vial: 1, 2 ali 3 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Prostornina ene vial je od 0,1 do 8 ml raztopine (kar ustreza od 5,2 do 414,4 GBq v referenčnem času aktivnosti). Prostornina je odvisna od količine zdravila, kombiniranega z radionuklidnim predhodnikom Lutecijevega (^{177}Lu) klorida Billev, ki jo zdravnik nuklearne medicine potrebuje za dajanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Billev Pharma ApS

Slotsmarken 10

2970 Hørsholm

Danska

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Celotni povzetek glavnih značilnosti zdravila za radionuklidni predhodnik Lutecijevega (¹⁷⁷Lu) klorida Billev je na voljo kot ločen dokument v pakiranju radionuklidnega predhodnika z namenom omogočiti zdravstvenemu osebju še druge, dodatne, znanstvene in praktične informacije o dajanju in uporabi tega radiofarmaka.

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.