

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 51,8 GBq lutecijeva [^{177}Lu] klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (engl. *activity reference time*, ART) što odgovara vrijednosti od najviše 12,6 mikrograma lutecija [^{177}Lu] (u obliku lutecijeva klorida).

ART je definiran kao završetak proizvodnje. Minimalna specifična aktivnost je 3000 GBq/mg lutecija [^{177}Lu] pri ART-u.

Jedna bočica od 5 ml sadrži volumen od 0,1 ml do 4 ml što odgovara aktivnosti u rasponu od 5,2 do 207,2 GBq pri ART-u.

Jedna bočica od 10 ml sadrži volumen od 0,1 ml do 8 ml što odgovara aktivnosti u rasponu od 5,2 do 414,4 GBq pri ART-u.

Aktivnost na dan i u vrijeme koje je tražio naručitelj, označena kao CAL (kalibracija), određena je vremenom proteklom od ART-a i vremenom poluraspada lutecija [^{177}Lu].

Vrijeme poluraspada lutecija [^{177}Lu] je 6,7 dana. Lutecij [^{177}Lu] kojem nije dodan nosač (engl. *non carrier added*) dobiva se iradijacijom neutronima obogaćenog iterbija [^{176}Yb]. Lutecij [^{177}Lu] se emisijom beta-minus zračenja raspada u stabilni hafnij [^{177}Hf], pri čemu beta-minus zračenje čini najveći udio (79,3%) i nosi najveću energiju od 497 keV. Emitira se i niska razina gama zračenja, primjerice pri 113 keV (6,2%) i 208 keV (11%).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.

Bistra bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev je radiofarmaceutski prekursor i nije namijenjen za izravnu primjenu bolesnicima. Smije se koristiti samo za radioaktivno označavanje molekula nosača koje su posebno razvijene i odobrene za radioaktivno označavanje lutecijevim [^{177}Lu] kloridom.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev smiju koristiti samo specijalisti s iskustvom u radioaktivnom označavanju *in vitro*.

Doziranje

Količina lijeka Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev potrebna za radioaktivno označavanje i količina lijeka označenog lutecijem [^{177}Lu] koja se naknadno primjenjuje ovisi o lijeku koji se radioaktivno označava i o njegovoj namjeni. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka / uputu o lijeku za konkretni lijek koji se

radioaktivno označava.

Pedijatrijska populacija

Više informacija o pedijatrijskoj primjeni lijekova označenih lutecijem [¹⁷⁷Lu] potražite u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

Način primjene

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev je namijenjen za *in vitro* radioaktivno označavanje lijekova koji se naknadno primjenjuju odobrenim putem.

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev se ne smije primijeniti izravno bolesniku.

Za upute za pripremu lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ustanovljena trudnoća ili sumnja na trudnoću ili u slučaju kada se trudnoća ne može isključena (vidjeti dio 4.6).

Više informacija o kontraindikacijama određenih lijekova označenih lutecijem [¹⁷⁷Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev potražite u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena omjera koristi i rizika kod pojedinog bolesnika

Za svakog bolesnika izloženost zračenju mora biti opravdana očekivanom koristi. Primijenjena aktivnost u svakom slučaju mora biti na razini toliko niskoj koliko je to razumno moguće postići kako bi se postigao potrební terapijski učinak.

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev se ne smije primijeniti izravno bolesniku nego se mora upotrijebiti za radioaktivno označavanje molekula nosača kao što su monoklonska protutijela, peptidi, vitamini ili drugi supstrati.

Oštećenje funkcije bubrega i hematološki poremećaji

U takvih je bolesnika potrebno pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika zbog mogućnosti povećane izloženosti zračenju. Preporučuje se da se provedu pojedinačne dozimetrijske procjene zračenja određenih organa koji možda nisu ciljni organ terapije.

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija

Mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) uočeni su nakon peptidne radionuklidne terapije lutecijem [¹⁷⁷Lu] (engl. *lutetium peptide receptor radionuclide therapy*) kod liječenja neuroendokrinih tumora (vidjeti dio 4.8). To je potrebno uzeti u obzir pri razmatranju omjera koristi i rizika, naročito u bolesnika s mogućim faktorima rizika poput prethodne izloženosti kemoterapijskim tvarima (poput alkilirajućih tvari).

Mijelosupresija

Tijekom radioligandne terapije lutecijem [¹⁷⁷Lu] može se pojaviti anemija, trombocitopenija, leukopenija, limfopenija te manje često neutropenija. Događaji su većinom blagi i prolazni, ali u nekim slučajevima bolesnicima je bila potrebna transfuzija krvi i trombocita. U nekih bolesnika može biti zahvaćeno više od jedne stanične linije te je zabilježena pancitopenija zbog koje je bio potreban prekid liječenja. Krvnu sliku potrebno je provjeriti na početku liječenja i pratiti redovito tijekom liječenja, sukladno kliničkim smjernicama.

Zračenje bubrega

Radioaktivno označeni analozi somatostatina izlučuju se bubrezima. Nakon peptidne radionuklidne terapije s drugim radioizotopima kod liječenja neuroendokrinih tumora prijavljena je radijacijska nefropatija. Funkciju bubrega potrebno je provjeriti na početku i tijekom liječenja te razmotriti zaštitu bubrega, sukladno kliničkim smjernicama.

Hepatotoksičnost

Nakon stavljanja lijeka u promet i u literaturi zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti u bolesnika s metastazama u jetri liječenih peptidnom radionuklidnom terapijom lutecijem [¹⁷⁷Lu] zbog neuroendokrinih tumora. Tijekom liječenja treba redovito pratiti funkciju jetre. U bolesnika u kojih nastane hepatotoksičnost možda će trebati sniziti dozu.

Sindrom oslobađanja hormona

Zabilježeni su slučajevi karcinoidne krize i drugih sindroma povezanih s oslobađanjem hormona iz funkcionalnih neuroendokrinih tumora nakon peptidne radionuklidne terapije lutecijem [¹⁷⁷Lu], što je možda povezano sa zračenjem tumorskih stanica. Zabilježeni simptomi uključuju navale crvenila i proljev povezan s hipotenzijom. U nekim slučajevima treba razmotriti hospitalizaciju preko noći i promatranje bolesnika (npr. bolesnika sa slabom farmakološkom kontrolom simptoma). U slučaju hormonske krize, liječenje može uključiti: intravensku primjenu visokih doza analoga somatostatina, intravenske tekućine, kortikosteroide i korekciju poremećaja elektrolita u bolesnika s proljevom i/ili povraćanjem.

Sindrom lize tumora

Nakon radioligandne terapije lutecijem [¹⁷⁷Lu] prijavljen je sindrom lize tumora. Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom u anamnezi i velikim tumorskim opterećenjem mogu imati veći rizik i potrebno ih je liječiti uz pojačan oprez. Na početku i tijekom liječenja potrebno je procijeniti funkciju bubrega i ravnotežu elektrolita.

Ekstravazacija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi ekstravazacije liganada obilježenih lutecijem [¹⁷⁷Lu]. U slučaju ekstravazacije potrebno je odmah prekinuti infuziju lijeka i smjesta obavijestiti liječnika iz područja nuklearne medicine i ljekarnika. Zbrinjavanje treba biti sukladno važećim protokolima.

Zaštita od zračenja

Aproksimacija točkastog izvora pokazuje da 20 sati nakon primjene doze od 7,3 GBq radiofarmaceutika označenog lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev (residualna radioaktivnost je 1,5 GBq) prosječna stopa doze zračenja u osobe koja je udaljena jedan metar od centra bolesnikova tijela s abdominalnim polumjerom od 15 cm iznosi 3,5 µSv/h. Povećanje udaljenosti od bolesnika na dva metra smanjuje stopu doze zračenja 4 puta, na 0,9 µSv/h. U bolesnika s abdominalnim polumjerom od 25 cm ista doza rezultira stopom doze zračenja od 2,6 µSv/h na udaljenosti od jednog metra. Opće prihvaćeni granični prag za otpuštanje liječenog bolesnika iz bolnice jest 20 µSv/h. U većini zemalja, granična vrijednost izloženosti za bolničko osoblje jednaka je onoj koja je utvrđena za opću javnost, a koja iznosi 1 mSv/godišnje. Ako se pretpostavi da je prosječna stopa doze zračenja 3,5 µSv/h, to bolničkom osoblju omogućuje da radi otprilike 300 sati godišnje u neposrednoj blizini bolesnika liječenih radiofarmaceuticima koji su označeni lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev bez nošenja opreme za zaštitu od zračenja.

Naravno, od osoblja koje radi u području nuklearne medicine očekuje se da nosi standardnu opremu za zaštitu od zračenja.

Sve druge osobe koje se nalaze u neposrednoj blizini liječenog bolesnika potrebno je obavijestiti o mogućim načinima smanjenja vlastite izloženosti zračenju koje emitira bolesnik.

Posebna upozorenja

Više informacija o posebnim upozorenjima i mjerama opreza pri uporabi lijekova označenih lutecijem[¹⁷⁷Lu] potražite i u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

Dodatne mjere opreza u pogledu rodbine, njegovatelja i bolničkog osoblja navedene su u dijelu 6.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lutecijeva[¹⁷⁷Lu] klorida s drugim lijekovima.

Informacije o interakcijama povezanim s primjenom lijekova označenih lutecijem[¹⁷⁷Lu] potražite u sažetku opisa svojstava lijeka/uputi o lijeku onog lijeka koji se radioaktivno označava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ako se radiofarmaceutici namjeravaju primijeniti u žene reproduktivne dobi, važno je utvrditi je li ona trudna. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica treba pretpostaviti da je trudna dok se ne utvrdi suprotno. Ako se sumnja na moguću trudnoću (ako je ženi izostala mjesečnica, ako su joj mjesečnice neredovite itd.), bolesnici treba ponuditi droge metode u kojima se ne primjenjuje ionizirajuće zračenje (ako je takva metoda dostupna). Prije korištenja lijekova označenih lutecijem[¹⁷⁷Lu] potrebno je isključiti trudnoću pomoću prikladnog/validiranog testa.

Trudnoća

Primjena lijekova označenih lutecijem[¹⁷⁷Lu] kontraindicirana je u slučaju ustanovljene trudnoće, sumnje na trudnoću ili u slučaju kada se trudnoća nije isključila, zbog rizika od ionizirajućeg zračenja za fetus (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Prije primjene radiofarmaceutika majci koja doji, potrebno je razmotriti može li se primjena radionuklida odgoditi sve dok majka ne prestane dojit te odrediti koji je radiofarmaceutik najprikladniji s obzirom na izlučivanje aktivnosti u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje se mora prekinuti, a izdijeljeno mlijeko baciti.

Plodnost

Učinci lutecijeva[¹⁷⁷Lu] klorida na mušku i žensku plodnost nisu ispitani na životinjama. Mogle su se dokazati niske razine izloženosti muških i ženskih spolnih organa. Ne može se isključiti da lijekovi označeni lutecijem[¹⁷⁷Lu] uzrokuju reproduktivnu toksičnost, uključujući oštećenje spermatogeneze u testisima ili genetska oštećenja u testisima ili jajnicima.

Dodatne informacije u pogledu plodnosti u vezi s uporabom lijekova označenih lutecijem[¹⁷⁷Lu] navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka za lijek koji se radioaktivno označava.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada s strojevima

Informacije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nakon liječenja lijekovima koji su označeni lutecijem[¹⁷⁷Lu] navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave nakon primjene lijekova označenih lutecijem [^{177}Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem lijekom Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev ovise o konkretnom lijeku koji se koristi. Takve su informacije navedene u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku onog lijeka koji se radioaktivno označava.

Izloženost ionizirajućem zračenju povezana je s indukcijom raka i mogućnošću razvoja nasljednih mana. Doza zračenja do koje dolazi zbog terapijske izloženosti može rezultirati većom incidencijom raka i mutacija. U svim je slučajevima neophodno osigurati da su rizici od zračenja manji nego rizici od same bolesti koja se liječi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su razvrstane u skupine prema učestalosti sukladno MedDRA-inoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Refraktorna citopenija s višelinijom displazijom (mijelodisplastični sindrom) (vidjeti dio 4.4)	Akutna mijeloična leukemija (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija Trombocitopenija Leukopenija Limfopenija	Neutropenija		Pancitopenija
Endokrini poremećaji				Karcinoidna kriza
Poremećaji metabolizma i prehrane				Sindrom lize tumora
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje			Suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija			

Opis odabranih nuspojava

Suha usta

U bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su primali lutecijem [^{177}Lu]-označene radioligande usmjerene na PSMA zabilježena su suha usta, no to je bilo

prolazno.

Alopecija

U bolesnika koji su primali peptidnu radionuklidnu terapiju lutecijem [^{177}Lu] za liječenje neuroendokrinih tumora zabilježena je alopecija, opisana kao blaga i privremena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prisutnost slobodnog lutecijeva [^{177}Lu] klorida u tijelu nakon nehotične primjene lijeka Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev dovest će do povećane toksičnosti za koštanu srž i oštećenja krvotvornih matičnih stanica. Stoga je u slučaju nehotične primjene lijeka Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev nužno smanjiti radiološku toksičnost za bolesnika trenutačnom (tj. u roku od sat vremena) primjenom pripravaka koji sadrže kelatore kao što su Ca-DTPA ili Ca-EDTA kako bi se povećala eliminacija radionuklida iz tijela.

U zdravstvenim ustanovama koje upotrebljavaju lijek Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev za označavanje molekula nosača u terapijske svrhe moraju biti dostupni sljedeći pripravci:

- Ca-DTPA (trinatrijev kalcijev dietilentriaminpentaacetat) ili
- Ca-EDTA (kalcijev dinatrijev etilendiamintetraacetat)

Ta sredstva za kelaciju pomažu u eliminaciji radiotoksičnosti lutecija [^{177}Lu] izmjenom kalcijeva iona u kompleksu i lutecijeva [^{177}Lu] iona. Zbog sposobnosti kelirajućih liganada (DTPA, EDTA) da tvore komplekse topljive u vodi, ti se kompleksi i vezani lutecij [^{177}Lu] brzo eliminiraju putem bubrega.

Jedan gram sredstava za kelaciju potrebno je primijeniti sporom intravenskom injekcijom tijekom 3 – 4 minute ili infuzijom (1 g u 100 do 250 ml otopine glukoze ili otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju).

Djelotvornost kelacije najveća je pri trenutačnoj primjeni ili u roku od jednog sata od izloženosti kada radionuklid cirkulira ili je dostupan u tekućinama tkiva i plazmi. Međutim, interval > 1 sata nakon izloženosti ne isključuje primjenu i učinkovito djelovanje kelatora sa smanjenom učinkovitošću. Intravenska primjena ne smije trajati više od 2 sata.

U svakom je slučaju potrebno pratiti krvne parametre bolesnika te odmah poduzeti odgovarajuće mjere u slučaju dokazane radiotoksičnosti.

Toksičnost slobodnog lutecija [^{177}Lu] uslijed *in vivo* oslobađanja iz označene biomolekule u tijelu tijekom terapije može se smanjiti naknadnom primjenom sredstava za kelaciju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Drugi terapijski radiofarmaceutici, ATK oznaka: V10X

Farmakodinamička svojstva lijekova označenih lutecijem [^{177}Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem s lijekom Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev, prije primjene, ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku za konkretni lijek koji se radioaktivno označava.

Lutecij[¹⁷⁷Lu] emitira β-minus čestice umjerene maksimalne energije (0,498 MeV) s maksimalnom penetracijom u tkivo od otprilike 2 mm. Lutecij[¹⁷⁷Lu] također emitira γ-zrake niske energije što omogućuje scintigrafijska, biodistribucijska i dozimetrijska ispitivanja s istim lijekovima označenim lutecijem[¹⁷⁷Lu].

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev u svim podskupinama pedijatrijske populacije na osnovi činjenice da dotični lijek ne predstavlja znatnu terapijsku korist u odnosu na postojeće terapije za pedijatrijske bolesnike. Međutim, to se izuzeće ne odnosi na terapijske uporabe lijeka u slučaju kada su one povezane s molekulom nosača (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijekova označenih lutecijem[¹⁷⁷Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem s lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev, prije primjene, ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava.

Distribucija nakon nehotične intravenske primjene lutecijeva[¹⁷⁷Lu] klorida

Podaci iz pokusa na miševima, štakorima i kunićima pokazuju da se više od polovine lutecija[¹⁷⁷Lu] koji uđe u sistemsku cirkulaciju taloži u kosturu, dok samo male količine odlaze u jetru i bubrege. Biološki poluvijek lutecija[¹⁷⁷Lu] je između 10 i 40 dana u mekom tkivu u miševa i štakora, ali u kosturu je njegov biološki poluvijek vrlo dug. Međutim, vrijednosti tog dugog poluvijeka u kosturu nemaju važnost za lutecijev[¹⁷⁷Lu] klorid bez molekule nosača, jer se potpuno raspada uz vrijeme poluraspada od 6,7 dana nakon primjene, zbog čega s vremenom ne dolazi do nakupljanja. Nakon intravenske injekcije lutecijeva[¹⁷⁷Lu] klorida, lutecij[¹⁷⁷Lu] se pretežito, ali sporo izlučuje mokraćom. Opaženo je i nešto eliminacije stolicom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka svojstva lijekova označenih lutecijem[¹⁷⁷Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev prije primjene ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava.

Toksičnost neradioaktivnog lutecijeva klorida ispitana je u različitim vrsta sisavaca te različitim putovima primjene. Utvrđeno je da intraperitonealni LD50 u miševa iznosi otprilike 315 mg/kg. U mačaka nisu uočeni nikakvi farmakološki učinci na respiratorne i kardiovaskularne funkcije do kumulativne intravenske doze od 10 mg/kg. Visoka doza od 10 GBq lutecijeva[¹⁷⁷Lu] klorida sadrži 2,4 μg lutecija, što odgovara ljudskoj dozi od 0,034 μg/kg. Ta je doza otprilike 7 redova veličine manja od intraperitonealnog LD50 u miševa i više od 5 redova veličine manja od NOEL-a zabilježenog u mačaka. Stoga se toksičnost iona lutecija u lijekovima označenim lutecijem[¹⁷⁷Lu] s pomoću lijeka Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev može isključiti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina, razrijeđena

6.2 Inkompatibilnosti

Radioaktivno označavanje lijekova, kao što monoklonska protutijela, peptidi, vitamini ili drugi supstrati lutecijevim[¹⁷⁷Lu] kloridom vrlo je osjetljivo na prisutnost onečišćenja u obliku metala u

tragovima.

Važno je da se sav stakleni pribor, igle za štrcaljke itd. koji se upotrebljava za pripremu radioaktivno označenog lijeka temeljito očisti kako bi se osiguralo da nema onečišćenja u obliku metala u tragovima. Kako bi se razina onečišćenja u obliku metala u tragovima smanjila na najmanju moguću mjeru, smiju se upotrebljavati samo igle za štrcaljke (primjerice nemetalne) koje su dokazano otporne na razrijeđenu kiselinu.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih koji se radioaktivno označavaju.

6.3 Rok valjanosti

Najviše 11 dana od datuma proizvodnje.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek je potrebno odmah upotrijebiti, osim u slučaju kada način izvlačenja iz bočice ili bilo kakvog unosa u bočicu isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u izvornom pakiranju kako bi se izbjegla nepotrebna izloženost zračenju.

Čuvanje radiofarmaceutika mora biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna bočica od stakla tipa I od 5 ml ili od 10 ml s koničnim odnosno ravnim dnom, teflonom obloženim čepom od klorobutilne gume, zatvorena aluminijskim zatvaračem.

Bočice se nalaze u olovnom spremniku koji pruža zaštitni oklop i zapakirane su u kutiju od polistirena i vanjsku kutiju.

Veličine pakiranja:

5 ml bočica: 1, 2 ili 3 bočice

10 ml bočica: 1, 2 ili 3 bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev nije namijenjen za izravnu primjenu u bolesnika.

Opće upozorenje

Radiofarmaceutike smiju zaprimati, upotrebljavati i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to određenim kliničkim uvjetima. Prijem, skladištenje, uporaba, prijenos i odlaganje moraju se obavljati sukladno propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnih službenih organizacija.

Radiofarmaceutici moraju biti pripremljeni na način koji zadovoljava i uvjete u pogledu sigurnosti od zračenja i zahtjeve u pogledu farmaceutske kvalitete. Potrebno je poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere predostrožnosti.

Upute za neposrednu pripremu lijeka prije primjene potražite u dijelu 12.

Ako se u bilo kojem trenutku pripreme ovog lijeka naruši cjelovitost ovog spremnika, on se ne smije upotrijebiti.

Postupci primjene moraju se izvoditi na način da se rizik od kontaminacije lijeka i iradijacije radnika svede na najmanju moguću mjeru. Obvezna je odgovarajuća zaštita.

Stope površinske doze i akumulirana doza ovise o brojnim čimbenicima. Mjerenja na lokaciji i tijekom rada od ključne su važnosti i moraju se provoditi u svrhu preciznijeg i upućenijeg određivanja ukupne doze zračenja osoblja. Zdravstvenom se osoblju savjetuje da ograniči vrijeme bliskog kontakta s bolesnicima kojima su ubrizgani radiofarmaceutici označeni lutecijem [¹⁷⁷Lu]. Preporučuje se uporaba televizijskih sustava za praćenje bolesnika. Zbog dugog vremena poluraspada lutecija [¹⁷⁷Lu] osobito se preporučuje izbjegavanje unutarnje kontaminacije. Iz tog je razloga obvezna uporaba visokokvalitetnih zaštitnih rukavica (od lateksa/nitrila) u svakom izravnom dodiru s radiofarmaceutikom (bočicom/štrcaljkom) i bolesnikom. Ne postoje preporuke o tome kako smanjiti na najmanju moguću mjeru izloženost zračenju kod ponavljano izlaganja, osim strogo pridržavanja prethodno navedenih preporuka.

Primjena radiofarmaceutika predstavlja rizike za ostale osobe od vanjskog zračenja ili kontaminacije prolijevanjem urina, povraćanjem itd. Stoga je nužno poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Doza zračenja koju primaju razni organi nakon intravenske primjene lijeka označenog lutecijem [¹⁷⁷Lu] ovisit će o konkretnoj molekuli koja se radiaktivno označava.

Informacije o radijacijskoj dozimetriji svakog pojedinog lijeka nakon primjene radioaktivno označenog pripravka dostupne su u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za konkretni lijek

koji se radioaktivno označava.

U nastavku su prikazane dozimetrijske tablice radi procjenjivanja doprinosa nekonjugiranog lutecija [^{177}Lu] dozi zračenja nakon primjene lijeka označenog lutecijem [^{177}Lu] ili nakon slučajnog intravenskog ubrizgavanja lijeka Lutetium [^{177}Lu] chloride Billeev.

Izračun doze (apsorbirana normalizirana doza za ciljni organ [mGy/MBq] i učinkovite normalizirane doze [mSv/MBq]) proveden je u kalkulatoru doze Olinda/EXM 2 pomoću srednje $\hat{A}$ vrijednosti (srednja vrijednost $\hat{A}$ vrijednosti dobivenih iz svakog razmatranog ispitivanja na životinjama) za svaki organ nakon primjene 1000 MBq. Doze po organu navedene su u sljedećoj tablici za odrasle muške i ženske modele kao i za 15-godišnje, 10-godišnje, 5-godišnje, 1-godišnje i novorođene muške i ženske modele, prema ICRP 89 Međunarodne komisije za zaštitu od zračenja (engl. *International Commission on Radiological Protection*).

Rezultati pokazuju da su osteogene stanice, jetra, bubrezi, crvena koštana srž i slezena značajni ciljni organi za biodistribuciju lutecijeva [^{177}Lu] klorida.

Tablica 2. Procijenjene normalizirane apsorbirane doze [mGy/MBq] po organu i normalizirane učinkovite doze [mSv/MBq] u muških modela prema izračunima s pomoću kalkulatora doza Olinda/EXM 2 za $^{177}\text{LuCl}_3$

Ciljni organ	Odrasli	u dobi od 15 godina	u dobi od 10 godina	u dobi od 5 godina	u dobi od 1 godine	Novorođeni
Nadbubrežne žlijezde	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Mozak	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Jednjak	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Oči	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Stijenka žučnjaka	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Lijevi kolon	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Tanko crijevo	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Stijenka želuca	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Desni kolon	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Rektum	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Srčana stijenka	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Bubrezi	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Jetra	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Pluća	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Gušterača	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Prostata	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Slinovnice	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Crvena koštana srž	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene stanice	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Slezena	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Testisi	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Timus	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Štitnjača	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Stijenka mokraćnog mjehura	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Cijelo tijelo	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Učinkovita doza [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tablica 3. Procijenjene normalizirane apsorbirane doze [mGy/MBq] po organu i normalizirane

učinkovite doze [mSv/MBq] u ženskih modela prema izračunima pomoću kalkulatora doza Olinda/EXM 2 za $^{177}\text{LuCl}_3$

Ciljni organ	Odrasli	u dobi od 15 godina	u dobi od 10 godina	u dobi od 5 godina	u dobi od 1 godine	Novorođeni
Nadbubrežne žlijezde	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Mozak	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Dojke	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Jednjak	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Oči	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Stijenka žučnjaka	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Lijevi kolon	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Tanko crijevo	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Stijenka želuca	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Desni kolon	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Rektum	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Srčana stijenka	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Bubrezi	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Jetra	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Pluća	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Jajnici	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Gušterača	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Slinovnice	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Crvena koštana srž	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene stanice	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Slezena	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Timus	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Štitnjača	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Stijenka mokraćnog mjehura	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Uterus	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Cijelo tijelo	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Učinkovita doza [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Prije uporabe potrebno je provjeriti pakiranje i radioaktivnost. Aktivnost se može izmjeriti uporabom ionizacijske komore.

Lutecij[^{177}Lu] je beta(-)/gama emiter. Mjerenja aktivnosti uporabom ionizacijske komore vrlo su osjetljiva na geometrijske čimbenike i stoga ih treba provoditi samo u geometrijskim uvjetima koji su odgovarajuće validirani.

Potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza u pogledu sterilnosti i radioaktivnosti.

Izvlačenja treba provoditi u aseptičkim uvjetima. Bočice se ne smiju otvarati prije nego što se dezinficira čep, a otopina se mora izvući kroz čep pomoću štrcaljke za jednu dozu koja je opremljena

odgovarajućim zaštitnim okloпом i sterilnom iglom za jednokratnu uporabu ili pomoću odobrenog automatiziranog sustava primjene.

Ako se naruši cjelovitost bočice, lijek se ne smije upotrijebiti.

U bočicu s lutecijevim [^{177}Lu] kloridom potrebno je dodati agens za stvaranje kompleksa i ostale reagentse. Slobodni se lutecij [^{177}Lu] veže i nakuplja u kostima. To bi potencijalno moglo dovesti do osteosarkoma. Prije intravenske primjene konjugata označenih lutecijem [^{177}Lu] preporučuje se dodavanje agensa za vezanje kao što je DTPA kako bi se stvorio kompleks sa slobodnim lutecijem [^{177}Lu], u slučaju da je prisutan, što dovodi do brzog bubrežnog klirensa lutecija [^{177}Lu].

Potrebno je osigurati odgovarajuću kontrolu kvalitete radiokemijske čistoće radiofarmaceutika spremnih za primjenu koji su dobiveni nakon radioaktivnog označavanja lijekom Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Granične vrijednosti u pogledu radiokemijskih onečišćenja moraju se određivati prepoznavanjem radiotoksikološkog potencijala lutecija [^{177}Lu]. Posljedično, slobodni nevezani lutecij [^{177}Lu] mora se minimizirati.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina
lutecijev[¹⁷⁷Lu] klorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 51,8 GBq lutecijeva[¹⁷⁷Lu] klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (ART).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

kloridna kiselina, razrijeđena

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.

1 bočica

2 bočice

3 bočice

Vol.: ... ml	Vol.: ... ml	Vol.: ... ml
aktivnost pri CAL: ... GBq/bočica	aktivnost pri CAL: ... GBq/bočica	aktivnost pri CAL: ... GBq/bočica

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

Specifična aktivnost pri ART-u: ...GBq/mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za *in vitro* radioaktivno označavanje.

NIJE NAMIJENJENO ZA IZRAVNU PRIMJENU BOLESNICIMA.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG, hh:00 CET}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju kako bi se izbjegla nepotrebna izloženost zračenju.

Čuvati u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivne tvari.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OLOVNI SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina
lutecijev[^{177}Lu] klorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 51,8 GBq lutecijeva[^{177}Lu] klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (ART).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

kloridna kiselina, razrijeđena

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.

1 bočica

Vol.:...ml

Aktivnost pri CAL-u: ...GBq/bočica

CAL:{DD/MM/GGGG hh:00 CET}

Specifična aktivnost pri ART-u: ...GBq/mg

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za *in vitro* radioaktivno označavanje.

NIJE NAMIJENJENO ZA IZRAVNU PRIMJENU BOLESNICIMA.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG, hh:00 CET}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju kako bi se izbjegla nepotrebna izloženost zračenju

Čuvati u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivne tvari.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA (5 ml, 10 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev 51,8 GBq/ml
lutecijev[^{177}Lu] klorid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG, hh:00 CET}

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

VOLUMEN: ...ml
AKTIVNOST pri CAL-u: ...GBq/bočica
CAL: {DD/MM/GGGG hh:00 CET}

6. DRUGO



Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Seibersdorf Labor GmbH

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina lutecijev[¹⁷⁷Lu] klorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek u kombinaciji s lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što se primijeni Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev
3. Kako primjenjivati lijek koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev i za što se koristi

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev je vrsta proizvoda koji se naziva radiofarmaceutski prekursor. Sadrži djelatnu tvar lutecijev[¹⁷⁷Lu] klorid koja ispušta beta-minus zračenje.

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev nije namijenjen samostalnoj uporabi. Prije potrebe mora se kombinirati s drugim lijekovima (lijekovima nosačima) koji su posebno razvijeni za primjenu s lutecijevim[¹⁷⁷Lu] kloridom. Taj se postupak naziva radioaktivno označavanje.

Ti lijekovi nosači mogu biti tvari razvijene za prepoznavanje određene vrste stanica u tijelu. Lijek nosač daje se bolesniku prema uputama u informacijama o tom lijeku. Lijek nosač potom prenosi radijaciju do mjesta u tijelu gdje treba, za liječenje bolesti ili dobivanje snimaka koje se upotrebljavaju za dijagnosticiranje bolesti.

Primjena lijeka koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev uključuje izloženost radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik nuklearne medicine smatraju da klinička korist primjene lijeka Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev nadmašuje rizik uslijed zračenja.

Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev.

2. Što morate znati prije nego što se primijeni Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev se ne smije primjenjivati

- ako ste alergični na lutecijev[¹⁷⁷Lu] klorid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako ste trudni ili smatrate da biste mogli biti trudni.

Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev.

Upozorenja i mjere opreza

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev se ne smije primijeniti izravno bolesnicima.

U pogledu lijeka koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev, posebno

pripazite:

- ako imate oštećenje bubrega ili oboljenje koštane srži.

Liječenje lutecijem [^{177}Lu] može dovesti do sljedećih nuspojava:

- smanjenog broja crvenih krvnih stanica (anemija);
- smanjenog broja krvnih pločica u krvi (trombocitopenija), koje su važne za zaustavljanje krvarenja;
- smanjenog broja bijelih krvnih stanica (leukopenija, limfopenija ili neutropenija), koje su važne za zaštitu tijela od infekcija.

Ovi su događaji većinom blagi i privremeni. Kod nekih je bolesnika zabilježen smanjeni broj svih krvnih stanica (eritrocita, trombocita i leukocita – pancitopenija). U bolesnika s pancitopenijom liječenje se mora prekinuti.

Budući da lutecij [^{177}Lu] može ponekad utjecati na krvne stanice, liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku prije početka liječenja te u redovitim vremenskim razmacima tijekom liječenja. Obratite se svom liječniku ako primijetite nedostatak zraka, stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje desni ili ako dobijete vrućicu.

Kad se ovaj lijek upotrebljava za radioaktivno označavanje lijekova nosača pod nazivom analozi somatostatina koji se primjenjuju za liječenje neuroendokrinih tumora, radioaktivno označeni lijek nosač izlučuje se bubrezima. Liječnik će stoga provesti krvne pretrage kako bi Vam izmjerio funkciju bubrega prije početka i tijekom liječenja.

Liječenje lutecijem [^{177}Lu] može utjecati na rad jetre. Liječnik će Vam provesti krvnu pretragu kako bi provjerio funkciju jetre tijekom liječenja.

Lijekovi označeni lutecijem [^{177}Lu] mogu se dati izravno u venu s pomoću cjevčice poznate pod nazivom kanila. Zabilježeni su slučajevi curenja tekućine u okolno tkivo (ekstravazacija). Prijavite svom liječniku ako primijetite oticanje ili bol u ruci.

Nakon liječenja neuroendokrinih tumora lutecijem [^{177}Lu], možete razviti simptome povezane s oslobađanjem hormona iz tumorskih stanica, poznate kao karcinoidna kriza. Obavijestite svog liječnika ako nakon liječenja osjetite nesvjesticu ili omaglicu ili dobijete navale crvenila ili proljev.

Liječenje lutecijem [^{177}Lu] može uzrokovati sindrom lize tumora koji je posljedica brzog razaranja tumorskih stanica. To može dovesti do neuobičajenih rezultata krvnih pretraga, nepravilnih otkucaja srca, zatajenja bubrega ili napadaja unutar tjedan dana od liječenja. Vaš će liječnik provesti krvne pretrage kako bi pratio pojavu ovog sindroma. Obratite se liječniku ako Vam se jave grčevi u mišićima, slabost mišića, smetenost ili nedostatak zraka.

Dodatna upozorenja i mjere opreza potražite u uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava lijekom Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev.

Djeca i adolescenti

Ako ste mlađi od 18 godina, razgovarajte s liječnikom nuklearne medicine.

Primjena lijeka Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev u djece i adolescenata mlađih od 18 godina ovisi o lijeku koji će biti radioaktivno označen lijekom Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev. Pročitajte uputu o lijeku za taj lijek.

Drugi lijekovi i lijekovi koji su radioaktivno označeni lijekom Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev

Obavijestite svog liječnika nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove jer oni mogu ometati postupak.

Nije poznato postoji li interakcija lutecijeva [^{177}Lu] klorida s drugim lijekovima jer nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se to utvrdilo.

Trudnoća i dojenje

Ako postoji mogućnost da ste trudni, ako vam je izostala mjesečnica ili ako dojite, o tome morate obavijestiti liječnika nuklearne medicine prije primjene lijekova koji su radioaktivno označeni lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev.

Ako imate dvojbe u tom pogledu, važno je da se savjetujete sa svojim liječnikom nuklearne medicine koji će nadzirati postupak.

Ako ste trudni

Ako ste trudni, ne smijete primati lijekove koji su radioaktivno označeni lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev.

Ako dojite

Od vas će se tražiti da prestanete dojit. Upitajte svog liječnika nuklearne medicine kada možete nastaviti dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Uporaba lijeka koji se koristi u kombinaciji s lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Pažljivo pročitajte uputu o tom lijeku.

3. Kako primjenjivati lijek koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev

Postoje strogi zakoni o uporabi i zbrinjavanju te rukovanju radiofarmaceuticima. Lijekovi koji su radioaktivno označeni lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev upotrebljavaju se samo u posebnim kontroliranim područjima. Takvim lijekom rukuju te ga primjenjuju samo osobe koje su osposobljene i kvalificirane za njegovu sigurnu uporabu. Te osobe posebno vode računa o sigurnoj uporabi takvog lijeka i obavještavat će Vas o svojim radnjama.

Liječnik nuklearne medicine koji će nadzirati postupak odlučit će o količini lijeka koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev koja će se primjenjivati u Vašem slučaju. To će biti najmanja količina potrebna da se postigne odgovarajući rezultat, što će ovisiti o lijeku koji ćete uzimati s lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev i njegovoj namjeni.

Primjena lijeka koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev i provedba postupka

Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev se smije primjenjivati samo u kombinaciji s drugim lijekom (lijekom nosačem) koji je posebno razvijen i odobren za kombinaciju s lutecijevim [¹⁷⁷Lu] kloridom. Primjena ovisi o vrsti lijeka nosača. Pažljivo pročitajte uputu o tom lijeku.

Trajanje postupka

Vaš liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas o tome koliko dugo postupak obično traje.

Nakon primjene lijeka koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev

Liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas o tome trebate li poduzeti određene posebne mjere opreza nakon primanja lijeka koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku nuklearne medicine.

Ako primite više lijeka koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev nego što ste trebali

Budući da liječnik nuklearne medicine lijekom koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev rukuje u strogo kontroliranim uvjetima, postoji vrlo mala šansa da će doći do mogućeg predoziranja. Međutim, u slučaju predoziranja, primit ćete odgovarajuće liječenje prema potrebi.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o uporabi lijeka koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev, obratite se svom liječniku nuklearne medicine koji nadzire postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, lijek koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

U bolesnika s karcinomom prostate koji su primali terapiju lutecijem [¹⁷⁷Lu] zabilježna su suha usta, no to je bilo privremeno.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja krvnih stanica (krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica)
- mučnina
- povraćanje

Nuspojave prijavljene kod bolesnika liječenih protiv neuroendokrinih tumora:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- blag, privremen gubitak kose

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- rak koštane srži (mijelodisplastični sindrom)
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- rak koštane srži (akutna mijeloična leukemija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- karcinoidna kriza (oslobađanje hormona iz tumorskih stanica)
- sindrom lize tumora (brzo razaranje tumorskih stanica)
- smanjenje broja krvnih pločica, crvenih i bijelih krvnih stanica (pancitopenija)
- suha usta

Rak koštane srži (mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija) prijavljen je u bolesnika nekoliko godina nakon liječenja lijekovima nosačima radioaktivno obilježenima lutecijem [¹⁷⁷Lu] kod liječenja neuroendokrinih tumora.

Nakon primjene lijek koji je radioaktivno označen lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev ispuštit će određene količine ionizirajućeg zračenja (radioaktivnosti), što znači da postoji rizik od raka i razvoja nasljednih mana. U svim slučajevima, moguća korist od primanja lijeka koji je radioaktivno označen nadmašuje rizik od zračenja.

Više informacija potražite u uputi o lijeku za konkretni lijek koji se radioaktivno označava lijekom Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev

Nećete morati čuvati ovaj lijek. Ovaj se lijek čuva u odgovarajućim prostorijama pod nadležnošću specijalista. Čuvanje radiofarmaceutika mora biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo specijalistima:

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti i vremena navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“. Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev se čuva u originalnom pakiranju koje jamči zaštitu od zračenja.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev sadrži

- Djelatna tvar je lutecijev[^{177}Lu] klorid.
1 ml sterilne otopine sadrži 51,8 GBq lutecijeva[^{177}Lu] klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (engl. *activity reference time*, ART), što odgovara najviše 12,6 mikrograma lutecija[^{177}Lu] (u obliku klorida). (GBq: gigabekerel je jedinica kojom se mjeri radioaktivnost).
- Drugi sastojak je razrijeđena kloridna kiselina.

Kako Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev izgleda i sadržaj pakiranja

Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev je radiofarmaceutski prekursor, otopina. U obliku je bistre i bezbojne otopine koja se nalazi u bočici od bezbojnog stakla tipa I od 5 ml ili 10 ml s koničnim odnosno ravnim dnom, s teflonom obloženim čepom od klorobutilne gume, zatvorenoj aluminijskim zatvaračem. Bočice se nalaze u olovnom spremniku koji pruža zaštitni oklop i zapakirane su u polistirensku kutiju i vanjsku kutiju.

Veličine pakiranja:

5 ml bočica: 1, 2 ili 3 bočice

10 ml bočica: 1, 2 ili 3 bočice

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Volumen otopine u jednoj bočici u rasponu je od 0,1-8 ml (što odgovara 5,2-414,4 GBq u vrijeme umjeravanja aktivnosti). Volumen ovisi o količini lijeka koji se kombinira s lijekom Lutetium [^{177}Lu] chloride Billev koja je liječniku nuklearne medicine potrebna za primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Billev Pharma ApS

Slotsmarken 10

2970 Hørsholm

Danska

Proizvođač

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2

D02 EK84

Irska

Seibersdorf Labor GmbH

Forschungszentrum

2444 Seibersdorf

Austrija

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjeloviti sažetak opisa svojstava lijeka za lijek Lutetium [¹⁷⁷Lu] chloride Billev priložen je kao zaseban dokument u pakiranju lijeka kako bi se zdravstvenim radnicima pružile dodatne znanstvene i praktične informacije o primjeni i uporabi ovog radiofarmaceutika.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.