

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EndolucinBeta 40 GBq/ml, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 40 GBq lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridia aktiivisuuden viiteaikana, joka vastaa 10:tä mikrogrammaa lutetiumia (¹⁷⁷Lu) (kloridina).

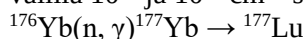
Aktiivisuuden viiteaika on 12.00 (keskipäivällä) radioleimauksen suunniteltuna päivänä asiakkaan ilmoittaman mukaan, ja se voi olla 0–7 päivän kuluessa valmistuspäivästä lukien.

Jokaisen kahden millilitran pullon sisältämä aktiivisuus on 3–80 GBq, mikä vastaa 0,73–19 mikrogrammaa lutetiumia (¹⁷⁷Lu) aktiivisuuden viiteaikana. Tilavuus on 0,075–2 ml.

Jokaisen 10 millilitran pullon sisältämä aktiivisuus on 8–150 GBq, mikä vastaa 1,9–36 mikrogrammaa lutetiumia (¹⁷⁷Lu) aktiivisuuden viiteaikana. Tilavuus on 0,2–3,75 ml.

Teoreettinen ominaisaktiivisuus on 4 110 GBq/mg lutetiumia (¹⁷⁷Lu). Lääkevalmisteen ominaisuusaktiivisuus aktiivisuuden viiteaikana on merkitty etikettiin, ja se on aina suurempi kuin 3 000 GBq/mg.

Kantaja-ainetta ei ole lisätty (n.c.a). Lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridia tuotetaan säteilyttämällä erittäin rikastettua (> 99 %) ytterbiumia (¹⁷⁶Yb) neutronilähteissä, joiden terminen neutronivuo vaihtelee välillä 10^{13} ja 10^{16} cm⁻² s⁻¹. Seuraava ydinreaktio on jatkuva säteilytyksessä:



Tuotettu ytterbium (¹⁷⁷Yb), jonka puoliintumisaika on 1,9 päivää, hajoaa lutetiumiksi (¹⁷⁷Lu). Kromatografiassa kertynyt lutetium (¹⁷⁷Lu) erotetaan alkuperäisestä kohtiomateriaalista kemiallisesti. Lutetium (¹⁷⁷Lu) lähettää sekä keskienergisiiä beetahiukkasia että kuvannettavia gammafotoneja, ja sen puoliintumisaika on 6,647 päivää. Lutetiumin (¹⁷⁷Lu) primaarisäteilypäästöt esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Lutetiumin (¹⁷⁷Lu) primaarisäteilypäästöjä koskevat tiedot

Säteily	Energia (keV)*	Abundanssi (%)
Beeta (β ⁻)	47,66	11,61
Beeta (β ⁻)	111,69	9,0
Beeta (β ⁻)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

*Keskienergiat on lueteltu beetahiukkasten osalta.

Lutetium (¹⁷⁷Lu) hajoaa beetasäteilytyksellä vakaaksi hafniumiksi (¹⁷⁷Hf).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kantaliuos radioaktiivislääkettä varten.

Kirkas väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EndolucinBeta on kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten, eikä sitä ole tarkoitettu käytettäväksi suoraan potilailla. Sitä saa käyttää vain sellaisten kantaja-ainemolekyylien merkitsemiseen, jotka on tarkoitettu merkittäväksi lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridilla ja jotka on lupa merkitä sillä.

4.2 Annostus ja antotapa

EndolucinBeta-valmistetta saavat käyttää vain asiantuntijat, joilla on kokemusta *in vitro* -radioleimauksesta.

Annostus

Radioleimaukseen tarvittavan EndolucinBeta-valmisteen määrään ja sen jälkeen käytettävän lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimatun lääkkeen määrään vaikuttaa radioleimattu lääke ja sen käyttötarkoitus. Katso tarkempia tietoja radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

Pediatriset potilaat

Katso lisätietoja lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimattujen lääkkeiden käytöstä pediatriassa potilailla radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

Antotapa

EndolucinBeta on tarkoitettu sellaisten lääkevalmisteiden *in vitro* -radioleimaukseen, jotka annetaan potilaille hyväksytyn antoreitin kautta.

EndolucinBeta-valmistetta ei saa antaa suoraan potilaalle.

Ks. kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Todettu tai oletettu raskaus tai tilanne, jossa raskautta ei ole voitu sulkea pois (katso kohta 4.6).

Katso lisätietoja tiettyjä lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimattuja, EndolucinBeta-valmisteella radioleimauksen avulla käyttökuntoon saatettuja lääkkeitä koskevista vasta-aiheista kunkin radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Riskien ja hyötyjen arviointi

Jokaisen potilaan säteilyaltistus on voitava perustella todennäköisellä hyödyllä. Annettavan aktiivisuuden on oltava niin pieni kuin on suinkin mahdollista vaaditun hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

EndolucinBeta-valmistetta ei saa antaa suoraan potilaalle, vaan sitä on käytettävä kantajamolekyylien, kuten monoklonaalisten vasta-aineiden, peptidien, vitamiinien tai muiden substraattien radioleimaukseen.

Munuaisten toiminnan heikentyminen ja hematologiset sairaudet

Näiden potilaiden osalta hyöty-riskisuhdetta on arvioitava huolellisesti, koska säteilylle altistumisen

lisääntyminen on mahdollista. On suositeltavaa arvioida näiden elinten säteilyannokset yksitellen, vaikka ne eivät olisi hoidon kohde-elimiä.

Myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia

Myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) ja akuutin myelooisen leukemian (AML) tapauksia on havaittu neuroendokriinisten kasvainten lutetium (^{177}Lu) -peptidireseptori- isotooppihoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Tämä on otettava huomioon hyötyä ja riskejä arvioitaessa erityisesti potilailla, joilla on mahdollisia riskitekijöitä kuten aiempi altistuminen kemoterapeuttisille lääkkeille (kuten alkyloivat aineet).

Luuydinlama

Anemiaa, trombosytopeniaa, leukopeniaa, lymfopeniaa ja harvinaisemmissa tapauksissa neutropeniaa saattaa ilmetä lutetium (^{177}Lu) -radioligandilla hoidettaessa. Useimmat tapahtumat ovat lieviä ja ohimeneviä, mutta joissain tapauksissa potilaat ovat tarvinneet verensiirtoja ja verihiihtaleiden siirtoja. Joillakin potilailla vaikutus saattaa kohdistua useampaan kuin yhteen solulinjaan, ja hoidon lopettamisen vaativaa pansytopeniaa on kuvattu. Lähtötilanteen verenkuva pitää määrittää, ja verenkuva pitää seurata säännöllisesti hoidon aikana kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Munuaisten säteilytys

Radioleimattuja somatostatiinianalogeja erittyy munuaisten kautta. Munuaisten säteilyvaurioita on ilmoitettu, kun muita radioisotooppeja on käytetty neuroendokriinisten kasvainten peptidireseptori-isotooppihoidossa. Munuaisten toimintaa, kuten glomerulusten suodatusnopeutta (GFR) pitää arvioida lähtötilanteessa ja hoidon kuluessa, ja munuaisten suojaamista on harkittava radioleimatun lääkevalmisteen kliinisten ohjeiden mukaisesti tulee harkita.

Maksatoksisuus

Tapauksia maksatoksisuudesta on raportoitu markkinoille tulon jälkeen ja kirjallisuudessa potilailla, joilla on maksametastaaseja ja jotka saavat lutetium(^{177}Lu)peptidireseptoriradionuklidihoidon neuroendokriinisten kasvainten hoitoon. Maksan toimintaa on tarkkailtava säännöllisesti hoidon aikana. Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen potilaille, joilla havaitaan maksatoksisuutta.

Hormonien vapautumisoireyhtymät

Karsinoidikriisistä ja muista oireyhtymistä, jotka liittyvät hormonien vapautumiseen toiminnallisista neuroendokriinisistä kasvaimista, on ilmoitettu lutetium(^{177}Lu)peptidireseptoriradionuklidihoidon jälkeen. Ne voivat liittyä kasvainsolujen säteilytykseen. Raportoituja oireita ovat kasvojen punoitus ja ripuli, jotka liittyvät hypotensioon. Potilaiden tarkkailua yön yli sairaalahoidossa on harkittava joissakin tapauksissa (esim. potilaille, joiden oireet ovat heikosti hallinnassa lääkehoidolla). Hormonaalisten kriisien hoitoja voivat olla: Laskimoon annettavat somatostatiinianalogit suurella annoksella, laskimonsisäinen nesteytys, kortikosteroidit ja elektrolyyttihäiriöiden korjaaminen potilailla, joilla on ripulia ja/tai oksentelua.

Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu lutetium(^{177}Lu)radioligandihoidon jälkeen. Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt munuaisten toiminnan heikentymistä ja joilla on suuri kasvaintaakka, voivat olla suuremmissa riskissä ja heitä on hoidettava varovaisemmin. Munuaisten toiminta ja elektrolyyttitasapaino on arvioitava lähtötilanteessa ja hoidon aikana.

Ekstravasaatio

Markkinoille tulon jälkeen on tehty ilmoituksia lutetiumilla (^{177}Lu) leimattujen ligandien ekstravasaatiosta. Ekstravasaatiotapauksissa lääkevalmisteen infuusio on lopetettava välittömästi ja tapahtumasta on ilmoitettava heti sädehoitolääkärille ja -proviisorille. Hoitotoimenpiteiden tulee noudattaa paikallisia käytänteitä.

Säteilysuojaus

Pistelähdeapproksimaatio osoittaa, että henkilön, joka on metrin päässä potilaan kehon keskikohdasta, kun vatsan alueen säde on 15 cm, saama keskimääräinen säteilyannos 20 tunnin kuluttua 7,3 GBq:n annoksesta EndolucinBeta-valmisteella leimattua radioaktiivista lääkettä (jäännösaktiivisuus 1,5 GBq) on 3,5 µSv/h. Kun etäisyys potilaaseen kaksinkertaistuu kahteen metriin, annos vähenee kertoimella 4 arvoon 0,9 µSv/h. Kun annos on sama ja kun potilaan vatsan alueen säde on 25 cm, annos on metrin etäisyydellä 2,6 µSv/h. Potilaan kotiuttamista varten yleisesti hyväksytty raja on 20 µSv/hr.

Useimmissa maissa sairaalahenkilökunnan altistusraja on sama kuin suuren yleisön eli 1 mSv/vuosi. Jos keskimääräinen annos on 3,5 µSv/h, sairaalahenkilökunta voisi työskennellä noin 300 tuntia vuodessa EndolucinBeta-valmisteella leimatuilla radioaktiivisilla lääkkeillä hoidettujen potilaiden läheisyydessä ilman säteilysuojia. Isotooppilääketieteen työntekijöiden on tietysti käytettävä normaaleja säteilysuojia.

Hoidetun potilaan lähetyksillä oleville henkilöille on kerrottava, miten he voivat vähentää altistumistaan potilaan lähettämälle säteilylle.

Erityisvaroitukset

Katso lisätietoja lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimattujen lääkkeiden käyttöä koskevista varoituksista ja varotoimista radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

Sukulaisia, hoitajia ja sairaalahenkilökuntaa koskevat muut varotoimet on esitetty kohdassa 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridista ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Katso lisätietoja lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimattujen lääkkeiden käyttöön liittyvistä yhteisvaikutuksista radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naispotilaita, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä EndolucinBeta-valmisteella leimatuilla lääkkeillä toteutetun hoidon aikana ja seitsemän (7) kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Jos naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on tarkoitus antaa radioaktiivisia lääkkeitä, on tärkeää varmistaa, ettei nainen ole raskaana. Sen vuoksi kaikkien naisten, joiden kuukautiset ovat jääneet tulematta, on oletettava olevan raskaana, kunnes toisin osoitetaan. Jos on epäselvää, onko potilas raskaana vai ei (jos kuukautiset ovat jääneet tulematta, jos kuukautiskierto on hyvin epäsäännöllinen jne.), potilaalle on tarjottava vaihtoehtoisia tekniikoita, joissa ei käytetä ionisoivaa säteilyä (jos sellaisia on). Raskaus on suljettava pois asianmukaisen/validoidun testin avulla ennen ¹⁷⁷Lu-leimattujen lääkkeiden käyttöä.

Lisääntymiskykyiset miehet

Miespotilaita, joilla on naiskumppaneita, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään este-ehkäisy menetelmää (esim. kondomia) toisen erittäin tehokkaan ehkäisy menetelmän kanssa EndolucinBeta-valmisteella leimatuilla lääkkeillä toteutetun hoidon aikana ja neljän (4) kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimattujen lääkevalmisteiden käyttö on vasta-aiheista todetun tai oletetun raskauden aikana tai kun raskautta ei ole voitu sulkea pois sikiöön kohdistuvan ionisoivan säteilyn riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ennen kuin imettävälle äidille annetaan radioaktiivisia lääkkeitä, on harkittava mahdollisuutta lykätä radionuklidin antamista siihen saakka, kunnes äiti on lopettanut imetyksen. Koska radioaktiivisuus erittyy äidinmaitoon, on pyrittävä valitsemaan tarkoituksenmukaisimmat radioaktiiviset lääkkeet. Jos tällaisen lääkkeen antamista pidetään tarpeellisena, imetys on keskeytettävä ja lääkkeen käyttämisen aikana erittynyt äidinmaito on hävitettävä.

Hedelmällisyys

Kirjallisuusraporttien ja varovaisen lähestymistavan (suurin potilaalle annettava annos 10 GBq, keskimääräinen leimaus, ei lisätoimia) perusteella voidaan katsoa, etteivät ¹⁷⁷Lu-leimatut lääkevalmisteet aiheuta lisääntymismyrkyllisyyttä eivätkä spermatogeneettisiä vaurioita urosten kiveksissä tai geneettisiä vaurioita urosten kiveksissä tai naaraiden munasarjoissa.

Tarkempia tietoja lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimattujen lääkkeiden käytöstä hedelmällisyyden kannalta on radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedossa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tarkempia tietoja lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimatuilla lääkkeillä annetun hoidon jälkeisistä vaikutuksista ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn on radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedossa/pakkausselosteessa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

EndolucinBeta-valmisteella radioleimaamalla valmistettujen lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimattujen lääkkeiden antamisesta aiheutuvat haittavaikutukset määräytyvät käytettävän lääkkeen mukaan. Haittavaikutuksista on tietoa radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedossa/pakkausselosteessa.

Ionisoivalle säteilylle altistuminen on yhteydessä syövän ja mahdollisten perimävaurioiden kehittymiseen. Hoitoon liittyvästä altistuksesta aiheutuva säteilyannos saattaa lisätä syövän ja mutaatioiden ilmaantuvuuden riskiä. Sen vuoksi on aina varmistettava, että säteilyn aiheuttamat riskit ovat hoidettavan sairauden aiheuttamia riskejä pienemmät.

Haittavaikutukset on jaettu esiintyvyyden luokkiin MedDRA-käytännön mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		Refraktorinen sytopenia ja monilinjainen dysplasia (myelodysplastinen oireyhtymä) (ks. kohta 4.4)	Akuutti myeloinen leukemia (ks. kohta 4.4)	

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Anemia Trombosytopenia Leukopenia Lymfopenia	Neutropenia		Pansytopenia
Umpieritys				Karsinoidikriisi
Aineenvaihdunta ja ravitseminen				Tuumorilyysioire- yhtymä
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi Oksentelu			Kuiva suu
Iho ja ihonalainen kudos	Hiusten lähtö			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ohimenevää suun kuivuutta on ilmoitettu potilailla, joille on annettu PSMA-kohdennettuja lutetiumilla (^{177}Lu) leimattuja radioligandeja metastaatista kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoitoon.

Iho ja ihonalainen kudos: Lieväksi ja tilapäiseksi kuvattua hiustenlähtöä on havaittu potilailla, joiden neuroendokriinisia kasvaimia hoidettiin ^{177}Lu -peptidireseptoriradionuklideilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

EndolucinBeta-valmisteen vahingossa antamisen jälkeen elimistössä vapaana oleva lutetium(^{177}Lu)kloridi lisää luuydinmyrkyllisyyttä ja hematopoieettisia kantasoluvaurioita. Jos potilaalle on annettu EndolucinBeta-valmistetta vahingossa, potilaaseen kohdistunutta säteilymyrkyllisyyttä on pienennettävä välittömästi (ts. tunnin kuluessa annostuksesta) antamalla tälle laskimonsisäisesti valmisteita, jotka sisältävät kelatoivia aineita, kuten Ca-DTPA:ta tai Ca-EDTA:ta radionuklidin eliminoitumisen tehostamiseksi elimistössä.

Lääketieteellisissä laitoksissa, joissa EndolucinBeta-valmistetta käytetään kantajamolekyylien leimaamiseen hoitotarkoituksia varten, on oltava saatavilla seuraavat valmisteet:

- Ca-DTPA (trinatriumkalsiumdietyleenitriamiinipenta-asetatti)
- Ca-EDTA (kalsiumdinatriumetyleenidiamiinitetra-asetatti).

Nämä kelatoivat aineet auttavat eliminoimaan lutetiumin (^{177}Lu) säteilymyrkyllisyyttä kompleksissa olevan kalsiumionin ja lutetiumionin (^{177}Lu) välisen vaihdon avulla. Koska kelatoivat ligandit (DTPA, EDTA) pystyvät muodostamaan vesiliukoisia komplekseja, munuaiset eliminoivat ne ja sitoutuneen lutetiumin (^{177}Lu) nopeasti.

Potilaalle on annettava 1 g kelatoivia aineita hitaana laskimonsisäisenä injektiona 3–4 minuutin ajan

tai infuusiona (1 g 100–250 ml:ssä glukoosia tai natriumkloridi-injektioliuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 prosenttia)).

Kelatoiva vaikutus on suurimmillaan välittömästi tai tunnin kuluessa altistumisesta, jolloin radionuklidia on verenkierrassa tai saatavana kudostenesteisiin ja plasmaan. Jos altistumisesta on kulunut yli tunti, se ei kuitenkaan estä kelaattorin antamista ja sen tehoamista, vaikka teho voi olla pienentynyt. Laskimonsisäistä antoa ei pidä viivästyttää yli kahta tuntia.

Potilaan veriarvoja on seurattava, ja jos ilmenee merkkejä säteilymyrkyllisyydestä, asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä välittömästi.

Elimistössä leimatusta biomolekyylistä *in vivo* vapautuvan vapaan lutetiumin (^{177}Lu) myrkyllisyyttä hoidon aikana voidaan vähentää antamalla kelatoivia aineita lääkkeen antamisen jälkeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut radioaktiiviset lääkevalmisteet, ATC-koodi: V10X

EndolucinBeta-valmisteella radioleimaamalla käyttökuntoon saatettujen lutetium (^{177}Lu)-leimattujen lääkkeiden farmakodynaamiset ominaisuudet ennen annostelua määräytyvät radioleimattavan lääkkeen ominaisuuksien mukaan. Katso tarkempia tietoja radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

Lutetium (^{177}Lu) lähettää β -hiukkasia, joiden enimmäisenergia on kohtalainen (0,498 MeV), ja enimmäiskudostunkeuma on noin 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) lähettää myös pienienenergisistä γ -säteitä, joiden avulla samoilla lutetium(^{177}Lu)-leimatuilla lääkevalmisteilla voidaan tehdä skintigrafisia sekä biodistribuu-tioon ja säteilyannoksiin liittyviä tutkimuksia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset EndolucinBeta-valmisteen käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä, koska kyseisestä lääkevalmisteesta ei ole merkittävää hoidollista hyötyä nykyisiin hoitomuotoihin verrattuna. Tämä vapautus ei kuitenkaan koske kantajamolekyyliin yhdistetyn lääkevalmisteen hoidollisia käyttötapoja (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

EndolucinBeta-valmisteella radioleimaamalla käyttökuntoon saatettujen lutetium (^{177}Lu)-leimattujen lääkkeiden farmakodynaamiset ominaisuudet ennen annostelua määräytyvät radioleimattavan lääkkeen ominaisuuksien mukaan.

Jakautuminen lutetium(^{177}Lu)kloridin vahingossa tapahtuneen laskimonsisäisen annon jälkeen

Uros- ja naarasrotilla laskimoon annettu lutetium (^{177}Lu) poistuu verestä nopeasti: viiden minuutin kuluttua injektioista veressä on havaittavissa vain 1,52 prosenttia injektoidusta aktiivisuudesta (% ID) (joka vastaa määrää 0,08 % ID/g), ja tunnin kuluttua annoksen antamisesta taustakertymää suurempaa aktiivisuutta ei ole havaittavissa. Lutetium(^{177}Lu)kloridi jakautuu pääasiassa maksaan, pernaan ja luustoon. Tunnin kuluttua maksassa oleva määrä on 9,56 prosenttia injektoidusta aktiivisuudesta grammaa kohti (%ID/g) ja pernassa oleva määrä on 5,26 % ID/g. Luustossa pitoisuus lisääntyy siten, että kun se on viiden minuutin kuluttua 0,01 prosenttia injektoidusta aktiivisuudesta grammaa kohti, 12 tunnin kuluttua se on 0,23 prosenttia injektoidusta aktiivisuudesta grammaa kohti. Seuraavien 28 päivän kuluessa luustossa voidaan havaita lisää lutetiumin (^{177}Lu) kertymää, jota radioaktiivinen hajoaminen tasoittaa osaltaan. Kun otetaan huomioon, että lutetiumin (^{177}Lu) radioaktiivinen

puoliintumisaika on 6,647 päivää, 28 päivän kuluttua luustossa olevan radioaktiivisuuden määrä on vain noin 0,06 % ID/g.

Ulosteen ja virtsan kautta eliminoituminen on hidasta. Sekä erittymisen että radioaktiivisen hajoamisen seurauksena elimistössä 28 päivän jälkeen oleva kokonaisradioaktiivisuus on noin 1,8 prosenttia injektoidusta annoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

EndolucinBeta-valmisteella radioleimaamalla käyttökuntoon saatettujen lutetium (¹⁷⁷Lu) -leimattujen lääkkeiden toksikologiset ominaisuudet ennen annostelua määräytyvät radioleimattavan lääkkeen ominaisuuksien mukaan.

Ei-radioaktiivisen lutetiumkloridin myrkyllisyyttä on tutkittu eri nisäkkäillä ja eri antoreittejä käyttäen. Intraperitoneaalisen antoreitin yhteydessä LD50-arvo hiirillä oli noin 315 mg/kg. Kissoilla ei havaittu hengitykseen ja kardiovaskulaarisiin toimintoihin kohdistuvia farmakologisia vaikutuksia, kun kumulatiivinen laskimonsisäinen annos oli 10 mg/kg. Suuri annos (10 GBq) lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridia sisältää 2,4 µg lutetiumia, mikä vastaa ihmisen annosta 0,034 µg/kg. Tämä annos on noin seitsemän suuruusluokkaa pienempi kuin hiirten LD50-arvo intraperitoneaalisen antoreitin yhteydessä ja viisi suuruusluokkaa pienempi kuin kissoilla havaittu NOEL-arvo. Näin ollen EndolucinBeta-valmisteella leimattujen lääkevalmisteiden lutetiumin metalli-ionimyrkyllisyys voidaan sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kloorivetyhappo, laimennettu

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmisteiden, kuten monoklonaalisten vasta-aineiden, peptidien, vitamiinien tai muiden substraattien radioleimaus lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridilla on hyvin herkkä metallisille epäpuhtauksille.

On tärkeää, että kaikki lasiesineet, injektioneulat ja muut radioleimatun lääkevalmisteen valmistamisessa käytetyt esineet puhdistetaan perusteellisesti sen varmistamiseksi, ettei niissä ole metallisia epäpuhtauksia. Jotta metallisia epäpuhtauksia olisi mahdollisimman vähän, on käytettävä vain sellaisia (esimerkiksi epämetallisia) injektioneuloja, joiden on osoitettu kestävän laimeaa happoa.

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin radioleimattavien lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Yhdeksän päivää valmistuspäivästä.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste on käytettävä välittömästi, ellei lääkkeen vetämisessä pullosta tai aineen lisäämisessä pulloon käytettävä menetelmä estä mikrobiologisen kontaminaation riskiä.

Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa tarpeettoman säteilyaltistuksen välttämiseksi.

Radioaktiiviset lääkkeet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien kansallisten määräysten mukaisesti.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön, tyyppin 1 lasista valmistettu kahden tai kymmenen millilitran V:n muotoinen tasapohjainen pullo, jossa on alumiinisinetillä suljettu bromobutyylytulppa.

Pullot ovat suojavaipallisessa lyijysäiliössä, joka on pakattu metallisäiliöön ja ulkopakkaukseen.

Pakkauskoko: 1 lasipullo

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

EndolucinBeta ei ole tarkoitettu annettavaksi suoraan potilaille.

Yleinen varoitus

Radioaktiivisia lääkkeitä saavat vastaanottaa, käyttää ja annostella vain valtuutetut henkilöt niiden käyttöön tarkoitetuissa kliinisissä tiloissa. Radioaktiivisten lääkkeiden vastaanottoa, säilytystä, käyttöä, kuljetusta ja hävitystä säädellään asetuksilla ja/tai asianmukaisilla luvilla, jotka myöntää toimivaltaisen viranomaisen organisaatio.

Radioaktiiviset lääkkeet on valmistettava säteilyturvallisuutta ja farmaseuttista laatua koskevia vaatimuksia noudattaen. Myös asiaankuuluvia aseptisia varotoimenpiteitä on noudatettava.

Katso kohdasta 12 ohjeet lääkevalmisteen väliaikaisesta säilyttämisestä ennen lääkkeen antoa.

Jos tämä säiliö on vahingoittunut missä tahansa vaiheessa tämän lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamista, sitä ei saa käyttää.

Valmisteen antamiseen liittyvät toimet on toteutettava siten, että lääkevalmisteen kontaminoitumisen ja käyttäjiin kohdistuva säteilylle altistumisen riski on mahdollisimman pieni. Asianmukainen suojautuminen on pakollista.

Pinta-annosnopeudet ja kumulatiivinen annos määräytyvät monien tekijöiden perusteella. Käyttöpaikassa ja työskentelyn aikana tehtävät mittaukset ovat erittäin tärkeitä, ja niitä on toteutettava, jotta henkilöstön kokonaissäteilyannos voidaan määrittää tarkasti ja jotta siitä saadaan lisää tietoa. Terveystietohenkilöstöä kehoitetaan olemaan lutetium(¹⁷⁷Lu)-leimatuilla radioaktiivisilla lääkkeillä injektoidujen potilaiden lähellä mahdollisimman lyhyen aikaa. Televisiovalvontajärjestelmän käyttö potilaiden valvonnassa on suositeltavaa. Koska lutetiumin (¹⁷⁷Lu) puoliintumisaika on pitkä, sisäisen kontaminaation välttäminen on erittäin tärkeää. Tämän vuoksi laadukkaiden (lateksista/nitriilistä valmistettujen) suojakäsineiden käyttö on pakollista aina oltaessa välittömässä kosketuksessa radioaktiiviseen lääkkeeseen (ampulli/injektioruisku) ja potilaaseen. Säteilysuojauksen pitämiseksi mahdollisimman pienenä toistuvan altistuksen osalta ei ole muita suosituksia kuin noudattaa edellä annettuja suosituksia hyvin tiukasti.

Radioaktiivisten lääkkeiden annostelu voi altistaa muut ihmiset ulkoiselle säteilylle tai virtsa- tai oksennusroiskeiden aiheuttamalle kontaminaatiolle. Sen vuoksi on noudatettava säteilyltä suojautumista koskevia varotoimia kansallisten määräysten mukaisesti.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

2 ml:n pullo: EU/1/16/1105/001
10 ml:n pullo: EU/1/16/1105/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06 heinäkuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08 helmikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{KK/VVVV}

11. DOSIMETRIA

Eri elimiin kohdistuva säteilyannos lutetium (^{177}Lu) -leimatun lääkkeen laskimonsisäisen annon jälkeen määräytyy radioleimattavan molekyylin mukaan.

Tietoa kunkin eri lääkevalmisteen dosimetriasta radioleimatun valmisteen antamisen jälkeen on radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedossa/pakkausselosteessa.

Jäljempänä olevan dosimetriataulukon avulla voi arvioida konjugoitumattoman lutetiumin (^{177}Lu) vaikutusta säteilyannokseen sen jälkeen, kun lutetium (^{177}Lu) -leimattua lääkettä on annettu potilaalle tai jos EndolucinBeta-valmistetta on annettu laskimonsisäisesti vahingossa.

Dosimetria-arviot perustuvat rotilla tehtyyn biodistributiotutkimukseen, joka toteutettiin MIRD-ohjeen nro 16 mukaisesti. Laskelmat on tehty OLINDA 1.1 -ohjelmistoa käyttäen. Mittausten aikapisteenä olivat 5 minuuttia, 1 tunti, 12 tuntia, 2 päivää, 7 päivää ja 28 päivää.

Taulukko 2: Arvioidut elimiin imeytyneet säteilyannokset ja tehokkaat annokset (mSv/MBq) vahingossa laskimoon annetun $^{177}\text{LuCl}_3$:n antamisen jälkeen ihmisen eri ikäluokissa rotilta kerättyjen tietojen perusteella (n = 24)

Elin	Imeytynyt annos annettua radioaktiivisuuden yksikköä kohti (mSv/MBq)				
	Aikuinen (73,7 kg)	15-vuotiaat (56,8 kg)	10-vuotiaat (33,2 kg)	5-vuotiaat (19,8 kg)	1-vuotiaat (9,7 kg)
Lisämunuaiset	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Aivot	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Rinnat	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Sappirakon seinämä	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Laskevan paksusuolen seinämä	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Ohutsuoli	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Vatsanseinämä	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860

Elin	Imeytynyt annos annettua radioaktiivisuuden yksikköä kohti (mSv/MBq)				
	Aikuinen (73,7 kg)	15-vuotiaat (56,8 kg)	10-vuotiaat (33,2 kg)	5-vuotiaat (19,8 kg)	1-vuotiaat (9,7 kg)
Nousevan paksusuolen seinämä	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Sydämen seinämä	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Munuaiset	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Maksa	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Keuhkot	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Lihas	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Munasarjat	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Haima	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Punainen luuydin	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Osteogeeniset solut	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Iho	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Perna	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Kivekset	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Kateenkorva	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Kilpirauhanen	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Virtsarakon seinämä	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Kohtu	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Muu elimistö	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Vaikuttava annos (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

Vaikuttava annos 73,7 kg:n painoiselle aikuiselle vahingossa laskimoon injektoidun 1 Gbq:n annoksen jälkeen olisi 534 mSv.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Pakkaus ja radioaktiivisuus on tarkistettava ennen käyttöä. Aktiivisuus voidaan mitata ionisaatiokammiota käyttäen.

Lutetium (^{177}Lu) lähettää beeta(-)/gammasäteilyä. Ionisaatiokammiota käyttäen tehdyt aktiivisuusmittaukset ovat hyvin herkkiä geometrisille tekijöille. Sen vuoksi mittaukset on tehtävä ainoastaan asianmukaisesti validoiduissa geometrisissa olosuhteissa.

Steriiliyttä ja radioaktiivisuutta koskevia tavallisia varotoimia on noudatettava.

Lääke on vedettävä ampullista aseptisissä olosuhteissa. Pulloja ei saa avata ennen tulpan desinfiointia. Sen jälkeen liuos on vedettävä tulpan läpi käyttäen kerta-annosruiskua, johon on laitettu asianmukainen suojavaippa ja hävitettävä steriili neula, tai hyväksyttyä automaattista applikaattorijärjestelmää.

Jos pullo ei ole ehjä, lääkevalmistetta ei saa käyttää.

Lutetium(^{177}Lu)kloridia sisältävään pulloon on lisättävä kompleksoiva aine ja muut reagenssit. Vapaa lutetium (^{177}Lu) imeytyy ja kertyy luustoon. Tämä voi aiheuttaa osteosarkoomia. Ennen lutetium(^{177}Lu) -leimattujen konjugaattien laskimonsisäistä antoa on syytä lisätä sitovaa ainetta, kuten

DTPA:ta, joka muodostaa kompleksin vapaan lutetiumin (^{177}Lu) kanssa, jos sitä on, jolloin lutetiumin (^{177}Lu) munuaispuhdistuma on nopeaa.

EndolucinBeta-valmisteella radioleimaamalla käyttövalmiiksi saatettujen radioaktiivisten lääkkeiden radiokemiallisen puhtauden asianmukainen laadunvalvonta on varmistettava. Radiokemiallisten epäpuhtauksien raja-arvot on asetettava ottaen huomioon lutetium (^{177}Lu):n säteilymyrkyllisyyden potentiaali. Vapaan sitoutumattoman lutetium (^{177}Lu):n määrä on minimoitava.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
Garching b. Muenchen
Bayern, 85748
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**METALLISÄILIÖ JA ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

EndolucinBeta 40 GBq/ml, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten
lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml liuosta sisältää 40 GBq lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridia aktiivisuuden viiteaikana.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kloorivetyhappo, laimennettu

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten

MÄÄRÄ: ... ml

AKTIIVISUUS: ... GBq/pullo aktiivisuuden viiteaikana Aktiivisuuden viiteaika: {PP/KK/VVVV, 12.00 Keski-Euroopan aikaa}

Ominaisaktiivisuus: ... GBq/mg aktiivisuuden viiteaikana

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Annetaan *in vitro* -radioleimauksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP: {PP/KK/VVVV, hh:00 Keski-Euroopan aikaa}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa tarpeettoman säteilyaltistuksen välttämiseksi.

Säilytä radioaktiivisia aineita koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich, Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

2 ml:n pullo: EU/1/16/1105/001
10 ml:n pullo: EU/1/16/1105/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LYIJYSÄILIÖ****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

EndolucinBeta 40 GBq/ml, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten
lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml liuosta sisältää 40 GBq lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridia aktiivisuuden viiteaikana.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kloorivetyhappo, laimennettu

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten, liuos.

MÄÄRÄ: ... ml

AKTIIVISUUS: ... GBq/pullo aktiivisuuden viiteaikana Aktiivisuuden viiteaika: {PP/KK/VVVV, 12.00 Keski-Euroopan aikaa}

Ominaisaktiivisuus: ... GBq/mg aktiivisuuden viiteaikana

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Annetaan *in vitro* -radioleimauksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP: {PP/KK/VVVV, hh:00 Keski-Euroopan aikaa}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa tarpeettoman säteilyaltistuksen välttämiseksi.

Säilytä radioaktiivisia aineita koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich, Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

2 ml:n pullo EU/1/16/1105/001
10 ml:n pullo: EU/1/16/1105/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO (2 ml, 10 ml)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

EndolucinBeta 40 GBq/ml

lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {PP/KK/VVVV, hh:00 Keski-Euroopan aikaa}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

MÄÄRÄ: ... ml

AKTIIVISUUS: ... GBq/pullo aktiivisuuden viiteaikana {PP/KK/VVVV, 12.00 Keski-Euroopan aikaa}

6. MUUTA



ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich
Saksa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

EndolucinBeta 40 GBq/ml, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny hoitotoimenpiteestä vastaavan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääketieteen erikoislääkärille. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä EndolucinBeta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä käytetään
3. Miten EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EndolucinBeta-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EndolucinBeta on ja mihin sitä käytetään

EndolucinBeta ei ole lääke, eikä sitä ole tarkoitettu käytettäväksi yksinään. Sitä on käytettävä yhdessä muiden lääkkeiden (kantaja-aineiden) kanssa.

EndolucinBeta on kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten. Se sisältää vaikuttavana aineena lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridia, joka lähettää beetasäteilyä. Säteilyvaikutus on paikallinen. Tällaisella säteilyllä hoidetaan tiettyjä sairauksia.

EndolucinBeta on sekoitettava kantaja-aineeseen radioleimaus-nimisessä menettelyssä ennen sen antamista. Kantaja-aine vie EndolucinBeta-valmisteen hoidettavaan kohtaan kehossa. Nämä kantaja-aineet on kehitetty nimenomaan käytettäväksi lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridin kanssa, ja ne voivat olla aineita, jotka on kehitetty tunnistamaan tiettyntyyppinen solu kehossa.

EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä käyttöösi liittyy radioaktiivisuudelle altistuminen. Hoitava lääkärisi ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri ovat katsoneet, että sinulle koituvaa kliininen hyöty radioaktiivisella lääkkeellä tehtävästä toimenpiteestä on suurempi kuin säteilystä aiheutuva riski.

Lue lisätietoja EndolucinBeta-valmisteella radioleimattavan lääkkeen pakkausselosteesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä käytetään

Älä käytä EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä

- jos olet allerginen lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

Lue lisätietoja EndolucinBeta-valmisteella radioleimattavan lääkkeen pakkausselosteesta.

Varoitukset ja varotoimet

EndolucinBeta-valmistetta ei saa antaa suoraan potilaalle.

Noudata erityistä varovaisuutta EndolucinBeta-valmisteella radioleimatun lääkkeen kanssa,

- jos sinulla on munuaisten toiminnan heikentymistä tai jokin luuydinsairaus.

Lutetium (^{177}Lu) -hoito saattaa johtaa seuraaviin haittavaikutuksiin

- punasolujen vähentynyt määrä (anemia)
- verihiutaleiden vähentynyt määrä veressä (trombosytopenia); verihiutaleita tarvitaan verenvuodon pysäyttämisessä
- valkosolujen vähentynyt määrä (leukopenia, lymfopenia tai neutropenia); valkosoluja tarvitaan kehon puolustautuessa infektioita vastaan.

Suurin osa näistä tapahtumista on lieviä ja ohimeneviä. Joillakin potilailla on kuvattu kaikkien kolmen verisolutyypin alentunutta määrää (punasolut, verihiutaleet ja valkosolut – pansytopenia), jonka johdosta hoito on jouduttu lopettamaan.

Koska lutetium (^{177}Lu) saattaa toisinaan vaikuttaa verisoluihisi, lääkäri tekee sinulle verikokeita hoitoa aloitettaessa ja säännöllisin väliajoin hoidon kuluessa. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on hengenhädistystä, mustelmia, nenäverenvuotoa, ienverenvuotoa tai jos saat kuumeen.

Neuroendokriinisten kasvainten peptidireseptori-isotooppihoidon aikana munuaiset erittävät radioleimattuja somatostatiinianalogeja. Siksi lääkäri otattaa sinulta verinäytteitä ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana munuaistesi toiminnan mittaamiseksi.

Lutetium(^{177}Lu)-hoito voi aiheuttaa maksan toiminnan häiriöitä. Lääkäri tarkkailee maksasi toimintaa verikokein hoidon aikana.

Lutetium(^{177}Lu):lla leimatut lääkkeet saatetaan antaa suoraan suoneen kanyyliksi kutsutun tuubin kautta. Nesteen vuotamisesta ympäröivään kudokseen (ektravasaatio) on raportoitu. Kerro lääkärillesi, jos koet turvotusta tai kipua käsivarressasi.

Kun neuroendokriinisia kasvaimia on hoidettu lutetium(^{177}Lu):lla, potilaille voi tulla oireita, jotka liittyvät hormonien vapautumiseen kasvainsoluista. Tästä käytetään nimitystä ”karsinoidikriisi”. Kerro lääkärille, jos sinua pyörryttää tai huimaa tai jos kasvojesi punoittaa tai saat ripulin hoidon jälkeen.

Lutetium(^{177}Lu)-hoito voi aiheuttaa tuumorilyysioireyhtymän johtuen kasvainsolujen nopeasta hajoamisesta. Tämä voi saada aikaan poikkeavia verikokeiden tuloksia, epäsäännöllistä sydämensykeä, munuaisten toiminnan heikentymistä tai kouristuskohauksia viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Lääkäri tekee verikokeita tilanteesi seuraamiseksi tämän oireyhtymän varalta. Kerro lääkärille, jos sinulla on lihaskrampeja, lihasten heikkoutta, sekavuutta tai hengenhädistystä.

Lue muut varoitukset ja varotoimet EndolucinBeta-valmisteella radioleimattavan lääkkeen pakkausselosteesta.

Lapset ja nuoret

EndolucinBeta-valmistetta ei saa käyttää suoraan alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja EndolucinBeta-valmisteella radioleimatut lääkkeet

Kerro isotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, sillä ne voivat häiritä hoitotoimenpidettä.

Lutetium(^{177}Lu)kloridin yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa ei ole tietoa, koska tätä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Raskaus ja imetys

Sinun on kerrottava isotooppilääketieteen erikoislääkärille ennen EndolucinBeta-valmisteella radioleimattujen lääkkeiden saamista, jos olet mahdollisesti raskaana, jos kuukautisesi ovat jääneet tulematta tai jos imetät.

Jos olet epävarma, sinun on ehdottomasti kysyttävä neuvoa hoitotoimenpiteestä vastaavalta isotooppilääketieteen erikoislääkäriltä.

Jos olet naispotilas, joka voi tulla raskaaksi

Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä EndolucinBeta-valmisteella leimatuilla lääkkeillä toteutetun hoidon aikana ja seitsemän (7) kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Jos olet raskaana

Jos olet raskaana, sinulle ei saa antaa EndolucinBeta-valmisteella radioleimattuja lääkkeitä.

Jos imetät

Sinua kehoitetaan keskeyttämään imetys.

Kysy isotooppilääketieteen erikoislääkäriltä, milloin voit jatkaa imetystä.

Jos olet miespotilas

Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä EndolucinBeta-valmisteella leimatuilla lääkkeillä toteutetun hoidon aikana ja neljän (4) kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

EndolucinBeta-valmisteen kanssa käytettävä lääke saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Lue kyseisen lääkkeen pakkausseloste huolellisesti.

3. Miten EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä käytetään

Radioaktiivisten lääkkeiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä säädellään tiukoilla laeilla. EndolucinBeta-valmisteella radioleimattuja lääkkeitä käytetään vain tietyissä valvotuissa paikoissa. Tätä lääkettä käsittelevät ja antavat sinulle ainoastaan sen turvalliseen käyttöön koulutetut ja pätevöityneet henkilöt. Nämä henkilöt huolehtivat tämän lääkkeen turvallisesta käytöstä ja kertovat sinulle, mitä he kulloinkin tekevät.

Hoitotoimenpiteestä vastaava isotooppilääketieteen erikoislääkäri päättää, paljonko EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä sinun tapauksessasi on käytettävä. Hoidossa käytetään pienintä mahdollista määrää, jolla saadaan asianmukainen tulos. Tähän vaikuttavat EndolucinBeta-valmisteen kanssa annettava lääke ja sen käyttötarkoitus.

EndolucinBeta-valmisteella radioleimatun lääkkeen antaminen ja toimenpiteen toteuttaminen

EndolucinBeta-valmistetta saa käyttää vain yhdessä toisen lääkkeen (kantaja-aineen) kanssa, joka on kehitetty ja hyväksytty nimenomaan yhdistettäväksi lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridiin. Antotapa määräytyy kantaja-aineen tyypin mukaan. Lue kyseisen lääkkeen pakkausseloste.

Toimenpiteen kesto

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan toimenpide tavallisesti kestää.

EndolucinBeta-valmisteella radioleimatun lääkkeen antamista seuranneen toimenpiteen jälkeen

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo sinulle, onko sinun noudatettava tiettyjä varotoimia EndolucinBeta-valmisteella radioleimatun lääkkeen antamisen jälkeen. Ota yhteyttä isotooppilääketieteen erikoislääkäriin, jos sinulla on kysyttävää.

Jos sinulle annetaan enemmän EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä kuin pitäisi

Koska EndolucinBeta-valmisteella radioleimattua lääkettä käsittelee isotooppilääketieteen erikoislääkäri tiukasti valvotuissa olosuhteissa, mahdollisen yliannostuksen riski on erittäin pieni. Jos yliannostus kuitenkin tapahtuu tai jos leimaamatonta valmistetta annetaan laskimoon vahingossa, saat asianmukaista hoitoa, jolla radionuklidi poistetaan kehostasi.

Jos sinulla on kysymyksiä EndolucinBeta-valmisteen käytöstä, käänny toimenpiteestä vastaavan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, EndolucinBeta-valmisteella radioleimattu lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ohimenevää suun kuivuutta on ilmoitettu eturauhassyöpäpotilailla, joille on annettu lutetium (¹⁷⁷Lu) -hoitoa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä yli yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Verisolujen (verihiutaleiden, punasolujen tai valkosolujen) pienentynyt määrä
- Pahoinvointi
- Oksentelu

Haittavaikutukset, joista on ilmoitettu potilailla neuroendokriinisten kasvainten hoidon yhteydessä:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä yli yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Lievää, tilapäistä hiustenlähtöä

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

- Luuydinsyöpä (myelodysplastinen oireyhtymä)
- Alentunut valkosolujen määrä (neutropenia)

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

- Luuydinsyöpä (akuutti myeloinen leukemia)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- Karsinoidikriisi
- Tuumorilyysioireyhtymä (nopea kasvainsolujen hajoaminen)
- Alentunut määrä punasoluja, verihiutaleita ja valkosoluja (pansytopenia)
- Suun kuivuminen

Luuydinsyövästä (myelodysplastinen oireyhtymä ja akuutti myeloinen leukemia) on ilmoitettu potilailla useita vuosia neuroendokriinikasvainten lutetium(¹⁷⁷Lu) -peptidireseptori-isotooppihoidon jälkeen.

Kun EndolucinBeta-valmisteella radioleimattu lääke on annettu, se tuottaa tietyn määrän ionisoivaa säteilyä (radioaktiivisuutta), josta voi aiheutua tietty riski syövän ja perimävaurioiden kehittymiselle. Radioleimattujen lääkkeiden saamisesta koituva mahdollinen hyöty on kuitenkin aina suurempi kuin säteilyn aiheuttama riski.

Katso tarkempia tietoja radioleimattavan lääkkeen pakkausselosteesta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä isotooppilääketieteen erikoislääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EndolucinBeta-valmisteen säilyttäminen

Sinun ei tarvitse säilyttää tätä lääkettä. Tätä lääkettä säilytetään erikoislääkärin vastuulla asianmukaisissa tiloissa. Radioaktiiviset lääkkeet on säilytettävä radioaktiivisia materiaaleja koskevien

kansallisten määräysten mukaisesti.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä EndolucinBeta-valmistetta pakkauksen EXP-kohtaan merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän ja kellonajan jälkeen.

EndolucinBeta on säilytettävä säteilyltä suojaavassa alkuperäispakkauksessa.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EndolucinBeta sisältää

- Vaikuttava aine on lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridi.
Yksi millilitra steriiliä liuosta sisältää 40 GBq lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridia aktiivisuuden viiteaikana (ART) (joka vastaa 10:tä mikrogrammaa lutetiumia (¹⁷⁷Lu) lutetium(¹⁷⁷Lu)kloridina). (GBq: Gigabecquerel on yksikkö, jolla radioaktiivisuutta mitataan.)
- Toinen ainesosa on laimennettu kloorivetyhappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

EndolucinBeta on kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten. Se on kirkasta ja väritöntä liuosta, joka on värittömässä tyyppin 1 lasisessa 2 ml:n tai 10 millilitran V:n muotoisessa tasapohjaisessa pullossa, jossa on alumiinisinetillä suljettu bromobutyylitulppa.

Jokainen pakkaus sisältää yhden lasipullon suojavaipallisessa lyijysäiliössä, joka on pakattu metallisäiliöön ja ulkopakkaukseen.

Yhdessä pullossa on 0,075–3,75 ml liuosta (joka vastaa 3–150 GBq:ä aktiivisuuden viiteaikana). Määrään vaikuttaa EndolucinBeta-valmisteen kanssa sekoitettavan lääkkeen määrä, jonka isotooppilääketieteen erikoislääkäri tarvitsee lääkkeen antamiseen.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching/Munich
Saksa
info@itm-radiopharma.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

EndolucinBeta-valmisteen valmisteyhteenvedo toimitetaan kokonaisuudessaan erillisenä asiakirjana valmisteen pakkauksessa. Sen tarkoituksena on antaa hoitoalan ammattilaisille lisää tieteellistä ja käytännöllistä tietoa tämän valmisteen käyttämisestä.

Lue valmisteyhteenvedo huolellisesti.