

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Theralugand 40 GBq/ml radioaktívjelzőizotóp-oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat az aktivitási referencia-időpontban (ART) 40 GBq [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloridot tartalmaz milliliterenként, amely maximum 10 mikrogramm lutécium-177-nek felel meg (klorid formájában).

Az ART az izotópjelölés ügyfél által megjelölt, beütemezett napjára van beállítva, és a gyártás napjától számítva legfeljebb 10 napon belül lehet.

Minden 3 ml-es injekciós üveg 4-120 GBq aktivitást tartalmaz az aktivitási referencia-időpontban. A készítmény térfogata 0,1-3 ml.

Minden 10 ml-es injekciós üveg 12-200 GBq aktivitást tartalmaz az aktivitási referencia-időpontban. A készítmény térfogata 0,3-5 ml.

A radioaktívjelzőizotóp-oldat specifikus aktivitása az aktivitási referencia-időpontban nagyobb mint 3000 GBq/mg.

A hozzáadott hordozót nem tartalmazó (non carrier added – n.c.a.) radionuklidot, a lutécium-177-et nagymértékben dúsított (≥ 99%) itterbium [¹⁷⁶Yb] neutronbesugárzásával állítják elő, amely a következő nukleáris reakcióhoz vezet:



A lutéciumot-177 ezután kémiai úton választják szét a besugárzott célananyagtól egy kromatográfiás eljárás során.

A lutécium-177 felezési ideje 6,647 nap, amely béta-sugárzás kibocsátása mellett stabil hafniummá-177 bomlik le. A közepes energiájú béta-részecskék (β⁻) mellett ezáltal leképezhető alacsony energiájú gamma fotonok is kibocsátásra kerülnek. A lutécium-177 fő sugáremisszióit az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A lutécium-177 fő sugáremissziós adatai

Sugárzás	Energia (keV)*	Abundancia (%)
Béta (β ⁻)	47,23	11,66
Béta (β ⁻)	111,20	8,89
Béta (β ⁻)	148,84	79,44
Gamma	112,95	6,23
Gamma	208,37	10,41

* a béta-részecskék esetén az átlagos energiák kerültek feltüntetésre

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Radioaktívjelzőizotóp-oldat.

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Theralugand egy radioaktív jelzőizotóp, és közvetlenül nem alkalmazható a betegeknél. A gyógyszer kizárólag a kifejezetten a [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloriddal történő izotópjelölés céljára előállított és engedélyezett hordozómolekulák izotópjelölésére alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Theralugand-ot kizárólag az *in vitro* izotópjelölésben tapasztalt szakemberek alkalmazhatják.

Adagolás

Az izotópjelöléshez szükséges Theralugand mennyisége, és a későbbiekben beadott, [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer mennyisége az izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszertől és annak tervezett felhasználásától függ. Lásd az adott, izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírását/betegtájékoztatóját.

Gyermekek és serdülők

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek gyermekgyógyászati alkalmazására vonatkozó további információkat lásd az adott, izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírásában/betegtájékoztatójában.

Az alkalmazás módja

A Theralugand olyan gyógyszerek *in vitro* izotópjelölésére szolgál, amelyeket ezt követően – a jóváhagyott beadási úton – alkalmaznak.

A Theralugand nem adható be közvetlenül a betegnek.

A radioaktívjelzőizotóp-oldat alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Megállapított terhesség vagy annak gyanúja, illetve, ha a terhességet nem zárták ki (lásd 4.6 pont).

A Theralugand-dal történő izotópjelöléssel elkészített, [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt egyes gyógyszerek ellenjavallatait illetően lásd az adott, izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírását/betegtájékoztatóját.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az előny-kockázat arány egyedi igazolása

A várható előnynek minden beteg esetében indokolnia kell a sugárexpozíciót. A beadott aktivitásnak minden esetben – észszerű megítélés szerint – a kívánt terápiás hatás eléréséhez szükséges lehető legalacsonyabbnak kell lennie.

A Theralugand nem adható be a betegnek közvetlenül, hanem hordozómolekulák, például monoklonális antitestek, peptidek, vitaminok vagy egyéb szubsztrátok izotópjelölésére kell használni.

Vesekárosodás és hematológiai betegségek

Az előny/kockázat arányt ezeknél a betegeknél körütekintően kell meghatározni, mivel fokozott sugárterhelés fordulhat elő. Javasolt elvégezni olyan specifikus szervek egyéni sugárdozimetriai értékelését, amelyek nem feltétlenül a terápia célszervei.

Myelodisplasiás szindróma és akut myeloid leukaemia

A neuroendokrin tumorok kezelésére alkalmazott [¹⁷⁷Lu]lutécium-alapú peptidreceptoros izotópkezelést követően myelodysplasiás szindróma (MDS) és akut myeloid leukaemia (AML) eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). Ezt az előny/kockázat arány értékelésénél figyelembe kell venni, különösen az esetleges kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél – például olyanok esetében, akik korábban kemoterápiás szerekkel (pl. alkilálószerekkel) exponálódtak.

Myelosuppressio

Lutécium-177-tel végzett izotópkezelés során anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, lymphopenia és – kevésbé gyakran – neutropenia fordulhat elő. Az események többsége enyhe és átmeneti, de egyes esetekben a betegeknél szükségük volt vér- és vérlemezke-transzfúzióra. Egyes betegeknél egynél több sejtvonal is érintett lehet, és a kezelés megszakítását szükségessé tevő pancytopeniát is leírtak. A kezelés elkezdésekor vérképvizsgálatot kell végezni, és a kezelés ideje alatt a klinikai irányelveknek megfelelően azt rendszeresen ellenőrizni kell.

A vese sugárkezelése

Az izotóppal jelölt szomatostatín-analógokat a vese választja ki. Neuroendokrin tumorok más izotópokat alkalmazó peptidreceptoros izotópkezelését követően irradiációs nephropathiáról számoltak be. A kezelés elkezdésekor és a kezelés ideje alatt ellenőrizni kell a vesefunkciót, beleértve a glomerulusfiltrációs rátát (GFR), és fontolóra kell venni a vese védelmét biztosító intézkedések megtételét az izotópjelölt gyógyszerekre vonatkozó klinikai irányelveknek megfelelően.

Hepatotoxicitás

A szakirodalomban és a forgalomba hozatalt követően hepatotoxicitást jelentettek a neuroendokrin tumor kezelésére [¹⁷⁷Lu]lutécium-alapú peptidreceptoros izotópkezelésben részesülő májmetasztázisos betegeknél. A kezelés alatt a májfunkciót rendszeresen ellenőrizni kell. Az érintett betegeknél szükség lehet az adag csökkentésére.

Hormonfelszabadulást kísérő tünetegyüttesek

Carcinoid krízist és más, a funkcionális neuroendokrin tumorokból [¹⁷⁷Lu]lutécium-alapú peptidreceptoros izotópkezelést követő hormonfelszabadulással együtt járó tünetegyütteseket jelentettek, amelyek összefügghetnek a daganatos sejtek besugárzásával. A jelentett tünetek között alacsony vérnyomással együtt járó kipirulás és hasmenés szerepelt. Egyes esetekben a betegek egyéjszakás kórházi megfigyelése megfontolandó (pl. olyan betegeknél, akiknek tünetei gyógyszeresen rosszul kontrollálhatók). Hormonális krízis esetén a kezelés állhat nagy dózisú intravénás szomatostatín-analóg, intravénás folyadék, illetve kortikoszteroidok adásából, vagy – hasmenés és/vagy hányás esetén – a beteg elektrolitzavarainak korrigálásából.

Tumorlízis-szindróma

A [¹⁷⁷Lu]lutéciummal végzett izotópkezelést követően tumorlízis-szindrómáról számoltak be. Azok a betegek, akiknél a kórelőzményben veseelégtelenség és nagy tumorterhelés szerepel, nagyobb kockázatnak lehetnek kitéve és fokozott elővigyázatossággal kezelendők. A vesefunkciót és az elektrolit-egyensúlyt a kiinduláskor és a kezelés során mérni kell.

Extravasatio

A forgalomba hozatalt követően a lutécium-177-tel jelölt ligandok extravasatiójáról számoltak be. Extravasatio esetén a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer infúzióját azonnal meg kell szakítani, és haladéktalanul tájékoztatni kell a nukleáris medicina szakorvost és a radiofarmakológust. A kezelést a helyi protokolloknak megfelelően kell végezni.

Sugárvédelem

A pontforrás-megközelítés azt mutatja, hogy a lutécium-177-tel jelölt gyógyszer 7,4 GBq dózisának beadását követően 20 órával (reziduális radioaktivitás 1,5 GBq) a 15 cm hasi sugarú beteg testközepétől 1 méter távolságra lévő személyre eső átlagos dózisteljesítmény 3,5 µSv/óra. A betegtől való távolság 2 méterre történő megköszerezése negyedére, 0,9 µSv/óra csökkenti a dózisteljesítményt. Ugyanez a dózis egy 25 cm hasi sugarú beteg esetében 1 méternél 2,6 µSv/óra dózisteljesítményt jelent. A kezelt beteg kórházból való elbocsátásának általánosan elfogadott küszöbértéke 20 µSv/óra. A legtöbb országban a kórházi személyzet expozíciós határértékét ugyanabban az értékben, 1 mSv/évben határozzák meg, mint az általános populáció esetében. Átlagként a 3,5 µSv/óra dózisteljesítményt véve, ez a kórházi személyzet számára évente körülbelül 300 óra munkát tesz lehetővé a lutécium-177-tel jelölt gyógyszerekkel kezelt betegek szoros közelségében, sugárvédelmi felszerelés viselése nélkül. Természetesen a nukleáris medicina személyzetének standard sugárvédelmi felszerelést kell viselniük.

A kezelt beteg szoros közelségében lévő többi személyt tájékoztatni kell a beteg által kibocsátott sugárzás miatti expozíció csökkentésének lehetőségeiről.

Különleges figyelmeztetések

A lutécium-177-tel jelölt gyógyszerekre vonatkozó különleges figyelmeztetésekre és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre vonatkozó további információkat lásd még az izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírásában/betegttájékoztatójában.

A hozzátartozókra, gondozókra és kórházi személyzetre vonatkozó további óvintézkedéseket a 6.6 pont tartalmazza.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid és egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatásra vonatkozó interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek alkalmazásával kapcsolatos kölcsönhatásokra vonatkozó további információkat lásd az izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírásában/betegttájékoztatójában.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Radioaktív gyógyszer fogamzóképes nőnél tervezett alkalmazása esetén fontos a terhesség kizárása. Minden olyan nőt, akinél egy menstruáció kimaradt, terhesnek kell tekinteni mindaddig, amíg annak ellenkezője be nem bizonyosodik. Ha bizonytalanság áll fenn a potenciális terhességgel kapcsolatban (ha a betegnek kimaradt egy menstruációja vagy nagyon rendszertelen a ciklusa stb.), ionizáló sugárzással nem járó alternatív módszerek (ha van ilyen) alkalmazását kell felajánlani a betegnek. A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek alkalmazása előtt a terhességet megfelelő/validált teszttel ki kell zárni.

Terhesség

A magzatot érő ionizáló sugárzás kockázata miatt a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek alkalmazása ellenjavallt megállapított terhesség vagy terhesség gyanúja esetén, illetve, ha a terhességet nem zárták ki (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Mielőtt szoptató anyánál radioaktív gyógyszerek alkalmazására kerülne sor, fontolóra kell venni a radionuklid alkalmazásának esetleges elhalasztását a szoptatás befejezéséig, valamint azt, hogy melyik radioaktív gyógyszer jelenti a legjobb választást, tekintetbe véve, hogy az aktivitás kiválasztódik az anyatejbe. Ha az alkalmazást szükségesnek ítélik, a szoptatást fel kell függeszteni, és a lefejt tejet ki kell önteni.

Termékenység

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid férfiak és nők termékenysége gyakorolt hatásait nem vizsgálták állatoknál. Alacsony expozíciók voltak kimutathatók férfi és női nemi szervekre vonatkozóan. Nem zárható ki, hogy a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek reprodukcióra kifejtett toxicitást okoznak – beleértve a spermatogenezis károsodását a férfiak heréiben, és a genetikai károsodást a férfiak heréiben vagy a nők petefészkeiben.

A termékenységgel kapcsolatos, valamint a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek fogamzóképes nőknél, terhesség és szoptatás ideje alatt történő alkalmazására vonatkozó további információk az izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírásában/betegájékoztatójában található.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerekkel végzett kezelést követően a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásra vonatkozó információk az izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírásában/betegájékoztatójában található.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Theralugand-dal történő izotópjelöléssel készült, [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek beadását követő mellékhatások az adott, alkalmazott gyógyszertől függenek. Az erre vonatkozó információk az izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírásában/betegájékoztatójában található.

Az ionizáló sugárzással való expozíciót rákos megbetegedések előidézésével és örökletes károsodások kialakulásának lehetőségével hozzák összefüggésbe. A terápiás expozícióból eredő sugárdózis rákos daganatok és mutációk magasabb előfordulási gyakoriságát eredményezheti. Minden esetben meg kell győződni arról, hogy a sugárzás kockázatai alacsonyabbak, mint magáé a betegségé.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások a MedDRA gyakorisági kategóriái szerint kerültek csoportosításra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategória (MedDRA)	Gyakoriság			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Refrakter cytopenia több sejtvonalat érintő dysplasiával (myelodysplasiás szindróma) (lásd 4.4 pont)	Akut myeloid leukaemia (lásd 4.4 pont)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia Thrombocytopenia Leukopenia Lymphopenia	Neutropenia		Pancytopenia
Endokrin betegségek és tünetek				Carcinoid krízis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				Tumorlízis-szindróma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás			Szájszárazság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Alopecia			

Kiválasztott mellékhatások leírása

Szájszárazság

Áttétes, kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvedő és a PSMA-t célzó, lutécium-177-tel jelölt gyógyszerkészítményekkel kezelt betegek körében a száj átmeneti szárazságát észlelték.

Alopecia

Enyhe és átmeneti alopeciát jelentettek olyan betegeknél, akik a neuroendokrin tumorokra alkalmazott [¹⁷⁷Lu]lutécium-alapú peptidreceptoros izotópkezelést kaptak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A szabad [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid jelenléte a szervezetben a Theralugand véletlen beadását követően megnövekedett csontvelő-toxicitáshoz és a hemopoetikus őssejtek károsodásához vezet.

A Theralugand véletlen beadása esetében ezért, a radionuklid kiürülésének fokozása érdekében, a beteget erő sugártoxicitást kelátképző vegyületeket tartalmazó készítmények, például Ca-DTPA vagy Ca-EDTA haladéktalan (azaz 1 órán belüli) alkalmazásával csökkenteni kell.

A következő készítményeket kötelező készleten tartani azokban az egészségügyi intézményekben, ahol terápiás célból Theralugand-ot alkalmaznak hordozómolekulák izotópos jelölésére:

- Ca-DTPA (trinátrium-kalcium-dietilén-triamin-pentaacetát) vagy
- Ca-EDTA (kalcium-dinátrium-etilén-diamin-tetraacetát).

Ezek a kelátképző szerek a lutécium-177 radiotoxicitásának eliminációját a komplexben lévő kalcium- és a [¹⁷⁷Lu]lutécium-ionok kicserélődése révén segítik elő. A kelátképző ligandumok (DTPA, EDTA) vízzoldékony komplexek képzésére való képességének köszönhetően a komplexek és a megkötött lutécium-177 gyorsan kiürülnek a vesén keresztül.

A kelátképző szer egy grammját lassú intravénás injekció formájában 3-4 perc alatt, vagy infúzióban (1 g, 100-250 ml glükóz oldatos injekcióban vagy 9 mg/ml [0,9%] nátrium-klorid oldatos injekcióban) kell beadni.

A kelátképzés azonnal az expozíció után vagy az azt követő első órán belül a leghatékonyabb, amikor a radionuklid még a vérkeringésben található, vagy a szöveti folyadékokban és a plazmában hozzáférhető. Ugyanakkor az expozíciót követő 1 óránál hosszabb időtartam nem zárja ki a kelátképző alkalmazását és effektív hatását, csökkent hatékonysággal. Az intravénás alkalmazással nem szabad 2 óránál tovább késlekedni.

A beteg hematológiai paramétereit mindenképpen monitorozni kell, és haladéktalanul meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket, ha radiotoxicitásra utaló bizonyítékok merülnek fel.

A kezelés során a szervezetben, a jelölt biomolekulából történő *in vivo* felszabadulás miatti szabad lutécium-177 toxicitása a kelátképző szerek alkalmazásával, a beadás után csökkenthető.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: terápiás célú radioaktív készítmények, egyéb terápiás radioaktív készítmények, ATC kód: V10X

Az alkalmazást megelőzően – [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloriddal végzett – izotópjelöléssel készült, [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek farmakodinámiás tulajdonságai az izotóppal jelölni kívánt gyógyszer természetétől függenek. Lásd az adott, izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírását/betegájékoztatóját.

A lutécium-177 közepes maximális energiájú (0,498 MeV) béta-részecskéket (β^-) bocsát ki, amelyek maximális szöveti penetrációja körülbelül 2 mm. A lutécium-177 alacsony energiájú gamma-sugárzást is kibocsát, amely ugyanazzal a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerrel szcintigráfias, biológiai eloszlási és dozimetriai vizsgálatok elvégzését is lehetővé teszi.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Theralugand vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az alapján, hogy az adott gyógyszer a gyermekek és serdülők számára nem nyújt lényeges terápiás előnyt a már meglévő kezelési lehetőségekhez képest. Ez a mentesség azonban nem terjed ki a gyógyszer olyan terápiás célú felhasználására, amikor az egy hordozómolekulához van kötve (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alkalmazást megelőzően – [^{177}Lu]lutécium-kloriddal végzett – izotópjelöléssel készült, [^{177}Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságai az izotóppal jelölni kívánt gyógyszer természetétől függenek.

A [^{177}Lu]lutécium-klorid véletlen intravénás alkalmazását követő eloszlás

Gyors felszívódást figyeltek meg 30 MBq [^{177}Lu]lutécium-klorid patkányoknak történő intravénás beadását követően, a lutécium-177 a beadást követő 12 percen belül érte el a csúcskoncentrációját a vérben. Összességében a lépben, a májban és a csontokban detektálták a lutécium-177 legmagasabb felvételét. 1 órával a beadást követően a lutécium-177 elsősorban a lépben és a májban halmozódott fel leginkább, hím patkányok esetében a 2. napon, míg nőstény patkányok esetében a 7. napon elérve ezekben a szervekben a legmagasabb értékeket. A csontokban szembetűnő felhalmozódás a beadást követően 12 órával történt és ez egyenletlenül emelkedett tovább 35 napig, amit nyilvánvalóan részben a radioaktív bomlás ellensúlyozott. A lutécium-177 reproduktív szervekben történő eloszlása meglehetősen alacsony volt a beadást követő összes vizsgált időpontban.

A lutécium-177 kiválasztása elsősorban vizelettel történt, emellett némi széklettel történő kiválasztást is megfigyeltek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az alkalmazást megelőzően – [^{177}Lu]lutécium-kloriddal végzett – izotópjelöléssel készült, [^{177}Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek toxikológiai tulajdonságai az izotóppal jelölni kívánt gyógyszer természetétől függenek.

A nem radioaktív lutécium-klorid toxicitását különböző emlősöknél és különböző alkalmazási módok használatával vizsgálták. Egereknél az intraperitoneális LD_{50} körülbelül 315 mg/ttkg volt. Macskáknál 10 mg/ttkg kumulatív intravénás dóziséig nem figyeltek meg a légzésre és a cardiovascularis funkcióra kifejtett farmakológiai hatást. Egy nagy, 10 GBq [^{177}Lu]lutécium-klorid-dózis 2,4 μg lutéciumot tartalmaz, amely 0,034 μg /ttkg humán dózissal felel meg. Ez a dózis körülbelül 7 nagyságrenddel alacsonyabb, mint az intraperitoneális LD_{50} egereknél, és több mint 5 nagyságrenddel alacsonyabb, mint a macskáknál megfigyelt, mellékhatást még nem okozó szint (NOEL). Ezért a Theralugand-dal jelölt gyógyszerek lutéciumfémion-toxicitása kizárható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hígított sósav.

6.2 Inkompatibilitások

A gyógyszerek, például monoklonális antitestek, peptidek, vitaminok vagy más szubsztrátok [^{177}Lu]lutécium-kloriddal történő izotópjelölése nagyon érzékeny a nyomokban jelen lévő fémszennyeződésekre.

A [^{177}Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek elkészítéséhez használt minden üvegeszközt, fecskendőhöz való tűt stb. fontos alaposan megtisztítani annak érdekében, hogy ne tartalmazzanak nyomokban jelen lévő fémszennyeződések. Csak a hígított savnak bizonyítottan ellenálló fecskendőhöz való tűk (például nem fémből készült tűk) használhatók a nyomokban jelen lévő fémszennyeződések szintjének minimálisra csökkentése érdekében.

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a radioaktívjelzőizotóp-oldat nem keverhető más gyógyszerekkel, kivéve az izotóppal jelölni kívánt gyógyszereket.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A gyártás napjától számítva legfeljebb 10 napig.

Felhasználhatóság az első felbontás után

Mikrobiológiai szempontból a radioaktívjelzőizotóp-oldatot azonnal fel kell használni, kivéve, ha az injekciós üvegből történő kiszívás vagy az injekciós üvegbe történő bejuttatás módszere eleve kizárja a mikrobiológiai kontamináció kockázatát.

Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználás előtti tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

A felesleges sugárexpozíció elkerülése érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A radioaktívjelzőizotóp-oldatot a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírásoknak megfelelően kell tárolni.

Ez a radioaktívjelzőizotóp-oldat különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Szintelen, I. típusú, 3 ml-es injekciós üveg, V-alakú alsó résszel, vagy szintelen, I. típusú, 10 ml-es injekciós üveg, lapos alsó résszel, brómbutil gumidugóval és rolnizott alumíniumkupakkal lezárva.

Az injekciós üvegek védőárnyékolás céljából egy akrilbetéttel ellátott ólomtartályban vannak elhelyezve, valamint egy fémdobozba és egy külső kartondobozba vannak becsomagolva.

Kiszerelés: 1 db injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Theralugand betegeknél közvetlenül nem alkalmazható.

Általános figyelmeztetés

A radioaktív gyógyszereket kizárólag arra felhatalmazott személyek vehetik át, használhatják és alkalmazhatják, kizárólag az e célra kijelölt klinikai környezetben. Átvételüket, tárolásukat, alkalmazásukat, szállításukat és megsemmisítésüket az illetékes hivatalos szervezetek előírásai szerint és/vagy megfelelő engedélyeik birtokában kell végezni.

A radioaktív gyógyszereket oly módon kell elkészíteni, hogy az egyaránt megfeleljen a sugárbiztonsági és a gyógyszerészeti minőségi követelményeknek. Megfelelő aszeptikus óvintézkedéseket kell fogatosítani.

A radioaktívjelzőizotóp-oldat alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

Ha a tartály az elkészítés során bármikor megsérül, a radioaktívjelzőizotóp-oldatot nem szabad felhasználni.

Az alkalmazási folyamat során ügyelni kell arra, hogy a radioaktívjelzőizotóp-oldat szennyeződésének és a kezelőket érő sugárzásnak a kockázata minimális legyen. Kötelező a megfelelő sugárvédelmi árnyékolás.

A felületi dózisteljesítmény és a felhalmozódott dózis számos tényező függvénye. A helyszíni és a munka közben végzett mérések döntő fontosságúak és elengedhetetlenek a személyzet teljes sugárdózisának pontosabb és informatívabb meghatározásához. Az egészségügyi személyzetnek tanácsos korlátoznia a közeli érintkezés időtartamát az olyan beteggel, akinek [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt radioaktív gyógyszert adtak be. Javasolt televíziós figyelőrendszereket használni a betegek megfigyelésére. Tekintettel a lutécium-177 hosszú felezési idejére, a belső kontaminációt kifejezetten ajánlott elkerülni. Emiatt a radioaktív gyógyszerrel (injekciós üveggel/fecskendővel) és a beteggel való közvetlen érintkezés során kötelező jó minőségű (latex/nitril) védőkesztyűt használni. Az ismételt expozícióból eredő sugárterhelés minimalizálására a fenti szabályok szigorú betartásán kívül nincs más ajánlás.

A radioaktív gyógyszerek alkalmazása a külső sugárzásból, illetve vizelettel, hányadékkal stb. való kontaminációból eredően kockázatokat jelent más személyek számára. Ezért a nemzeti szabályozásnak megfelelő sugárvédelmi óvintézkedések betartása kötelező.

Bármilyen fel nem használt radioaktívjelzőizotóp-oldat, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

3 ml-es injekciós üveg: EU/1/24/1852/001
10 ml-es injekciós üveg: EU/1/24/1852/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. november 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

A különböző szerveket ért sugárdózis a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt radiofarmakon intravénás beadását követően az adott, izotóppal jelölt molekulától függ.

Az egyes [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek esetében az izotóppal jelölt készítmény beadását követő sugárdozimetriás adatok az izotópjelöléssel ellátni kívánt gyógyszer alkalmazási előírásában/betegájékoztatójában találhatók.

Az alábbi dozimetriás táblázatok célja annak bemutatása, hogy a nem konjugált lutécium-177 milyen mértékben járul hozzá a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer beadását követő, illetve a Theralugand véletlen intravénás befecskendezéséből eredő sugárdózishoz.

A becsült dozimetriás értékek egy patkányokkal végzett eloszlási vizsgálatból kerülnek extrapolációra. A vizsgálatban 30 MBq Theralugand egyszeri dózisát alkalmazták. A beadást követő mérési időpontok az alábbiak voltak: 5 perc, 1 óra, 12 óra, 2 nap, 7 nap és 35 nap. Az alábbiakban felsorolt felnőtt, 15 éves, 10 éves, 5 éves, 1 éves és újszülött női és férfi modellekre vonatkozó, a szervek által elnyelt sugárdózisok (mGy/MBq) a patkányok IDAC-Dose 2.1 v1.01 (felnőttek esetében) és OLINDA/EXM v1.0 (gyermek és serdülők esetében) szoftver felhasználásával nyert eloszlási adataiból származnak. A nemre jellemző effektív dózis-együtthatók (mSv/MBq) az ICRP 60 (International Commission on Radiological Protection, Nemzetközi Sugárvédelmi Bizottság) előírásai szerint kerültek kiszámításra. A véletlenül beadott [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloridra vonatkozó, nem alapján átlagolt effektív dózis-együttható felnőttek esetében az ICRP 103 előírásai szerint került kiszámításra, az értéke: 0,19 mSv/MBq.

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid véletlenszerűen történt, közvetlen beadásának esetében, a patkányoknál mért adatok alapján, a legnagyobb abszorpciót mutató szervek a máj, a lép, a csont és a vese lenne.

3. táblázat: A szervek által elnyelt becsült sugárdózisok és effektív dózisok a [¹⁷⁷Lu]LuCl₃ véletlen intravénás beadását követően, nők esetében, patkányokkal végzett vizsgálatokból gyűjtött adatok alapján (n = 18)

Szerv	Elnyelt dózis beadott radioaktivitás-egységenként (mGy/MBq)					
	Felnőtt ¹ (60 kg)	15 éves ² (50 kg)	10 éves ² (30 kg)	5 éves ² (17 kg)	1 éves ² (10 kg)	Újszülött ² (5 kg)
Zsír-/maradványszövet	0,029	0,274	0,464	0,771	1,55	4,14
Mellékvese	0,199	0,184	0,266	0,365	0,565	0,549
Vörös csontvelő	0,479	0,229	0,394	0,799	1,97	6,73
Csontfelszín (endosteum)	0,264	ND	ND	ND	ND	ND
Agy	0,034	0,020	0,024	0,034	0,045	0,098
Vastagbél fala	0,043	0,062	0,110	0,185	0,359	0,865
Szívfall	0,064	0,043	0,066	0,102	0,187	0,408
Vese	0,276	0,356	0,511	0,76	1,39	3,72
Máj	2,28	2,93	4,6	6,95	13,8	33,2
Tüdő	0,112	0,177	0,253	0,392	0,782	2,14
Izom	0,036	0,029	0,051	0,131	0,255	0,386
Csontképző sejtek	6,66 ²	6,53	10,7	18,1	43,6	142,0
Petefészek	0,094	0,102	0,316	0,566	1,35	2,94
Hasnyálmirigy	0,071	0,076	0,136	0,189	0,372	1,08
Nyálmirigyek	0,068	ND	ND	ND	ND	ND
Bőr	0,032	0,018	0,028	0,045	0,089	0,214
Vékonybél fala	0,064	0,075	0,132	0,220	0,43	1,08
Lép	2,61	3,98	6,31	10,1	19,1	53,2
Gyomor fala	0,115	0,058	0,091	0,152	0,3	0,851
Csecsemőmirigy	0,048	0,026	0,03	0,039	0,061	0,132
Pajzsmirigy	0,118	0,166	0,257	0,579	1,110	1,560
Húghólyag fala	0,047	0,02	0,034	0,055	0,109	0,256
Méh/méhnyak	0,048	0,046	0,668	1,03	1,920	0,822
Effektív dózis ICRP 60 ³ (mSv/MBq)	0,304	0,325	0,55	0,91	1,97	5,27
Effektív dózis ICRP 103 ⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = nem meghatározott, mivel a szerv/szövet/adat az OLINDA/EXM v1.0 szoftverben nem áll rendelkezésre.

¹ az IDAC-Dose 2.1 v1.01 szoftverben elvégzett számítások.

² az OLINDA/EXM v1.0 szoftverben elvégzett számítások.

³ az ICRP 60 kiadvány szerinti, nemre jellemző dózisok.

⁴ az ICRP 103 kiadvány szerinti, nem alapján átlagolt dózis.

4. táblázat: A szervek által elnyelt becsült sugárdózisok és effektív dózisok a $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ véletlen intravénás beadását követően, férfiak esetében, patkányokkal végzett vizsgálatokból gyűjtött adatok alapján (n = 18)

Elnyelt dózis beadott radioaktivitás-egységenként (mGy/MBq)						
Szerv	Felnőtt ¹ (73 kg)	15 éves ² (50 kg)	10 éves ² (30 kg)	5 éves ² (17 kg)	1 éves ² (10 kg)	Újszülött ² (5 kg)
Zsír-/maradványszövet	0,031	0,258	0,436	0,724	1,46	3,89
Mellékvese	0,172	0,245	0,355	0,488	0,749	0,625
Vörös csontvelő	0,293	0,174	0,297	0,594	1,46	5,0
Csontfelszín (endosteum)	0,167	ND	ND	ND	ND	ND
Agy	0,032	0,024	0,029	0,04	0,053	0,115
Vastagbél fala	0,053	0,08	0,14	0,234	0,462	1,15
Szívfal	0,056	0,068	0,105	0,166	0,301	0,605
Vese	0,289	0,465	0,668	0,994	1,82	4,94
Máj	1,06	1,77	2,77	4,19	8,33	20,0
Tüdő	0,08	0,157	0,225	0,348	0,696	1,91
Izom	0,034	0,045	0,087	0,26	0,515	0,725
Csontképző sejtek	5,27 ²	6,89	11,3	19,1	45,9	149,0
Hasnyálmirigy	0,061	0,088	0,171	0,228	0,483	1,58
Nyálmirigyek	0,08	ND	ND	ND	ND	ND
Bőr	0,103	0,022	0,036	0,059	0,116	0,288
Vékonybél fala	0,068	0,105	0,184	0,307	0,607	1,56
Lép	0,91	1,67	2,65	4,24	8,0	22,3
Gyomor fala	0,113	0,081	0,124	0,212	0,427	1,3
Here	0,035	0,077	0,579	0,675	0,919	1,35
Csecsemőmirigy	0,074	0,056	0,057	0,068	0,098	0,206
Pajzsmirigy	0,144	0,252	0,392	0,888	1,710	2,39
Húgyhólyag fala	0,071	0,031	0,052	0,083	0,166	0,407
Effektív dózis ICRP 60 ³ (mSv/MBq)	0,143	0,255	0,496	0,769	1,55	4,11
Effektív dózis ICRP 103 ⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = nem meghatározott, mivel a szerv/szövet az OLINDA/EXM v1.0 szoftverben nem áll rendelkezésre.

¹ az IDAC-Dose 2.1 v1.01 szoftverben elvégzett számítások.

² az OLINDA/EXM v1.0 szoftverben elvégzett számítások.

³ az ICRP 60 kiadvány szerinti, nemre jellemző dózisok.

⁴ az ICRP 103 kiadvány szerinti, nem alapján átlagolt dózis.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Felhasználás előtt ellenőrizni kell a csomagolást és a radioaktivitást. Az aktivitást ionizációs kamrával lehet megmérni.

A lutécium-177 béta(β^-)/gamma-kibocsátó izotóp. Az ionizációs kamrával végzett aktivitásmérés nagyon érzékeny a geometriai tényezőkre, ezért az ilyen eljárást csak megfelelőképpen hitelesített geometriai feltételek mellett szabad végrehajtani.

A sterilitással és a radioaktivitással kapcsolatos szokásos óvintézkedéseket be kell tartani.

Az oldat kiszívását aseptikus körülmények között kell végezni. Az injekciós üvegek kibontása előtt a dugót fertőtleníteni kell, majd a radioaktívjelzőizotóp-oldatot a dugón keresztül a megfelelő védőárnyékolással ellátott, egy dózis befogadására alkalmas fecskendő és egy egyszer használatos steril tű vagy jóváhagyott automata adagolórendszer segítségével lehet kiszívni.

Ha az injekciós üveg megsérül, a radioaktívjelzőizotóp-oldatot nem szabad felhasználni.

A komplexképző szert és más reagenseket hozzá kell adni a [^{177}Lu]lutécium-kloridot tartalmazó injekciós üveghez.

A szabad [^{177}Lu]lutécium-izotópot a csontok veszik fel, és ott halmozódik fel. Ez potenciálisan osteosarcomát eredményezhet. A [^{177}Lu]lutécium-izotóppal jelölt radiofarmakonok intravénás alkalmazása előtt kelátképző szer, például DTPA hozzáadása javasolt a szabad lutécium-177-tel (ha jelen van) történő komplexképzés érdekében, ami a lutécium-177 gyors kiválasztódásához vezet a veséken keresztül.

A Theralugand-dal történő izotópjelölést követően kinyert, felhasználásra kész radioaktív gyógyszer radiokémiai tisztaságának a megfelelő minőségellenőrzését biztosítani kell. A lutécium-177 radiotoxikológiai potenciálját figyelembe véve meg kell határozni a radiokémiai szennyeződések határértékeit. A szabad, nem kötött lutécium-177 mennyiségét ennek megfelelően a lehető legkisebbre kell csökkenteni.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÓLOMTARTÁLY ÉS FÉMDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Theralugand 40 GBq/ml radioaktívjelzőizotóp-oldat
[¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldat 40 GBq [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloridot tartalmaz milliliterenként, az aktivitási referencia-időpontban (ART).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Hígított sósav (0,04 mol/l)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Radioaktívjelzőizotóp-oldat.

1 db injekciós üveg

Aktivitás: {Y} GBq injekciós üvegenként

Térfogat: {Z} ml

ART: {NN/HH/ÉÉÉÉ (XX h CET / XX h CEST)}

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

In vitro izotópjelölésre.

Nem adható be közvetlenül a betegnek.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Radioaktív



8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {NN/HH/ÉÉÉÉ (XX h CET / XX h CEST)}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A felesleges sugárexpozíció elkerülése érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A radioaktívjelzőizotóp-oldatot a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírásoknak megfelelően kell tárolni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt radioaktívjelzőizotóp-oldat, illetve hulladékanyag megsemmisítését a radioaktív gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

3 ml-es injekciós üveg: EU/1/24/1852/001
10 ml-es injekciós üveg: EU/1/24/1852/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÜLSŐ CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ÓLOMTARTÁLY AKRILBETÉTJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Theralugand 40 GBq/ml radioaktívjelzőizotóp-oldat
[¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

In vitro izotópjelölésre.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nem adható be közvetlenül a betegnek.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {NN/HH/ÉÉÉÉ (XX h CET / XX h CEST)}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Térfogat: {Z} ml
Aktivitás: {Y} GBq injekciós üvegenként
ART: {NN/HH/ÉÉÉÉ (XX h CET / XX h CEST)}

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK



 Eckert & Ziegler

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Németország

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (3 ml, 10 ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Theralugand 40 GBq/ml radioaktívjelzőizotóp-oldat
[¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

In vitro izotópjelölésre.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható {NN/HH/ÉÉÉÉ (XX h CET / XX h CEST)}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Térfogat: {Z} ml
Aktivitás: {Y} GBq injekciós üvegenként
ART: {NN/HH/ÉÉÉÉ (XX h CET / XX h CEST)}

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK



Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Németország

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Theralugand 40 GBq/ml radioaktívjelzőizotóp-oldat [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a Theralugand-dal kombinált gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvoshoz.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről nukleáris medicina szakorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Theralugand és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Theralugand-dal jelölt gyógyszer alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Theralugand-dal jelölt gyógyszert?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Theralugand-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Theralugand és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Ez a gyógyszer egy radioaktív jelzőizotópnak nevezett készítmény. Hatóanyaga a [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid, amely negatív béta-sugárzást bocsát ki magából.

A Theralugand nem alkalmazható önmagában, hanem az alkalmazás előtt más gyógyszerekkel (úgynevezett hordozógyógyszerekkel) kell kombinálni. Ezt a folyamatot, amikor egy hordozógyógyszert egy radioaktív vegyülettel jelölnek meg, izotópjelölésnek nevezzük.

Egy konkrét cél elérése érdekében a hordozógyógyszereket specifikus vegyülettel, jelen esetben [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloriddal együttesen alkalmazzák. Ezek olyan vegyületek lehetnek, amelyeket úgy alakítottak ki, hogy felismerjenek egy adott sejttípust a szervezetben. Amikor a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelzett hordozógyógyszert beadják a betegnek, akkor az oda szállítja a sugárzást, ahol ezek a sejtek elhelyezkednek. Mindezt annak érdekében teszik, hogy egy betegséget kezeljenek vagy olyan képeket jelenítsenek meg a képernyőn, amelyet a diagnózis felállításához vagy a betegség helyének meghatározásához használnak.

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer alkalmazása radioaktív sugárzással jár. Kezelőorvosa és a nukleáris medicina szakorvos úgy ítélték meg, hogy a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer alkalmazásának klinikai előnye meghaladja a sugárterheléssel járó kockázatot.

További információkért olvassa el a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer betegtájékoztatóját.

2. Tudnivalók a Theralugand-dal jelölt gyógyszer alkalmazása előtt

A Theralugand-dal jelölt gyógyszer alkalmazása tilos:

- ha allergiás a [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloridra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet.

További információkért olvassa el a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer betegtájékoztatóját.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid nem adható be közvetlenül a betegnek. Természetesen elvárt, hogy a kórházi személyzet szabványos sugárvédelmi öltözetet viseljen. A kezelt beteggel szoros kapcsolatba kerülő minden egyéb személyt tájékoztatni kell azokról a lehetőségekről, amelyek a betegtől származó sugárzásnak való kitettségüket csökkentik.

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerek fokozott elővigyázatossággal alkalmazhatók:

- ha Önnek veseproblémái vannak vagy hematológiai betegsége (probléma van a vérével vagy a vérképző szövetével, például a csontvelővel) van. Az ezekkel a betegségekkel élő betegeknél a sugárzásnak való kitettség fokozott lehet, ami bizonyos mellékhatások nagyobb kockázatához vezet (lásd 4. pont, Lehetséges mellékhatások). Kezelőorvosa figyelembe veszi a gyógyszer várható klinikai előnyeit a lehetséges kockázatokkal szemben, és bizonyos mellékhatások előfordulásakor a kezelést leállíthatja.
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység) esetén;
- a vérzés megszüntetésében fontos szerepet játszó vérlemezkék számának csökkenése (trombocitopénia) esetén;
- a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezésében fontos szerepet játszó fehérvérsejtek számának csökkenése (leukopénia, limfopénia vagy neutropénia) esetén.

Ezeknek a mellékhatásoknak a többsége enyhe és átmeneti. Néhány betegnél mind a háromféle vérsejt (vörösvértest, vérlemezke és fehérvérsejt) számának csökkenését (páncitopéniát) írták le.

A kezelést páncitopéniás betegeknél le kell állítani.

Mivel a lutécium-177 bizonyos esetekben hatást gyakorolhat a vérsejtekre, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a kezelés elkezdése előtt, és rendszeres időközönként az alatt is. Beszéljen kezelőorvosával, ha légszomjat, véraláfutást, orrvérzést, ínyvérzést tapasztal, vagy ha belázasodik.

Ha a [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloridot szomatosztatin-analógoknak nevezett hordozógyógyszerek izotóppal történő jelölésére alkalmazzák úgynevezett neuroendokrin daganatok kezelésére, akkor az izotóppal jelölt hordozógyógyszert a vese választja ki. Kezelőorvosa ezért vérvizsgálatot fog végezni az Ön veseműködésének vizsgálata érdekében a kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt.

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerekkel végzett kezelések befolyásolhatják májának működését. Ebben az esetben Ön a következő tünetek némelyikét tapasztalhatja: a bőr vagy a szem sárgasága (ikterusz), hasi fájdalom (különösen a hasának jobb felső részében), émelygés/hányinger, hányás, fáradtság, étvágytalanság, sötét színű vizelet, a szokásosnál gyakoribb vérzés vagy véraláfutás. Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog elrendelni mája működésének kezelés alatti ellenőrzése érdekében.

A [¹⁷⁷Lu]lutéciummal jelölt hordozógyógyszereket közvetlenül az Ön vénájába lehet beadni egy kanülként ismert csövön keresztül. Beszámoltak a folyadék környező szövetekbe történő szivárgásáról (extravazáció). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen duzzanatot észlel vagy fájdalmat érez a karjában.

A neuroendokrin daganat [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerekkel történő kezelése után Ön a daganatos sejtekből felszabaduló hormonoknak köszönhető tüneteket tapasztalhat, ami karcinoid krízis néven ismert. Mondja el kezelőorvosának, ha ájulásérzése van, szédül, bőre kipirul (a bőr hirtelen fellépő kipirulása, rendszerint az arcon vagy a nyakon) vagy hasmenése van a kezelés után.

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerekkel történő kezelés a tumorsejtek gyors szétesése miatti állapotot, tumorlízis-szindrómát okozhat. Ez rendellenes vérképhez, rendszertelen szívveréshez, veseelégtelenséghez vagy görcsrohamokhoz vezethet a kezelést követő egy hétben. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni ennek a tünetegyüttesnek a figyelemmel kísérése érdekében. Szóljon kezelőorvosának, ha izomgörcsei vannak vagy izomgyengeséget, zavartságot érez, illetve légszomja van.

Kérjük, további figyelmeztetések és óvintézkedések tekintetében olvassa el a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer betegtájékoztatóját.

Gyermekek és serdülők

Beszéljen nukleáris medicina szakorvosával, ha Ön 18 évesnél fiatalabb.

[¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer alkalmazható 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetében. Kérjük, olvassa el az adott gyógyszer betegtájékoztatóját.

Egyéb gyógyszerek és a Theralugand jelzőizotóppal jelölt gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa a nukleáris medicina szakorvost a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, mivel ezek befolyásolhatják az eljárást.

Nem ismeretes, hogy a [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid kölcsönhatásba lép-e más gyógyszerekkel, mivel nem végeztek ezzel kapcsolatos vizsgálatokat.

Terhesség és szoptatás

Mielőtt [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszert adnának be Önnek, feltétlenül tájékoztassa a nukleáris medicina szakorvost, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, ha kimaradt a menstruációja vagy szoptat.

Késég esetén fontos, hogy beszéljen az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvosával.

Ha Ön terhes

Tilos Önnél [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszereket alkalmazni, ha Ön terhes.

Ha Ön szoptat

Arra fogják Önt kérni, hogy függessze fel a szoptatást a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszerekkel végzett kezelés során. Kérdezze meg nukleáris medicina szakorvosát arról, hogy mikor szoptathat újra.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Olvassa el figyelmesen az adott gyógyszer betegtájékoztatóját.

3. Hogyan kell alkalmazni a Theralugand-dal jelölt gyógyszert?

A radioaktív gyógyszerek alkalmazására, kezelésére és megsemmisítésére szigorú szabályok vonatkoznak. A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszereket kizárólag speciális, ellenőrzött területeken szabad alkalmazni. Ezt a gyógyszert csak olyan személyek fogják kezelni és Önnek beadni, akik képzettek és jogosultak az ilyen készítmények biztonságos alkalmazására. Ezek a személyek különleges gondot fognak fordítani arra, hogy biztonságosan alkalmazzák ezt a gyógyszert, és tájékoztatni fogják Önt az éppen elvégzett műveletekről.

Az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvos fogja eldönteni, hogy mennyi [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszert kell alkalmazni az Ön esetében. Ez a megfelelő eredmény eléréséhez szükséges legkisebb mennyiség lesz, attól függően, hogy milyen – [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt – gyógyszert kap, és azt milyen célra alkalmazzák.

A Theralugand jelzőizotóppal jelölt gyógyszer alkalmazása és az eljárás elvégzése

A Theralugand kizárólag egy másik gyógyszerrel (hordozógégygyszerrel) kombinálva alkalmazható, amelyet kifejezetten a [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloriddal történő kombinációra (izotóppal történő jelölésére) fejlesztettek ki és engedélyeztek. A beadás módja a hordozógégygyszer típusától függ. Olvassa el az adott gyógyszer betegtájékoztatóját.

Az eljárás időtartama

Nukleáris medicina szakorvosa tájékoztatni fogja Önt az eljárás szokásos időtartamáról.

A Theralugand jelzőizotóppal jelölt gyógyszer beadása után

A nukleáris medicina szakorvos tájékoztatni fogja Önt, ha bármilyen különleges óvintézkedésre lenne szükség az Ön részéről a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer beadása után. Ha kérdései vannak, forduljon a nukleáris medicina szakorvoshoz.

Ha Ön az előírtnál több Theralugand jelzőizotóppal jelölt gyógyszert kapott

Mivel a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszert nukleáris medicina szakorvos kezeli szigorúan ellenőrzött körülmények között, az esetleges túladagolásnak nagyon kicsi az esélye. Azonban túladagolás esetén a szükség szerinti megfelelő kezelésben fog részesülni.

Ha bármilyen további kérdése van a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvost.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet.

Ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, **azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.**

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- csökkent vörösvérsejtszint (anémia);
- csökkent fehérvérsejtszint (leukopénia);
- a fehérvérsejtek egy típusának, a limfocitáknak a csökkent szintje (limfopénia);
- csökkent vérlemezkeszint (trombocitopénia).

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- olyan daganattípus, amikor a csontvelő nem hoz létre elegendő egészséges vérsejtet vagy vérlemezkét (mielodiszplázias szindróma);
- a fehérvérsejtek egy típusának, a neutrofileknek a csökkent szintje (neutropénia).

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- gyorsan növekvő daganat, amelynél túl sok mieloblaszt (az éretlen fehérvérsejt egyik típusa) található meg a csontvelőben és a vérben (akut mieloid leukémia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- karcinoid krízis
A karcinoid krízis a tünetek egy olyan kombinációja, amelyet a szerotonin és más vegyületek karcinoid tumorból történő felszabadulása okoz. A tünetek magukba foglalhatják az arc kipirulását, a lapos bőrángiómákat (kitágult vérerek kisebb csoportjai), a hasmenést, a nehézlégzést, a gyors pulzust és a szédülést vagy ájulásközelit okozó hirtelen vérnyomáscsökkenést.
- tumorlízis-szindróma (a tumorsejtek gyors szétesése)
A tumorlízis-szindróma olyan állapot, amely során a daganatsejtek szétesnek és tartalmuk a véráramba kerül, és ez olyan szervek károsodását okozhatja, mint a szív, a vese és a máj. A tünetek közé tartozhatnak a hányinger, a hányás, a gyengeség, a fáradtság, az izomgörcsök, a görcsrohamok vagy a vizeletkiválasztás megváltozása.
- a vörösvértestek, vérlemezkék és fehérvérsejtek számának csökkenése (pánцитopénia).

Néhány évvel a neuroendokrin tumorokra alkalmazott, [¹⁷⁷Lu]lutéciummal jelölt hordozógyógyszerekkel végzett kezelést követően csontvelőrákos eseteket (mielodiszplázias szindróma és akut mieloid leukémia) jelentettek.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- hányinger,
- hányás,
- enyhe, átmeneti hajvesztés (alopécia)
Neuroendokrin tumorok (olyan sejtekből képződő daganatok, amelyek az idegrendszerből érkező jelre válaszként hormonokat szabadítanak fel a vérkeringésbe) kezelésére alkalmazott [¹⁷⁷Lu]lutécium-alapú peptidreceptoros izotópkezelést kapó betegek körében alopeciát jelentettek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- szájszárazság ([¹⁷⁷Lu]lutéciummal végzett kezelést kapó, prosztatákban szenvedő betegek körében jelentették és átmenetinek találták)

A [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer beadása után bizonyos mennyiségű ionizáló sugárzást (radioaktivitást) ad le, ami azt jelenti, hogy a rákos megbetegedések és örökletes rendellenességek kialakulásának veszélyével járhat. A jelzőizotóppal jelölt gyógyszer alkalmazásából származó lehetséges előny minden esetben meghaladja a sugárzás kockázatát.

További információkért lásd a [¹⁷⁷Lu]lutécium-izotóppal jelölt gyógyszer betegtájékoztatóját.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa nukleáris medicina szakorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Theralugand-ot tárolni?

Önnek nem kell tárolnia ezt a gyógyszert. Ezt a gyógyszert a szakorvos felügyelete alatt, megfelelő helyiségben tárolják. A radioaktív gyógyszerek tárolása a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti előírások szerint történik.

Az alábbi információk kizárólag szakembereknek szólnak:

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati dátum és idő (Felhasználható:) után a Theralugand-ot tilos felhasználni. A Theralugand az eredeti csomagolásban tárolandó, amely védelmet nyújt a sugárzással szemben.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Theralugand?

- A készítmény hatóanyaga a [¹⁷⁷Lu]lutécium-klorid.
A steril oldat az aktivitási referencia-időpontban (activity reference time, ART) 40 GBq [¹⁷⁷Lu]lutécium-kloridot tartalmaz milliliterenként, amely maximum 10 mikrogramm [¹⁷⁷Lu]lutéciumnak felel meg (klorid formájában).
(GBq: gigabecquerel, a radioaktivitás mértékegysége).
- Egyéb összetevő: hígított sósav.

Milyen a Theralugand külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Theralugand egy radioaktívjelzőizotóp-oldat. Átlátszó, színtelen oldat, színtelen, I. típusú, 3 ml-es injekciós üvegben (V-alakú alsó résszel) vagy 10 ml-es injekciós üvegben (lapos alsó résszel), brómbutil gumidugóval, rolnizott alumíniumkupakkal lezárva.

Minden csomag egy darab injekciós üveget tartalmaz, amely védőárnyékolás céljából egy akrilbetéttel ellátott ólomtartályban helyezkedik el, valamint egy fémdobozba és egy külső kartondobozba van becsomagolva.

Egy injekciós üveg 0,1-5 ml oldatot tartalmaz (4-200 GBq-nek felel meg az aktivitási referenciaidőpontban). A térfogat a nukleáris medicina szakorvos általi beadáshoz szükséges, Theralugand-dal kombinált gyógyszer mennyiségétől függ.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Németország

Gyártó

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Theralugand teljes alkalmazási előírása külön dokumentumként mellékelve van a gyógyszer csomagolásában, hogy az egészségügyi szakembereket további tudományos és gyakorlati információkkal lássa el a radioaktív gyógyszer alkalmazására és felhasználására vonatkozóan.

Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást.