

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 51,8 GBq lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )kloridia aktiivisuuden viiteaikana (ART), joka vastaa enintään 12,6 mikrogrammaa lutetiumia ( $^{177}\text{Lu}$ ) (kloridina).

Aktiivisuuden viiteaika määritellään tuotannon päättymiseksi. Ominaisaktiivisuuden vähimmäismäärä on 3 000 GBq/mg lutetiumia ( $^{177}\text{Lu}$ ) aktiivisuuden viiteaikana.

Jokainen 5 ml:n pullo sisältää määrän, joka vaihtelee välillä 0,1 ml – 4 ml. Tämä vastaa 5,2–207,2 GBq:n aktiivisuutta aktiivisuuden viiteaikana.

Jokainen 10 ml:n pullo sisältää määrän, joka vaihtelee välillä 0,1 ml – 8 ml. Tämä vastaa 5,2–414,4 GBq:n aktiivisuutta aktiivisuuden viiteaikana.

Aktiivisuus asiakkaan tilaamana päivämääränä ja kellonaikana, CAL-merkinnän (kalibrointi) mukaisesti, määritellään aktiivisuuden viiteajasta kuluneen ajan ja lutetiumin ( $^{177}\text{Lu}$ ) puoliintumisajan mukaisesti.

Lutetiumin ( $^{177}\text{Lu}$ ) puoliintumisaika on 6,7 vuorokautta. Lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )kloridia tuotetaan neutronisäteilyttämällä rikastettua ytterbiumia ( $^{176}\text{Yb}$ ). Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) hajoaa  $\beta$ -miinusemission kautta vakaaksi hafniumiksi ( $^{177}\text{Hf}$ ) siten, että riittoisimmalla  $\beta$ -miinuksella (79,3 %) on enimmäisenergia 497 keV. Matalaa gammaenergiaa emittoituu myös, esimerkiksi tasoilla 113 keV (6,2 %) ja 208 keV (11 %).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten.

Kirkas väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 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( $^{177}\text{Lu}$ )kloridilla ja jotka on lupa merkitä sillä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmistetta saavat käyttää vain asiantuntijat, joilla on kokemusta *in vitro* -radioleimauksesta.

#### Annostus

Radioleimaukseen tarvittavan Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteen määrään ja sen jälkeen käytettävän lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-leimatun lääkkeen määrään vaikuttaa radioleimattu lääke ja sen

käyttötarkoitus. Katso tarkempia tietoja radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

#### *Pediatriset potilaat*

Katso lisätietoja lutetium(<sup>177</sup>Lu)-leimattujen lääkkeiden käytöstä pediatrisilla potilailla radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

#### Antotapa

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev on tarkoitettu sellaisten lääkevalmisteiden *in vitro* -radioleimaukseen, jotka annetaan potilaille hyväksytyn antoreitin kautta.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-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 lisätiedot lutetium(<sup>177</sup>Lu)-leimattuja, Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-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.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmistetta ei saa antaa suoraan potilaalle, vaan sitä on käytettävä kantajamolekyylien, kuten monoklonaalisten vasta-aineiden, peptidien, vitamiinien tai muiden substraattien radioleimaukseen.

#### Munuaisten vajaatoiminta 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(<sup>177</sup>Lu)peptidireseptoriradionuklidihoidon 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).

#### *Myelosuppressio*

Anemiaa, trombosytopeniaa, leukopeniaa, lymfopeniaa ja harvinaisemmissa tapauksissa neutropeniaa saattaa ilmetä lutetium (<sup>177</sup>Lu)-radioligandilla hoidettaessa. Useimmat tapahtumat ovat lieviä ja ohimeneviä, mutta joissain tapauksissa potilaat ovat tarvinneet verensiirtoja ja verihiutaleiden 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 kasvaimien peptidireseptoriradionuklidihoidossa. Munuaisten toimintaa pitää arvioida lähtötilanteessa ja hoidon kuluessa, ja munuaisten suojaamista on harkittava kliinisten ohjeiden mukaisesti.

### Maksatoksisuus

Tapauksia maksatoksisuudesta on raportoitu markkinoille tulon jälkeen ja kirjallisuudessa potilailla, joilla on maksaetäpesäkkeitä ja jotka saavat lutetium(<sup>177</sup>Lu)peptidireseptoriradionuklidihoidoa 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(<sup>177</sup>Lu)peptidireseptoriradionuklidihoidon jälkeen. Ne voivat liittyä kasvainsolujen säteilytykseen. Raportoituja oireita ovat kasvojen punoitus ja ripuli, joihin liittyy matala verenväpaine. 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 tai oksentelua.

### Tuumorilyysioireyhtymä

Tuumorilyysioireyhtymää on raportoitu lutetium(<sup>177</sup>Lu)radioligandihoidon jälkeen. Potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt munuaisten vajaatoimintaa 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 (<sup>177</sup>Lu) leimattujen ligandien ekstravasaatiosta. Ekstravasaatiotapauksissa lääkevalmisteeseen infuusio on lopetettava välittömästi ja tapahtumasta on ilmoitettava heti sädehoitolääkärille ja -proviisorille. Hoidossa tulee noudattaa paikallisia hoito-ohjeita.

### Säteilysuojaus

Pisteläheapproksimaatio osoittaa, että keskimääräinen säteilyannos 20 tunnin kuluttua 7,3 GBq:n annoksesta Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella leimattua radioaktiivista lääkettä (jäännösaktiivisuus 1,5 GBq) on 3,5 µSv/h henkilölle, joka on metrin päässä potilaan kehon keskikohdasta, kun potilaan vatsan alueen säde on 15 cm. 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 Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella leimatuilla radioaktiivisilla lääkkeillä hoidettujen potilaiden läheisyydessä ilman säteilysuojia. Isotooppilääketieteen työntekijöiden on tietysti käytettävä normaaleja säteilysuojia.

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

## Erityisvaroitukset

Katso lisätietoja lutetium(<sup>177</sup>Lu)-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(<sup>177</sup>Lu)kloridista ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos hedelmällisessä iässä olevalle naiselle 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 <sup>177</sup>Lu-leimattujen lääkkeiden käyttöä.

#### Raskaus

Lutetium (<sup>177</sup>Lu)-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 rintamaitoon, on pyrittävä valitsemaan tarkoituksenmukaisimmat radioaktiiviset lääkkeet. Jos tällaisen lääkkeen antamista pidetään tarpeellisena, imetys on keskeytettävä ja lääkkeen käyttämisen aikana erittynyt rintamaito on hävitettävä.

#### Hedelmällisyys

Lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridin vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläimillä. Urosten ja naarasten sukupuolielinten altistuksen on havaittu olevan vähäistä. Tutkimuksessa ei voitu poissulkea mahdollista <sup>177</sup>Lu-leimattujen lääkevalmisteiden aiheuttamaa lisääntymiseen kohdistuvaa toksisuutta eikä mahdollisia spermatogeneettisiä vaurioita urosten kiveksissä tai geneettisiä vaurioita urosten kiveksissä tai naaraiden munasarjoissa.

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella radioleimaamalla valmistettujen lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )-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.

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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).

**Taulukko 1. Luettelo haittavaikutuksista**

| MedDRA-elinjärjestelmä-luokka                                                                        | Hyvin yleinen                                         | Yleinen                                                                                           | Melko harvinainen                          | Tuntematon             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| <b>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b> |                                                       | Refraktorinen sytopenia ja monilinjainen dysplasia (myelodysplastinen oireyhtymä) (ks. kohta 4.4) | Akuutti myeloinen leukemia (ks. kohta 4.4) |                        |
| <b>Veri ja imukudos</b>                                                                              | Anemia<br>Trombosytopenia<br>Leukopenia<br>Lymfopenia | Neutropenia                                                                                       |                                            | Pansytopenia           |
| <b>Umpieritys</b>                                                                                    |                                                       |                                                                                                   |                                            | Karsinoidikriisi       |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>                                                                 |                                                       |                                                                                                   |                                            | Tuumorilyysioireyhtymä |
| <b>Ruoansulatus-elimistö</b>                                                                         | Pahoinvointi<br>Oksentelu                             |                                                                                                   |                                            | Suun kuivuminen        |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                                                                      | Hiusten lähtö                                         |                                                                                                   |                                            |                        |

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Suun kuivuminen*

Ohimenevää suun kuivumista on ilmoitettu potilailla, joille on annettu PSMA-kohdennettuja lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )-leimattuja radioligandeja metastaatista kastroatioresistentin eturauhassyövän hoitoon.

### *Hiusten lähtö*

Lieväksi ja tilapäiseksi kuvattua hiustenlähtöä on havaittu potilailla, joiden neuroendokriinikasvaimia hoidettiin lutetium(<sup>177</sup>Lu)-peptidireseptoriradionuklideilla.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteen vahingossa antamisen jälkeen elimistössä vapaana oleva lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridi lisää luuytimeen kohdistuvaa toksisuutta ja hematopoieettisia kantasoluvaurioita. Jos potilaalle on annettu Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmistetta vahingossa, potilaaseen kohdistunutta säteilymyrkyllisyyttä on pienennettävä välittömästi (ts. tunnin kuluessa annostuksesta) antamalla tälle laskimonsisäisesti valmistetta, jotka sisältävät kelatoivia aineita, kuten Ca-DTPA:ta tai Ca-EDTA:ta radionuklidin eliminoitumisen tehostamiseksi elimistössä.

Lääketieteellisissä laitoksissa, joissa Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmistetta käytetään kantajamolekyylien leimaamiseen hoitotarkoituksia varten, on oltava saatavilla seuraavat valmistet:

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

Nämä kelatoivat aineet auttavat eliminoimaan lutetiumin (<sup>177</sup>Lu) säteilymyrkyllisyyttä kompleksissa olevan kalsiumionin ja lutetium(<sup>177</sup>Lu)ionin välisen vaihdon avulla. Koska kelatoivat ligandit (DTPA, EDTA) pystyvät muodostamaan vesiliukoisia komplekseja, munuaiset eliminoivat ne ja sitoutuneen lutetiumin (<sup>177</sup>Lu) nopeasti.

Potilaalle on annettava 1 gramma kelatoivia aineita hitaana laskimonsisäisenä injektiona 3–4 minuutin ajan tai infuusiona (1 gramma 100–250 ml:ssa 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 verenkierrossa 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 (<sup>177</sup>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

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella ennen annostelua radioleimaamalla käyttökuntoon saatettujen lutetium (<sup>177</sup>Lu)-leimattujen lääkkeiden farmakodynaamiset ominaisuudet määräytyvät radioleimattavan lääkkeen ominaisuuksien mukaan. Katso tarkempia tietoja radioleimattavan lääkkeen valmisteyhteenvedosta/pakkausselosteesta.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) lähettää  $\beta$ -miinushiukkasia, joiden enimmäisenergia on kohtalainen (0,498 MeV), ja enimmäiskudostunkeuma on noin 2 mm. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) lähettää myös pienienenergiisiä  $\gamma$ -säteitä, joiden avulla samoilla lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )-leimatuilla lääkevalmisteilla voidaan tehdä skintigrafisia sekä biodistribuu-tioon ja säteilyannoksiin liittyviä tutkimuksia.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteeseen käytöstä kaikissa pediatri-sissa potilasryhmissä, koska kyseisestä lääkevalmisteesta ei ole merkittävää hoidollista hyötyä nykyisiin hoitom-uo-toihin verrattuna. Tämä vapautus ei kuitenkaan koske kantajamolekyyliin yhdistetyn lääkevalmisteeseen hoidollista käyttöä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella ennen annostelua radioleimaamalla käyttökuntoon saatettujen lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )-leimattujen lääkkeiden farmakokineettiset ominaisuudet määräytyvät radioleimattavan lääkkeen ominaisuuksien mukaan.

### Jakautuminen lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )kloridin vahingossa tapahtuneen laskimonsisäisen annon jälkeen

Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehtyjen kokeiden tulokset osoittavat, että yli puolet verenkiertoon pääsevästä lutetiumista ( $^{177}\text{Lu}$ ) kertyy luustoon, ja maksaan ja munuaisiin päätyy vain pieniä määriä. Lutetiumin ( $^{177}\text{Lu}$ ) biologinen puoliintumisaika on 10–40 vuorokautta hiirien ja rottien pehmytkudoksissa, mutta sen biologinen puoliintumisaika on hyvin pitkä luustossa. Nämä pitkät luuston puoliintumisaikojen arvot eivät kuitenkaan ole oleellisia lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )kloridin osalta, johon ei ole lisätty kantaja-ainetta (n.c.a.), koska se hajoaa täysin puoliintumisaikojen ollessa 6,7 vuorokautta annon jälkeen, eli kertymistä ajan myötä ei pääse tapahtumaan. Kun lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )kloridia annetaan laskimoon, se erittyy pääasiallisesti mutta hitaasti virtsaan. Ulosteisiin erittymistä on myös havaittavissa jonkin verran.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella ennen annostelua radioleimaamalla käyttökuntoon saatettujen lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) -leimattujen lääkkeiden toksikologiset ominaisuudet 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( $^{177}\text{Lu}$ )kloridia sisältää 2,4  $\mu\text{g}$  lutetiumia, mikä vastaa ihmisen annosta 0,034  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . 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 Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ( $^{177}\text{Lu}$ )-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(<sup>177</sup>Lu)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**

11 vuorokautta 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)**

Kirkas, tyypin 1 lasista valmistettu 5 ml:n tai 10 ml:n joko kartionmuotoinen tai tasapohjainen pullo, jossa on alumiinikorkilla suljettu teflonipäällysteinen klorobutyylitulppa.

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

Pakkauskokoja:

5 ml pullo: 1, 2 tai 3 pullot

10 ml pullo: 1, 2 tai 3 pullot

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 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. Terveystenhoitohenkilöstöä kehoitetaan olemaan lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-leimatuilla radioaktiivisilla lääkkeillä injektioitujen potilaiden lähellä mahdollisimman lyhyen aikaa. Televisiovalvontajärjestelmän käyttö potilaiden valvonnassa on suositeltavaa. Koska lutetiumin ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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. Säteilyaltistuksen 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**

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## 11. DOSIMETRIA

Eri elimiin kohdistuva säteilyannos lutetium(<sup>177</sup>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 olevien dosimetriataulukoiden avulla voi arvioida konjugoitumattoman lutetiumin (<sup>177</sup>Lu) vaikutusta säteilyannokseen sen jälkeen, kun lutetium(<sup>177</sup>Lu)-leimattua lääkettä on annettu potilaalle tai jos Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmistetta on annettu laskimonsisäisesti vahingossa.

Annoslaskelmat (absorboituneet normalisoidut annokset elimissä (mGy/MBq) ja efektiiviset normalisoidut annokset (mSv/MBq) tehtiin Olinda/EXM 2 -annoslaskurilla keskimääräistä  $\bar{A}$ -arvoa käyttäen ( $\bar{A}$ -arvojen keskiarvo, joka on saatu kustakin laskelmissa huomioidusta eläinkokeesta) jokaisen elimen osalta 1 000 MBq:n annon jälkeen. Elinten annokset on lueteltu jäljempänä aikuisten urosten ja naaraiden mallin osalta sekä 15-vuotiaiden, 10-vuotiaiden, 5-vuotiaiden 1-vuotiaiden ja vastasyntyneiden uros- ja naarasmallien osalta, ICRP 80-standardin mukaisesti ((International Commission on Radiological Protection).

Tulosten mukaan osteogeeniset solut, maksa, munuaiset, punainen luuydin ja perna ovat merkittäviä kohde-elimiä lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridin jakautumisessa.

**Taulukko 2. Arvioidut elimiin absorboituneet normalisoidut annokset (mGy/MBq) ja normalisoitu efektiivinen annos (mSv/MBq) urosmalleissa <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>:n Olinda/EXM 2 -annoslaskimella laskettuna**

| Kohde-elin                               | Aikuiset | 15-vuotiaat | 10-vuotiaat | 5-vuotiaat | 1-vuotiaat | Vastasyntyneet |
|------------------------------------------|----------|-------------|-------------|------------|------------|----------------|
| <b>Lisämunuaiset</b>                     | 2,25E-02 | 2,78E-02    | 4,44E-02    | 6,60E-02   | 1,31E-01   | 2,31E-01       |
| <b>Aivot</b>                             | 1,44E-02 | 7,41E-02    | 2,47E-02    | 3,69E-02   | 5,45E-02   | 1,30E-01       |
| <b>Ruokatorvi</b>                        | 1,08E-02 | 1,23E-02    | 1,75E-02    | 2,55E-02   | 3,78E-02   | 7,87E-02       |
| <b>Silmät</b>                            | 1,00E-02 | 1,21E-02    | 1,48E-02    | 2,03E-02   | 2,30E-02   | 4,02E-02       |
| <b>Sappirakon seinämä</b>                | 1,67E-02 | 1,98E-02    | 3,10E-02    | 4,90E-02   | 9,14E-02   | 2,22E-01       |
| <b>Paksusuolen vasemmanpuoleinen osa</b> | 9,62E-03 | 1,20E-02    | 1,94E-02    | 2,94E-02   | 4,99E-02   | 9,38E-02       |
| <b>Ohutsuoli</b>                         | 1,95E-01 | 2,53E-01    | 5,01E-01    | 7,43E-01   | 9,47E-01   | 2,16E+00       |
| <b>Vatsanseinämä</b>                     | 8,24E-02 | 1,07E-01    | 1,85E-01    | 3,08E-01   | 5,82E-01   | 1,62E+00       |
| <b>Paksusuolen oikeanpuoleinen osa</b>   | 8,16E-03 | 9,80E-03    | 1,60E-02    | 2,45E-02   | 4,11E-02   | 8,27E-02       |
| <b>Peräsuoli</b>                         | 6,95E-03 | 8,37E-03    | 1,31E-02    | 1,96E-02   | 3,13E-02   | 5,59E-02       |
| <b>Sydämen seinämä</b>                   | 3,93E-02 | 5,05E-02    | 8,46E-02    | 1,39E-01   | 2,59E-01   | 7,14E-01       |
| <b>Munuaiset</b>                         | 2,91E-01 | 3,78E-01    | 6,57E-01    | 1,10E+00   | 2,08E+00   | 5,86E+00       |
| <b>Maksa</b>                             | 3,98E-01 | 5,16E-01    | 8,95E-01    | 1,50E+00   | 2,83E+00   | 7,98E+00       |
| <b>Keuhkot</b>                           | 9,22E-02 | 1,20E-01    | 2,06E-01    | 3,42E-01   | 6,47E-01   | 1,79E+00       |
| <b>Haima</b>                             | 2,83E-02 | 3,51E-02    | 5,85E-02    | 9,56E-02   | 1,79E-01   | 4,60E-01       |
| <b>Eturauhanen</b>                       | 3,95E-03 | 5,24E-03    | 9,57E-03    | 1,21E-02   | 2,32E-02   | 4,01E-02       |
| <b>Sylkirauhset</b>                      | 6,43E-03 | 7,49E-03    | 9,02E-03    | 1,27E-02   | 1,69E-02   | 3,23E-02       |
| <b>Punainen luuydin</b>                  | 2,70E-01 | 3,38E-01    | 6,98E-01    | 1,41E+00   | 3,44E+00   | 9,25E+00       |
| <b>Osteogeeniset solut</b>               | 4,28E+00 | 5,35E+00    | 8,72E+00    | 1,36E+01   | 2,92E+01   | 7,83E+01       |
| <b>Perna</b>                             | 2,45E-01 | 3,19E-01    | 5,53E-01    | 9,29E-01   | 1,76E+00   | 9,28E-02       |
| <b>Kivekset</b>                          | 3,40E-03 | 3,99E-03    | 5,59E-03    | 8,02E-03   | 1,41E-02   | 2,87E-02       |
| <b>Kateenkorva</b>                       | 6,27E-03 | 7,74E-03    | 1,09E-02    | 1,75E-02   | 2,97E-02   | 6,92E-02       |

| Kohde-elin                   | Aikuiset | 15-vuotiaat | 10-vuotiaat | 5-vuotiaat | 1-vuotiaat | Vastasyntyneet |
|------------------------------|----------|-------------|-------------|------------|------------|----------------|
| Kilpirauhanen                | 7,28E-03 | 8,04E-03    | 1,06E-02    | 1,51E-02   | 2,04E-02   | 4,22E-02       |
| Virtsarakon seinämä          | 3,64E-03 | 4,78E-03    | 8,85E-03    | 1,10E-02   | 2,11E-02   | 3,57E-02       |
| Koko keho                    | 1,21E-01 | 1,53E-01    | 2,64E-01    | 4,20E-01   | 7,35E-01   | 1,84E+00       |
| Efektiivinen annos [mSv/MBq] | 1,22E-01 | 1,55E-01    | 2,76E-01    | 4,78E-01   | 1,02E+00   | 2,73E+00       |

**Taulukko 3. Arvioidut elimiin absorboituneet normalisoidut annokset (mGy/MBq) ja normalisoitu efektiivinen annos (mSv/MBq) naarasmalleissa <sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub>:n Olinda/EXM 2 -annoslaskimella laskettuna**

| Kohde-elin                        | Aikuiset | 15-vuotiaat | 10-vuotiaat | 5-vuotiaat | 1-vuotiaat | Vastasyntyneet |
|-----------------------------------|----------|-------------|-------------|------------|------------|----------------|
| Lisämunuaiset                     | 2,66E-02 | 2,93E-02    | 4,65E-02    | 7,15E-02   | 1,36E-01   | 2,50E-01       |
| Aivot                             | 1,59E-02 | 1,71E-02    | 2,47E-02    | 3,72E-02   | 5,49E-02   | 1,31E-01       |
| Rinnat                            | 4,10E-03 | 4,31E-03    | -           | -          | -          | -              |
| Ruokatorvi                        | 1,17E-02 | 1,24E-02    | 1,80E-02    | 2,67E-02   | 4,75E-02   | 1,25E-01       |
| Silmät                            | 1,06E-02 | 1,11E-02    | 1,48E-02    | 2,04E-02   | 2,30E-02   | 4,04E-02       |
| Sappirakon seinämä                | 1,34E-02 | 1,45E-02    | 2,28E-02    | 3,31E-02   | 6,25E-02   | 1,21E-01       |
| Paksusuolen vasemmanpuoleinen osa | 9,92E-03 | 1,07E-02    | 1,71E-02    | 2,58E-02   | 4,27E-02   | 9,56E-02       |
| Ohutsuoli                         | 2,59E-01 | 2,67E-01    | 5,01E-01    | 7,44E-01   | 9,50E-01   | 2,17E+00       |
| Vatsanseinämä                     | 9,99E-02 | 1,12E-01    | 1,84E-01    | 3,07E-01   | 5,81E-01   | 1,63E+00       |
| Paksusuolen oikeanpuoleinen osa   | 8,06E-03 | 8,68E-03    | 1,41E-02    | 2,28E-02   | 4,30E-02   | 9,95E-02       |
| Peräsuoli                         | 7,22E-03 | 7,73E-03    | 1,25E-02    | 1,85E-02   | 2,99E-02   | 5,16E-02       |
| Sydämen seinämä                   | 4,52E-02 | 5,05E-02    | 8,92E-02    | 1,35E-01   | 2,23E-01   | 6,98E-01       |
| Munuaiset                         | 3,53E-01 | 3,99E-01    | 6,58E-01    | 1,10E+00   | 2,08E+00   | 5,87E+00       |
| Maksa                             | 4,82E-01 | 5,45E-01    | 8,95E-01    | 1,50E+00   | 2,83E+00   | 7,99E+00       |
| Keuhkot                           | 1,11E-01 | 1,25E-01    | 2,05E-01    | 3,42E-01   | 6,46E-01   | 1,79E+00       |
| Munasarjat                        | 7,16E-03 | 7,70E-03    | 1,15E-02    | 1,64E-02   | 2,76E-02   | 5,59E-02       |
| Haima                             | 3,55E-02 | 3,95E-02    | 6,28E-02    | 1,04E-01   | 1,87E-01   | 5,10E-01       |
| Sylkirauhaset                     | 6,51E-03 | 6,66E-03    | 8,99E-03    | 1,26E-02   | 1,67E-02   | 3,23E-02       |
| Punainen luuydin                  | 3,09E-01 | 3,50E-01    | 6,97E-01    | 1,41E+00   | 3,44E+00   | 9,25E+00       |
| Osteogeeniset solut               | 3,79E+00 | 5,17E+00    | 8,72E+00    | 1,36E+01   | 2,92E+01   | 7,83E+01       |
| Perna                             | 2,98E-01 | 3,37E-01    | 5,54E-01    | 9,32E-01   | 1,76E+00   | 4,96E+00       |
| Kateenkorva                       | 7,49E-03 | 7,79E-03    | 1,16E-02    | 1,75E-02   | 2,86E-02   | 7,00E-02       |
| Kilpirauhanen                     | 7,37E-03 | 7,59E-03    | 1,04E-02    | 1,46E-02   | 1,97E-02   | 3,86E-02       |
| Virtsarakon seinämä               | 4,40E-03 | 4,59E-03    | 8,53E-03    | 1,04E-02   | 2,02E-02   | 3,30E-02       |
| Kohtu                             | 6,00E-03 | 6,43E-03    | 9,67E-03    | 1,42E-02   | 2,38E-02   | 5,36E-02       |
| Koko keho                         | 1,33E-01 | 1,55E-01    | 2,64E-01    | 4,20E-01   | 7,36E-01   | 1,85E+00       |

| Kohde-elin                          | Aikuiset | 15-<br>vuotiaat | 10-<br>vuotiaat | 5-vuotiaat | 1-vuotiaat | Vastasyntyneet |
|-------------------------------------|----------|-----------------|-----------------|------------|------------|----------------|
| <b>Efektiivinen annos [mSv/MBq]</b> | 1,32E-01 | 1,58E-01        | 2,76E-01        | 4,78E-01   | 1,02E+00   | 2,78E+00       |

## 12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

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

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) lähettää beeta(-)/gamma-säteilyä. 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 kertakäyttöinen steriili neula, tai hyväksyttyä automaattista applikaattorijärjestelmää.

Jos pullo ei ole ehjä, lääkevalmistetta ei saa käyttää.

Lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )kloridia sisältävään pulloon on lisättävä kompleksoiva aine ja muut reagenssit. Vapaa lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) imeytyy ja kertyy luustoon. Tämä voi aiheuttaa osteosarkoomia. Ennen lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )-leimattujen konjugaattien laskimonsisäistä antoa on syytä lisätä sitovaa ainetta, kuten DTPA:ta, joka muodostaa kompleksin vapaan lutetiumin ( $^{177}\text{Lu}$ ) kanssa, jos sitä on, jolloin lutetiumin ( $^{177}\text{Lu}$ ) munuaispuhdistuma on nopeaa.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella radioleimaamalla käyttövalmiiksi saatettujen radioaktiivisten lääkkeiden radiokemiallisen puhtauden asianmukainen laadunvalvonta on varmistettava. Radiokemiallisten epäpuhtauksien raja-arvot on asetettava ottaen huomioon lutetiumin ( $^{177}\text{Lu}$ ) säteilymyrkyllisyyden potentiaali. Vapaan sitoutumattoman lutetiumin ( $^{177}\text{Lu}$ ) määrä on minimoitava.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://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(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Seibersdorf Labor GmbH  
Forschungszentrum  
2444 Seibersdorf  
Itävalta

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **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****KARTONKILAATIKKO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten  
lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml liuosta sisältää 51,8 GBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridia aktiivisuuden viiteaikana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Kloorivetyhappo, laimennettu

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten

1 pullo

2 pulloa

3 pulloa

| Määrä: ... ml                                                | Määrä: ... ml                                                | Määrä: ... ml                                                |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Aktiivisuus kalibroinnin<br>(CAL) hetkellä: ...<br>GBq/pullo | Aktiivisuus kalibroinnin<br>(CAL) hetkellä: ...<br>GBq/pullo | Aktiivisuus kalibroinnin<br>(CAL) hetkellä: ...<br>GBq/pullo |

Kalibrointi (CAL): {PP/KK/VVVV, hh:00 Keski-Euroopan aikaa}

Ominaisaktiivisuus aktiivisuuden viiteaikana: ... GBq/mg

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

***In vitro* -radioleimaukseen.**

**EI TARKOITETTU ANNETTAVAKSI SUORAAN POTILAILLE.**

**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.

Säilytettävä 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. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET**

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA</b> |
|---------------------------------------|

Vapautettu pistekirjoituksesta.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

Ei oleellinen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Ei oleellinen.

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### LYIJYSÄILIÖ

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten  
lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )kloridi

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml liuosta sisältää 51,8 GBq lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )kloridia aktiivisuuden viiteaikana.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Kloorivetyhappo, laimennettu

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten.

1 pullo

Määrä: ... ml

Aktiivisuus kalibroinnin (CAL) hetkellä: ... GBq/pullo

Kalibrointi (CAL): {PP/KK/VVVV, hh:00 Keski-Euroopan aikaa}

Ominaisaktiivisuus aktiivisuuden viiteaikana: ... GBq/mg

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

***In vitro* -radioleimaukseen.**

**EI TARKOITETTU ANNETTAVAKSI SUORAAN POTILAILLE.**

#### 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.

Säilytettävä 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. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. ERÄNUMERO**

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI</b> |
|--------------------------------------------------|

Ei oleellinen.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLO (5 ml, 10 ml)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml  
lutetium(<sup>177</sup>Lu)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 KALIBROINNIN (CAL) hetkellä: ...GBq/pullo  
KALIBROINTI (CAL): {PP/KK/VVVV hh:00 Keski-Euroopan aikaa}

**6. MUUTA**



Cilatus Manufacturing Services Ltd.  
Seibersdorf Labor GmbH



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten** lutetium(<sup>177</sup>Lu)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 Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella
3. Miten Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattua lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev on ja mihin sitä käytetään**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev on kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten. Se sisältää vaikuttavana aineena lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridia, joka lähettää beeta-miinus-säteilyä.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi yksinään. Ennen käyttöä se on sekoitettava muihin lääkkeisiin (ns. kantaja-aineisiin), jotka on kehitetty erityisesti lutetium (<sup>177</sup>Lu)kloridin kanssa tapahtuvaa käyttöä varten. Tästä menettelystä käytetään nimitystä ”radioleimaus”.

Nämä kantaja-aineet voivat olla aineita, jotka on kehitetty tunnistamaan tiettyntyyppinen solu kehossa. Kantaja-aine annetaan potilaalle lääkkeen valmistetiedoissa olevien ohjeiden mukaisesti. Se kuljettaa säteilyä sinne kohtaan elimistöä, missä sitä tarvitaan, sairauden hoitamiseksi tai kuvien saamiseksi näytölle sairauden diagnosoimista varten.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimatun lääkkeen käyttöön liittyy radioaktiivisuudelle altistuminen. Hoitava lääkärisi ja isotooppilääketieteen erikoislääkäri ovat katsoleet, että kliininen hyöty Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev- valmisteella tehtävästä toimenpiteestä on suurempi kuin säteilystä aiheutuva riski.

Lisätietoja on Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattavan lääkkeen pakkausselosteesta.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella**

**Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattua lääkettä ei saa käyttää,**

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

Lisätietoja on Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattavan lääkkeen pakkausselosteesta.

## **Varoitukset ja varotoimet**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmistetta ei saa antaa suoraan potilaalle.

Noudata erityistä varovaisuutta Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella radioleimatun lääkkeen kanssa,

- jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta tai jokin luuydinsairaus.

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

- punasolujen vähentynyt määrä (anemia)
- verihiutaleiden vähentynyt määrä veressä (trombosytopenia); verihiutaleita tarvitaan verenvuodon pysäyttämisessä
- veren 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). Potilaan hoito on lopetettava pansytopenian ilmetessä.

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

Kun tällä lääkkeellä radioleimataan kantajalääkkeitä, joista käytetään nimitystä somatostatiinianalogit, joita käytetään neuroendokriinisten kasvainten hoitoon, munuaiset erittävät radioleimattua kantajalääkettä. Siksi lääkäri otattaa sinulta verinäytteitä ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana munuaistesi toiminnan mittaamiseksi.

Lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )-hoito voi vaikuttaa maksan toimintaan. Lääkäri tarkistaa maksasi toiminnan verikokein hoidon aikana.

Lutetium( $^{177}\text{Lu}$ ):lla leimatut lääkkeet saatetaan antaa suoraan suoneen kanyyliksi kutsutun putken kautta. Nesteen vuotamista ympäröiviin kudoksiin (ektravasaatio) on raportoitu. Kerro lääkärillesi, jos sinulle tulee turvotusta tai kipua käsivartein.

Kun neuroendokriinisia kasvaimia on hoidettu lutetium( $^{177}\text{Lu}$ ):lla, sinulle voi tulla oireita, jotka liittyvät hormonien vapautumiseen kasvainsoluista. Tästä käytetään nimitystä ”karsinoidikriisi”. Kerro lääkärille, jos sinua pyörryttää tai huimaa tai jos kasvojasi punoittaa tai sinulle tulee ripuli hoidon jälkeen.

Lutetium( $^{177}\text{Lu}$ )-hoito voi aiheuttaa tuumorilyysioireyhtymän, sairauden, joka johtuu kasvainsolujen nopeasta hajoamisesta. Tämä voi tuottaa poikkeavia tuloksia verikokeista, epäsäännöllistä sydämensykettä, munuaisten vajaatoimintaa tai kouristuskohtauksia viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Lääkäri tekee verikokeita tilanteesi seuraamiseksi tämän oireyhtymän varalta. Kerro lääkärille, jos sinulla on lihaskrampeja, lihasten heikkoutta, sekavuutta tai hengenahdistusta.

Lue muut varoitukset ja varotoimet Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella radioleimattavan lääkkeen pakkausselosteesta.

## **Lapset ja nuoret**

Keskustele isotooppilääketieteen erikoislääkärin kanssa, jos olet alle 18-vuotias.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteen käyttö alle 18-vuotiaille lapsilla ja nuorilla riippuu

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella radioleimattavasta lääkkeestä. Lue kyseisen lääkkeen pakkausseloste.

## **Muut lääkevalmisteet ja Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella radioleimatut lääkkeet**

Kerro isotooppilääketieteen erikoislääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai

saatat käyttää muita lääkkeitä, sillä ne voivat häiritä hoitotoimenpidettä.

Lutetium(<sup>177</sup>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 Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-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 raskaana*

Jos olet raskaana, sinulle ei saa antaa Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattuja lääkkeitä.

#### *Jos imetät*

Sinua kehoitetaan keskeyttämään imetys. Kysy isotooppilääketieteen erikoislääkäriltä, milloin voit jatkaa imetystä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteen kanssa käytettävä lääke saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa ja käyttää koneita. Lue kyseisen lääkkeen pakkausseloste huolellisesti.

## **3. Miten Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattua lääkettä käytetään**

Radioaktiivisten lääkkeiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä säädelään tiukoilla laeilla.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattuja lääkkeitä käytetään vain tietyissä valvotuissa paikoissa. Tätä lääkettä käsittelevät ja antavat sinulle ainoastaan sen turvalliseen käyttöön koulutetut ja päteytyneet henkilöt. Nämä henkilöt huolehtivat tämän lääkkeen turvallisesta käytöstä ja kertovat sinulle, mitä he kulloinkin tekevät.

Hoitotoimenpiteestä vastaava isotooppilääketieteen erikoislääkäri päättää, paljonko Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev- valmisteella radioleimattua lääkettä sinun tapauksessasi on käytettävä. Hoidossa käytetään pienintä mahdollista määrää, jolla saadaan asianmukainen tulos. Tähän vaikuttavat Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteen kanssa annettava lääke ja sen käyttötarkoitus.

**Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimatun lääkkeen antaminen ja toimenpiteen toteuttaminen** Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmistetta saa käyttää vain yhdessä toisen lääkkeen (kantaja-aineen) kanssa, joka on kehitetty ja hyväksytty nimenomaan yhdistettäväksi lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridiin. Antotapa määräytyy kantaja-aineen tyyppin mukaan. Lue kyseisen lääkkeen pakkausseloste.

### **Toimenpiteen kesto**

Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan toimenpide tavallisesti kestää.

**Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimatun lääkkeen antamista seuranneen toimenpiteen jälkeen** Isotooppilääketieteen erikoislääkäri kertoo sinulle, onko sinun noudatettava tiettyjä varotoimia Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimatun lääkkeen antamisen jälkeen. Ota yhteyttä isotooppilääketieteen erikoislääkəriin, jos sinulla on kysyttävää.

### **Jos sinulle annetaan enemmän Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattua lääkettä kuin pitäisi**

Koska Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteella radioleimattua lääkettä käsittelee isotooppilääketieteen erikoislääkäri tiukasti valvotuissa olosuhteissa, mahdollisen yliannostuksen riski on erittäin pieni. Jos yliannostus kuitenkin tapahtuu, saat tarvittaessa asianmukaista hoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteen käytöstä, käänny toimenpiteestä vastaavan isotooppilääketieteen erikoislääkärin puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella radioleimattu lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ohimenevää suun kuivumista on ilmoitettu eturauhassyöpäpotilailla, joille on annettu lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) -hoitoa.

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

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

**Haittavaikutukset, joista on ilmoitettu potilailla neuroendokriinisten kasvaimien 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 (hormonien vapautuminen kasvainsoluista)
- 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 lutetiumilla ( $^{177}\text{Lu}$ ) radioleimatuilla kantajalääkkeillä toteutetun neuroendokriinikasvainten hoidon jälkeen.

Kun Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella radioleimattu lääke on annettu, se tuottaa tietyn määrän ionisoivaa säteilyä (radioaktiivisuutta), jolloin on olemassa riski syövän ja perimävaurioiden kehittymiselle. Radioleimatun lääkkeen saamisesta koituva mahdollinen hyöty on kuitenkin aina suurempi kuin säteilyn aiheuttama riski.

Katso tarkempia tietoja Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteella 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. Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-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 Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmistetta pakkauksen EXP-kohtaan merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän ja kellonajan jälkeen. Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev on säilytettävä säteilyltä suojaavassa alkuperäispakkauksessa.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev sisältää

- Vaikuttava aine on lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridi.  
Yksi millilitra steriiliä liuosta sisältää 51,8 GBq lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridia aktiivisuuden viiteaikana (ART), joka vastaa enintään 12,6 mikrogrammaa lutetiumia (<sup>177</sup>Lu) lutetium(<sup>177</sup>Lu)kloridina. (GBq: Gigabecquerel on yksikkö, jolla radioaktiivisuutta mitataan.)
- Toinen ainesosa on laimennettu kloorivetyhappo.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev on kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten. Se on kirkasta ja väritöntä liuosta, joka on kirkkaassa tyypin 1 lasisessa 5 ml:n tai 10 ml:n kartionmuotoisessa tai tasapohjaisessa pullossa, jossa on alumiinikorkilla suljettu teflonipäällysteinen klorobutyylitulppa. Pullot on asetettu suojavaipalliseen lyijysäiliöön, joka on pakattu polystyreenilaatikkoon ja ulkopakkaukseen.

Pakkauskokoja:

5 ml pullo: 1, 2 tai 3 pullot

10 ml pullo: 1, 2 tai 3 pullot

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Yhdessä pullossa on 0,1–8 ml liuosta (joka vastaa 5,2–414,4 GBq:ä aktiivisuuden viiteaikana). Määrään vaikuttaa Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev-valmisteen kanssa sekoitettavan lääkkeen määrä, jonka isotooppilääketieteen erikoislääkäri tarvitsee lääkkeen antamiseen.

### Myyntiluvan haltija

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Tanska

### Valmistaja

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

Seibersdorf Labor GmbH  
Forschungszentrum  
2444 Seibersdorf  
Itävalta

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

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

---

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-valmisteen valmisteyhtenveto toimitetaan kokonaisuudessaan erillisenä asiakirjana valmisteen pakkauksessa. Sen tarkoituksena on antaa hoitoalan ammattilaisille lisää tieteellistä ja käytännöllistä tietoa tämän valmisteen käyttämisestä.

Lue valmisteyhtenveto huolellisesti.