

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausninni inniheldur 51,8 GBq lútesín (^{177}Lu) klóríð á viðmiðunartíma (activity reference time [ART]), sem samsvarar 12,6 míkrogrömmum af lútesíni (^{177}Lu) (sem klóríð).

Viðmiðunartíminn er skilgreindur sem lok framleiðslu. Eðlisvirkni er að lágmarki 3000 GBq/mg af lútesíni (^{177}Lu) á viðmiðunartíma.

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur magn á bilinu 0,1 ml til 4 ml sem samsvarar virkni á bilinu 5,2 til 207,2 GBq á viðmiðunartíma.

Hvert 10 ml hettuglas inniheldur magn á bilinu 0,1 ml til 8 ml sem samsvarar virkni á bilinu 5,2 til 414,4 GBq á viðmiðunartíma.

Virknin við dagsetninguna og tímann sem viðskiptavinurinn tilgreinir, er gefin upp sem kvörðun (calibration [CAL]) og ákvarðast út frá tímanum sem liðinn er frá viðmiðunartíma (ART) og helmingunartíma lútesíns (^{177}Lu).

Helmingunartími lútesíns (^{177}Lu) er 6,7 dagar. Burðaefnislaust lútesín (^{177}Lu) er myndað með nifteindageislun á mjög auðuguðu ytterbíní (^{176}Yb). Lútesín (^{177}Lu) hrörnar með β -mínus geislun í stöðugt hafnín (^{177}Hf), þar sem megnið af β -mínus (79,3%) hefur 497 keV hámarksorku. Auk þess losnar einnig lítil gammaorka, til dæmis við 113 keV (6,2%) og 208 keV (11%).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn.

Tær litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er forefni fyrir geislavirkt lyf og er ekki ætlað til beinnar notkunar hjá sjúklingum. Lyfið skal aðeins nota til geislamerkingar burðarsameinda sem hafa verið þróaðar sérstaklega og heimilt er að geislamerkja með lútesín (^{177}Lu) klóríði.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev skal aðeins notað af sérfræðingum sem hafa reynslu af geislamerkingu *in vitro*.

Skammtar

Magn Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev sem þarf til geislamerkingar og magn þess lyfs sem geislamerkja á með lútesíni (^{177}Lu) og gefið er í framhaldi af því mun ráðast af geislamerkta lyfinu og fyrirhugaðri notkun þess. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðil lyfsins sem á að geislamerkja.

Börn

Nánari upplýsingar um notkun lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja handa börnum eru í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geisla merkja.

Lyfjagjöf

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er ætlað til geislamerkingar *in vitro* á lyfjum sem gefin eru í framhaldi af því á viðeigandi hátt.

Ekki má gefið Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev beint til sjúklinga.

Sjá leiðbeiningar í kafla 12 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Staðfest meðganga eða grunur um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð (sjá kafla 4.6).

Upplýsingar um frábendingar lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja sem undirbúin eru með geislamerkingu með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev eru í samantekt á eiginleikum/fylgiseðli viðkomandi lyfs sem á að geisla merkja.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Réttlætning lyfjagjafar byggð á einstaklingsbundnu mati áhættu/ávinninga

Útsetning fyrir geislavirkni verður að vera réttlætunleg með væntanlegum ávinningi fyrir hvern sjúkling. Í öllum tilvikum skal gefa eins lítinn skammt og mögulegt er til þess að ná tilætluðum meðferðaráhrifum.

Ekki á að gefa sjúklingi Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev beint heldur skal nota það til að geisla merkja burðarsameindir eins og einstofna mótefni, peptíð, vítamín eða önnur hvarfefni.

Skert nýrnastarfsemi og blóðsjúkdómar

Nauðsynlegt er að fram fari ítarlegt mat á hlutfalli ávinninga-áhættu hjá sjúklingum þar sem aukin geislun er möguleg. Mælt er með því að framkvæma sjálfstætt mat á geislaskammtastærðum fyrir ákveðin líffæri sem eru ef til vill ekki marklíffæri meðferðarinnar.

Mergrangvaxtarheilkenni og brátt kyrningahvítblæði

Mergrangvaxtarheilkenni (myelodysplastic syndrome, MDS) og brátt kyrningahvítblæði (acute myeloid leukaemia, AML) hafa komið fram eftir meðferð með lútesíni (^{177}Lu) peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð (PRRT-meðferð) við taugainnkirtlaæxlum (sjá kafla 4.8). Þetta skal hafa í huga þegar íhuga á ávinning/áhættu, einkum hjá sjúklingum með hugsanlega áhættuþætti eins og fyrri útsetningu fyrir krabbameinslyfjum (eins og alkýlandi lyfjum).

Mergbæling

Blóðleysi, blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð, eitilfrumnafæð og sjaldnar daufkyrningafæð kunna að koma fram við geislalindis meðferð með lútesíni (^{177}Lu). Flest tilvik eru væg og skammvinn, en í sumum tilvikum þurftu sjúklingar að fá blóð- og blóðflögugjöf. Hjá sumum sjúklingum geta fleiri en ein frumulína orðið fyrir áhrifum og lýst hefur verið blóðfrumnafæð sem krafðist þess að meðferð væri hætt. Blóðfrumnatalning skal gerð í upphafi og hafa skal reglulegt eftirlit með henni meðan á meðferð stendur, í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Geislun á nýrum

Geislamerktar sómatóstatín hliðstæður skiljast út um nýrun. Tilkynnt hefur verið um geislatengda

nýrnasjúkdóma í kjölfar peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferðar við taugainnkirtlaæxlum, þar sem notast var við aðrar geislasamsætur. Meta skal nýrnastarfsemi í upphafi og meðan á meðferð stendur, og íhuga skal aðferðir til að vernda nýrun, í samræmi við klínískar leiðbeiningar með geislavirka lyfinu.

Eiturverkanir á lifur

Tilkynnt hefur verið um tilfelli eiturverkana á lifur eftir markaðssetningu og í heimildum hjá sjúklingum með meinvörp í lifur sem fá peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð með lútesíni (^{177}Lu) við taugainnkirtlaæxlum. Fylgjast skal reglulega með lifrarsstarfsemi meðan á meðferð stendur. Nauðsynlegt getur reynst að minnka skammta hjá þessum sjúklingum.

Hormónalosunarheilkenni

Tilkynnt hefur verið um serótónínheilkenni (carcinoid crisis) og önnur heilkenni tengd losun hormóna úr virkum taugainnkirtlaæxlum eftir peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð með lútesíni (^{177}Lu), sem kunna að tengjast geislun æxlisfrumna. Tilkynnt hefur verið um einkenni á borð við roðapöt og niðurgang samhliða lágþrýstingi. Íhuga skal í sumum tilfellum að hafa eftirlit með sjúklingum á sjúkrahúsi yfir nótt (t.d. sjúklingum sem ná illa að stjórna einkennum með lyfjum). Ef hormónatruflanir koma fram má meðhöndla slíkt á eftirfarandi hátt: stórir skammtar af sómatóstatínhlíðstæðum í bláæð, vökvagjöf í bláæð, barksterar og leiðrétting truflana á saltbúskap hjá sjúklingum með niðurgang og/eða uppköst.

Æxlissundrunarheilkenni

Æxlissundrunarheilkenni hafa verið tilkynnt í kjölfar lútesín (^{177}Lu) geislabindilsmeðferðar. Sjúklingar með sjúkdómssögu um nýrnastarfsbilun og mikið æxlisálag geta verið í aukinni hættu og þá þarf að meðhöndla varlegar. Nýrnastarfsemi sem og jafnvægi blóðsalta ætti að meta í upphafi og meðan á meðferð stendur.

Utanæðaleki

Tilkynnt hefur verið um utanæðaleka lútesín (^{177}Lu) merktra geislabindla eftir markaðssetningu. Ef fram kemur utanæðaleki, skal stöðva innrennsli lyfsins tafarlaust og láta geislunarlækninn og geislalyfjafræðing strax vita. Meðferð skal vera í samræmi við reglur á hverjum stað.

Geislavarnir

Námundun á fjarlægð frá upptökum (point-source approximate) sýnir að meðalskammtastærð 20 klukkustundum eftir gjöf á 7,3 GBq skammti af Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev merktum geislavirkum lyfjum (geislunarleifar 1,5 GBq) sem einstaklingur í 1 metra fjarlægð frá líkamsmiðju sjúklings með kviðarradíus upp á 15 cm verður fyrir er 3,5 $\mu\text{Sv/klst}$. Ef fjarlægðin að sjúklingnum er tvöfölduð í 2 metra að þá dregur það fjórfalt úr skammtastærðinni í 0,9 $\mu\text{Sv/klst}$. Sami skammtur í sjúklingi með kviðarradíus upp á 25 cm leiðir til skammtastærðar í 1 metra fjarlægð upp á 2,6 $\mu\text{Sv/klst}$. Almenn viðurkennd mörk fyrir útskrift sjúklingsins, sem var meðhöndlaður, af sjúkrahúsinu eru 20 $\mu\text{Sv/klst}$. Í flestum löndum eru útsetningarmörkin fyrir starfsfólk sjúkrahússins þau sömu og fyrir almenning, 1 mSv/á ári. Ef 3,5 $\mu\text{Sv/klst}$ skammtastærðin er notuð sem meðaltal þá gerir hún starfsfólki sjúkrahússins kleift að vinna u.þ.b. 300 klukkustundir á ári í mikilli návist við sjúklinga sem hafa fengið meðferð með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev merktum geislavirkum lyfjum án þess að klæðast geislahlíðarfatnaði. Auðvitað er gert ráð fyrir því að geislunarstarfsfólkið klæðist stöðluðum geislahlíðarfatnaði.

Upplýsa ætti aðra einstaklinga í návist meðhöndlaða sjúklingsins um möguleikana á að draga úr geislaútsetningu frá sjúklingnum.

Sérstök varnaðarorð

Upplýsingar um sérstök varnaðarorð og sérstakar varúðarreglur við notkun lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja eru einnig í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Frekari upplýsingar um varúðarráðstafanir fyrir ættingja, umönnunaraðila og starfsfólk sjúkrahússins er að finna í kafla 6.6.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum lútesín (^{177}Lu) klóríðs við önnur lyf.

Upplýsingar um milliverkanir í tengslum við notkun lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja eru í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geisla merkja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ef nota skal geislavirk lyf fyrir konu á barneignaraldri er mikilvægt að kanna hvort hún sé þunguð. Gera skal ráð fyrir því að allar konur sem ekki fá blæðingar eftir tíðahring séu barnshafandi þar til annað sannast. Ef hún er hugsanlega þunguð (ef hún hefur ekki fengið blæðingar eða hefur mjög óreglulegar blæðingar, o.s.frv.) skal bjóða henni upp á aðra meðferð en jónandi geislun (ef önnur meðferð er til). Áður en ^{177}Lu -merkt lyf eru notuð skal útiloka þungun með viðeigandi/viðurkenndu prófi.

Meðganga

Ekki skal nota lútesín (^{177}Lu)-merkt lyf ef þungun hefur verið staðfest eða grunur leikur á um þungun eða þegar þungun hefur ekki verið útilokuð vegna hættu á jónandi geislun á fóstur (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Áður en móður með barn á brjósti eru gefin geislavirk lyf, skal íhuga hvort seinka skuli notkun geislavirkra lyfja þar til móðirin hefur hætt brjóstagjöf og hvaða geislavirkt lyf henti best í viðeigandi tilviki með tilliti til seytingar geislavirkninnar í brjóstamjólk. Ef notkun lyfsins er talin nauðsynleg, skal ráðleggja móðurinni að hætta brjóstagjöf og brjóstamjólkinni fargað.

Frjósemi

Áhrif lútesíns (^{177}Lu) klóríðs á frjósemi karla og kvenna hafa ekki verið rannsökuð hjá dýrum. Væg áhrif greindust á kynfærum karla og kvenna. Ekki er hægt að útiloka að ^{177}Lu -merkt lyf leiði til eitruverkana á kynfæri, þar á meðal sæðisfrumuskemmda í eistum karla eða erfðaskemmda í eistum karla eða eggjastokkum kvenna.

Nánari upplýsingar um notkun lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja í tengslum við frjósemi eru í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfið sem á að geisla merkja.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla eftir meðferð með lútesín (^{177}Lu)-merktum lyfjum eru tilgreind í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geisla merkja.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Aukaverkanir eftir gjöf lútesín (^{177}Lu)-merkts lyfs, sem útbúið hefur verið með geislamerkingu með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, eru háðar því lyfi sem notað er. Upplýsingar um það er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geisla merkja.

Útsetning fyrir jónandi geislum tengist krabbameinsmyndun og hugsanlegri þróun á erfðagöllum.

Geislaskammturinn af völdum læknisfræðilegrar útsetningar getur leitt til aukinnar tíðni krabbameins og stökkbreytinga. Í öllum tilvikum er nauðsynlegt að tryggja að áhættan af geisluninni sé minni en af sjúkdómnum sjálfum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkunum er skipt í tíðniflokka með MedDRA flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1. Listi yfir aukaverkanir

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)		Frumufæð sem svarar ekki meðferð með fjöllínurangvexti (mergrangvaxtar heilkenni) (sjá kafla 4.4)	Brátt kyrningahvítblæði (sjá kafla 4.4)	
Blóð og eitlar	Blóðleysi Blóðflagnafæð Hvítfrumnafæð Eitilfrumufæð	Daufkyrningafæð		Blóðfrumnafæð
Innkirtlar				Seratónínheilkenni (carcinoid crisis)
Efnaskipti og næring				Æxlissundrunar heilkenni
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst			Munnþurrkur
Húð og undirhúð	Hármissir			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Munnþurrkur

Tilkynnt hefur verið um munnþurrk hjá sjúklingum með blöðruhálskirtilskrabbamein með meinvörpum sem svarar ekki andhormónameðferð, sem fá PSMA-miðaða lútesín (^{177}Lu)-merkta geislabinla, og hann hefur reynst skammvinnur.

Hármissir

Hármissir, sem lýst hefur verið sem vægum og tímabundnum, hefur komið fram hjá sjúklingum sem fá lútesín (^{177}Lu) peptíðviðtaka-geislanúklíðmeðferð við taugainnkirtlaæxlum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu á milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengjast lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilvist óbundins lútesín (^{177}Lu) klóríðs í líkamanum eftir gjöf fyrir slysi á Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev hefur í för með sér auknar eiturverkanir á beinmerg og skemmdir á blóðmyndandi stofnfrumum. Þess vegna verður, ef Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er gefið fyrir

slyzni, að minnka eituráhrif á sjúklinginn vegna geislunar tafarlaust með því að gefa honum (þ.e. innan 1 klst.) tilbúin lyf sem innihalda klóbindiefni eins og Ca-DTPA eða Ca-EDTA til að auka úthreinsun geislavirka efnisins úr líkamanum.

Eftirfarandi tilbúin lyf verða að vera til taks á heilbrigðisstofnunum sem nota Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev til að geislamerkja burðarsameindir í lækningaskyni:

- Ca-DTPA (trínatríum kalsíum díetýlentríamín-pentaasetat) eða
- Ca-EDTA (kalsíum dínatríum etýlendíamíntetraasetat)

Þessi klóbindiefni auka útskilnað geislunar lútesíns (^{177}Lu) með skiptum á kalsíum jóninni í sambandinu og lútesín (^{177}Lu) jóninni. Vegna getu klóbindiefnanna (DTPA, EDTA) til að mynda vatnsleysanleg sambönd hreinsast samböndin með bundnu lútesíni (^{177}Lu) hratt út um nýru.

Gefa skal eitt gramm af klóbindiefnunum hægt í bláæð á 3-4 mínútum eða með innrennsli (1 g í 100-250 ml af glúkósa eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn).

Verkun klóbindingarinnar er mest strax eða innan klukkustundar frá útsetningu þegar geislavirka efnið er í eða við vefjavökva og blóðvökva. En lengri tími en 1 klst. frá útsetningu útilokar þó ekki að gjöf klóbindiefnis skili árangri en verkun þess verður minni. Ekki skal láta gjöf í bláæð standa lengur yfir en í 2 klukkustundir.

Í öllum tilvikum verður að fylgjast með blóðhag sjúklingsins og grípa tafarlaust til viðeigandi aðgerða ef merki eru um eituráhrif geislunar.

Draga má úr eituráhrifum óbundins lútesíns (^{177}Lu) sem losnar *in-vivo* frá geislamerktum sameindum í líkamanum á meðan meðferð stendur með því að gefa klóbindiefni eftir á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur geislavirk lyf til lækninga, ATC-flokkur: V10X

Lyfhrif lútesíns (^{177}Lu)-merktra lyfja, sem framleidd eru með geislamerkingu með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, fyrir gjöf, eru háð eðli þeirra lyfja sem á að geislamerkja. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Lútesín (^{177}Lu) gefur frá sér β -mínus eindir með hóflegri hámarksorku (0,498 MeV) með um 2 mm vefjaíferð að hámarki. Lútesín (^{177}Lu) gefur einnig frá sér orkulága γ -geisla sem gera kleift að gera rannsóknir á sundurritun, lífdreifingu og skammtamælingum hjá sama lútesín (^{177}Lu)-merkta lyfinu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev hjá öllum undirhópum barna á þeim forsendum að ekki sé marktækur klínískur ávinningur af notkun þessa lyfs umfram aðra meðferð sem völ er á fyrir börn. Þessi undantekning á ekki við um notkun lyfsins til meðferðar í tengslum við burðarsameind (sjá upplýsingar um notkun handa börnum í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf lútesíns (^{177}Lu)-merktra lyfja, sem framleidd eru með geislamerkingu með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, fyrir gjöf, eru háð eðli þeirra lyfja sem á að geislamerkja.

Dreifing eftir inndælingu í bláæð á lútesín (^{177}Lu) klóríði fyrir slysi

Gögn um tilraunir hjá músum, rottum og kanínum benda til þess að helmingur þess lútesíns (^{177}Lu) sem fer í æðakerfið sest að í beinum og aðeins lítið magn berist í lifur og nýru. Lútesín (^{177}Lu) er með líffræðilegan helmingunartíma á milli 10 og 40 daga í mjúkvæf músa og rotta en er með mjög langan líffræðilegan helmingunartíma í beinum. Hins vegar hefur þessi langi helmingunartími í beinum ekki vægi hvað varðar lútesín (^{177}Lu) klóríð vegna þess að það brotnar alveg niður með helmingunartímann 6,7 dagar eftir gjöf, sem kemur í veg fyrir uppsöfnun með tímanum.

Eftir inndælingu lútesíns (^{177}Lu) klóríðs í bláæð skilst lútesín (^{177}Lu) klóríð einkum, en hægt, út með þvagi. Einnig hefur komið fram útskilnaður með saur.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturhrif lútesíns (^{177}Lu)-merktra lyfja, sem framleidd eru með geislamerkingu með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, fyrir gjöf, eru háð eðli þeirra lyfja sem á að geislamerkja.

Eitúráhrif ógeislavirks lútesínklóríðs hafa verið rannsökuð hjá mismunandi spendýrum með gjöf eftir mismunandi leiðum. Við gjöf í kviðarhol var LD50 um það bil 315 mg/kg hjá músum. Hjá köttum komu engin lyfjafræðileg áhrif fram á öndun og hjartastarfsemi upp að uppsöfnuðum skammti í bláæð upp á 10 mg/kg. Hár skammtur upp á 10 GBq af lútesín (^{177}Lu)-klóríði inniheldur 2,4 µg af lútesíni, sem samsvarar 0,034 µg/kg skammti hjá mönnum. Skammturinn er um 7-falt minni en LD50 gjöfin í kviðarhol á músum og yfir 5-falt minni en NOEL greint í köttum. Því er hægt að útiloka eitúráhrif málmjöna í Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev (^{177}Lu)-merktum lyfjum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Saltsýra, þynnt

6.2 Ósamrýmanleiki

Geislamerking lyfja, svo sem einstofna mótefna, peptíða, vítamína eða annarra hvarfefna með lútesín (^{177}Lu) klóríði er mjög viðkvæm fyrir óhreinindum úr málmsnefilefnum.

Það er mikilvægt að öll glervara, sprautunálar o.s.frv. sem notaðar eru til að framleiða geislamerkta lyfið séu vandlega hreinsaðar til að tryggja að áhöldin séu laus við óhreinindi úr málmsnefilefnum. Aðeins skal nota sprautunálar (t.d. málmlausar) með vottað viðnám gegn þynntri sýru til að lágmarka magn málmsnefilefna.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem á að geislamerkja, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Allt að 11 dagar frá framleiðsludagsetningu.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax, nema aðferðin við að draga úr hettuglasinu eða setja í hettuglasið fyrirbyggji hættu á örverumengun.

Ef lyfið er ekki notað strax, er geymslutími við notkun og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ónauðsynlegri geislun.

Geyma skal geislavirk lyf í samræmi við reglur hvers lands um geymslu geislavirkra efna.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tært gler af gerð I, 5 ml eða 10 ml hettuglas, með annað hvort keilulaga eða flötum botni, teflonhúðuðum klórbútýltappa og lokað með álloki.

Hettuglösín eru sett í blýílát til verndar og pakkað í pólýstýrenöskju og ytri öskju.

Pakkningastærðir:

5 ml hettuglas: 1, 2 eða 3 hettuglös

10 ml hettuglas: 1, 2 eða 3 hettuglös

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er ekki ætlað til beinnar notkunar hjá sjúklingum.

Almenn varnaðarorð

Aðeins þeir sem hafa til þess leyfi í tilgreindu klínísku umhverfi mega taka við, nota og gefa geislavirk lyf. Móttaka þeirra, geymsla, notkun, flutningur og förgun eru háð reglum og/eða viðeigandi heimildum þar til bærri yfirvalda.

Blöndun geislavirkra lyfja skal fara fram í samræmi við öryggisstaðla geislavarna og gæðakröfur lyfja. Viðhafið viðeigandi smitgát.

Leiðbeiningar um blöndun lyfsins, sem er ákvörðuð sérstaklega (extemporary preparation), fyrir gjöf þess eru í kafla 12.

Ef ílátið er ekki heilt þegar verið er að blanda lyfið skal ekki nota það.

Lyfjagjöf skal haga þannig að dregið sé úr mengunarhættu lyfsins og geislunarhættu meðhöndlunaraðila lyfsins. Nota skal fullnægjandi geislavarnir.

Stærð yfirborðsgeislaskammta og uppsafnaður skammtur ræðst af mörgum þáttum. Mikilvægt er að framkvæma mælingar á staðnum og á meðan vinnu stendur til að fá nákvæma og leiðbeinandi greiningu á heildarmagni þeirra geislunarskammta sem starfsmenn verða fyrir. Heilbrigðisstarfsmönnum er bent á að takmarka tímann sem þeir eru í nánu sambandi við sjúklinga sem hafa fengið inndælingu með lútesín (^{177}Lu)-merktum geislavirkum lyfjum. Mælt er með notkun myndvöktunarkerfa til að fylgjast með sjúklingum. Þar sem helmingunartími lútesíns (^{177}Lu) er langur er sérstaklega mælt með þessu til að komast hjá að lyfið berist fyrir slysni inn í líkamann (internal contamination). Af þessum sökum er nauðsynlegt að nota hágæða hlífðarhanska (latex/nítríl) við beina meðhöndlun geislavirkra lyfja (hettuglas/sprautu) og sjúklingsins. Engar ráðleggingar eru til staðar til að lágmarka geislaváhrif af völdum endurtekinnar útsetningar aðrar en að stranglega sé farið eftir þeim sem koma fram hér að ofan.

Gjöf geislavirkra lyfja skapar hættu fyrir aðra einstaklinga vegna útgeislunar eða mengunar frá þvagi, uppköstum, o.s.frv. Því skal fylgja reglum viðkomandi lands um geislavarnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Magn geislaskammts sem ýmis líffæri fá eftir gjöf lútesín (^{177}Lu)-merktra lyfja í bláæð mun verða háð viðkomandi sameind sem verið er að geislamerkja.

Upplýsingar um geislaskammtamælingar hvers lyfs fyrir sig eftir gjöf geislamerks lyfs er hægt að sjá í samantekt um eiginleika lyfs/fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja.

Skammtatöflurnar hér fyrir neðan eru birtar til að meta hlut óbundins lútesíns (^{177}Lu) í geislaskammtinum eftir gjöf lútesín (^{177}Lu)-merks lyfs eða eftir inndælingu Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev í bláæð fyrir slysi.

Skammtaútreikningar (frásogaðir staðalskammtar tiltekinna líffæra og [mGy/MBq] og virkir staðalskammtar [mSv/MBq]) voru metnir í Olinda/EXM 2 skammtareikni þar sem stuðst var við meðaltal $\dot{A}$ -gildis (meðaltal á milli $\dot{A}$ -gilda sem fengust úr hverri dýrarannsókn sem gerð var) fyrir hvert líffæri eftir gjöf 1000 MBq. Líffæraskammtar eru taldir upp hér á eftir fyrir reiknilíkön fullorðinna karl- og kvendýra sem og fyrir 15 ára, 10 ára, 5 ára, 1 árs og nýbura í líkönum beggja kynja, samkvæmt ICRP 89 (*International Commission on Radiological Protection*). Niðurstöðurnar sýna beinmyndandi frumur, lifur, nýru, rauðmerg og milta sem marktæk líffæri varðandi dreifingu lútín (^{177}Lu) klóríðs í líkamanum.

Tafla 2: Áætlað frásog staðalskammta [mGy/MBq] og staðlaðs virks skammts [mSv/MBq] í karllíkönnum, fundið með Olinda/EXM 2 skammtareikni varðandi $^{177}\text{LuCl}_3$.

Líffæri	Fullorðinn	15 ára	10 ára	5 ára	1 árs	Nýburar
Nýrnaheittur	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Heili	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Vélinda	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02

Líffæri	Fullorðinn	15 ára	10 ára	5 ára	1 árs	Nýburar
Augu	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Veggur gallblöðru	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Vinstri ristill	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Mjógirni	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Magaveggur	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Hægri ristill	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Endaþarmur	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Hjartaveggur	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Nýru	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Lifur	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Lungu	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Bris	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Blöðruháls-kirtill	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Munnvatnskirtlar	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Rauð mergur	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Beinmyndunar-frumur	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milta	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Eistu	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Hóstarkirtill	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Skjaldkirtill	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Þvagblöðru-veggur	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Restin af líkamanum	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Virkur skammtur [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tafla 3: Áætlað frásog staðalskammta [mGy/MBq] og staðlaðs virks skammts [mSv/MBq] í kvenlíkönun, fundið með Olinda/EXM 2 skammtareikni varðandi $^{177}\text{LuCl}_3$.

Líffæri	Fullorðinn	15 ára	10 ára	5 ára	1 árs	Nýburar
Nýrnahettur	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Heili	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Brjóst	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Vélinda	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Augu	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Veggur gallblöðru	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Vinstri ristill	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Mjógirni	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Magaveggur	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Hægri ristill	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Endaþarmur	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Hjartaveggur	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Nýru	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Lifur	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00

Lungu	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Eggjastokkar	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Bris	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Munnvatnaskirtlar	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Rauð mergur	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Beinmyndunar- frumur	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milta	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Hóstarkirtill	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Skjaldkirtill	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Þvagblöðru- veggur	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Leg	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Restin af líkamanum	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Virkur skammtur [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Kanna skal umbúðir og geislavirkni fyrir notkun. Virkni má mæla með því að nota jónateljara.

Lútesín (^{177}Lu) gefur frá sér beta(-)/gamma geisla. Mæling á virkni með jónateljara er mjög viðkvæm fyrir rúmfræðilegum þáttum og skal aðeins framkvæma við rúmfræðilegar aðstæður sem hafa fengið viðeigandi gildingu.

Virða skal hefðbundnar varúðarráðstafanir um dauðhreinsun og geislavirkni.

Draga á lyfið upp að viðhafðri smitgát. Aldrei skal opna hettuglösinn áður en tappinn er sótthreinsaður. Lyfið skal dregið upp í gegnum tappann með sótthreinsaðri einnota sprautu og nál með viðeigandi hlífum eða með viðurkenndu sjálfvirknu notkunarkerfi.

Ekki skal nota lyfið ef innihaldi hettuglassins hefur verið stefnt í hættu.

Bæta skal bindlinum og öðrum hvarfefnum í hettuglasið með lútesín (^{177}Lu) klóríði. Óbundið lútesín (^{177}Lu) er tekið upp og safnast upp í beinum. Það getur mögulega leitt til beinsarkmeina. Ráðlagt er að bæta við bindiefni eins og DTPA fyrir gjöf lútesín (^{177}Lu)-merktra sambanda í bláæð til þess að mynda samband við óbundið lútesín (^{177}Lu), ef það er til staðar, en það leiðir til hraðari útskilnaðar lútesín (^{177}Lu) um nýru.

Tryggja skal fullnægjandi gæðastjórnun á geislaefnafræðilegum hreinleika geislavirkra lyfja, sem tilbúin eru til notkunar, eftir geislamerkingu með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Ákveða skal mörk fyrir geislaefnafræðileg óhreinindi sem taka mið af geislaeiturefnafræðilegum möguleika lútesíns (^{177}Lu). Þar af leiðandi skal lágmarka frjálst óbundið lútesín (^{177}Lu).

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Austurríki

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**PAPPAASKJA****1. HEITI LYFS**

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn
lútesín (^{177}Lu) klóríð

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af lausn inniheldur 51,8 GBq af lútesín (^{177}Lu) klóríði á viðmiðunartíma (ART).

3. HJÁLPAREFNI

Saltsýra, þynnt

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn.

1 hettuglas

2 hettuglös

3 hettuglös

Rúmmál: ... ml	Rúmmál: ... ml	Rúmmál: ... ml
Virkni við kvörðun: ... GBq/hettuglas	Virkni við kvörðun: ... GBq/hettuglas	Virkni við kvörðun: ... GBq/hettuglas

Kvörðun: {DD/MM/YYYY kk:00 CET}

Eðlisvirkni á viðmiðunartíma: ... GBq/mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar eftir geislamerkingu *in vitro*.

EKKI ÆTLAÐ TIL BEINNAR NOTKUNAR HJÁ SJÚKLINGUM.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {DD/MM/YYYY, kk:00 CET}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til að forðast óþarfa geislaengun.

Geymið lyfið í samræmi við gildandi reglugerðir um geymslu geislavirkra efna.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

BLÝÍLÁT

1. HEITI LYFS

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn
lútesín (^{177}Lu) klóríð

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af lausn inniheldur 51,8 GBq af lútesín (^{177}Lu) klóríði á viðmiðunartímanum (ART).

3. HJÁLPAFENI

Saltsýra, þynnt

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn.

1 hettuglas

Rúmmál: ... ml

Virkni við kvörðun: ... GBq/hettuglas

Kvörðun: {DD/MM/YYYY, kk:00 CET}

Eðlisvirkni á viðmiðunartíma: ... GBq/mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar eftir geislaamerkingu *in vitro*.

EKKI ÆTLAÐ TIL BEINNAR NOTKUNAR HJÁ SJÚKLINGUM.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {DD/MM/YYYY, kk:00 CET}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til að forðast óþarfa geislaengun.

Geymið lyfið í samræmi við gildandi reglugerðir um geymslu geislavirkra efna.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM
LÍTILLA EININGA**

HETTUGLAS (5 ml, 10 ml)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml
lútesín (^{177}Lu) klóríð

2. LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP: {DD/MM/YYYY, kk:00 CET}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

RÚMMÁL: ... ml
VIRKNI við kvörðun: ... GBq/hettuglas
KVÖRÐUN: {DD/MM/YYYY kk:00 CET}

6. ANNAD



Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Seibersdorf Labor GmbH

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn
lútesín (¹⁷⁷Lu) klóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið með Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Ef frekari spurningar vakna skal spyrja geislunarlækninn sem hefur umsjón með ferlinu.
- Látið geislunarlækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev
3. Hvernig nota á lyfið sem er geislamerkt með Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev og við hverju það er notað

Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev er lyf sem kallað er forefni fyrir geislavirkt lyf. Það inniheldur virka efnið lútesín (¹⁷⁷Lu) klóríð sem gefur frá sér beta-mínus geislun.

Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev er ekki ætlað til notkunar eitt og sér. Fyrir notkun skal blanda því saman við önnur lyf (svonefnd burðarlyf) sem þróuð hafa verið sérstaklega til notkunar með lútesín (¹⁷⁷Lu) klóríði. Sú aðferð nefnist geislamerking.

Þessi burðarlyf geta verið efni sem hönnuð voru til að þekkja tilteknar gerðir frumna í líkamanum. Burðarlyfið er gefið sjúklingnum samkvæmt fyrirráðum í upplýsingum um lyfið. Það ber síðan geislunina á þann stað í líkamanum þar sem þess er þörf, til að meðhöndla sjúkdóm eða til að afla mynda á skjá sem eru notaðar við sjúkdómsgreiningu.

Notkun geislamerktra lyfja með Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev felur í sér snertingu við geislavirkni. Læknirinn og geislunarlæknirinn hafa komist að þeirri niðurstöðu að ávinningurinn af notkun Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev vegi þyngra en hættan sem hlýst af geisluninni.

Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli lyfsins sem er geislamerkt með Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev.

2. Áður en byrjað er að nota Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev

Ekki má nota Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev

- ef þú hefur ofnæmi fyrir lútesín (¹⁷⁷Lu) klóríði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð.

Nánari upplýsingar er að finna í fylgiseðli lyfsins sem er geislamerkt með Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev má ekki gefa beint til sjúklinga.

Gætið sérstakrar varúðar við notkun lyfja sem geislamerkt eru með Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev:

- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi eða beinmergssjúkdóm.

Meðferð með lútesíni (^{177}Lu) getur valdið eftirfarandi aukaverkunum:

- fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi);
- fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð), sem eru mikilvægar til að stöðva blæðingu;
- fækkun hvítra blóðfrumna (hvítfrumnafæð, eítílfrumnafæð eða daufkyrningafæð) sem eru mikilvægar til að vernda líkamann gegn sýkingu.

Flestar þessara aukaverkana eru vægar og tímabundnar. Lýst hefur verið minnkuðum fjölda allra þriggja gerða blóðfrumna (rauð blóðkorn, blóðflögur og hvít blóðkorn-blóðfrumnafæð) hjá sumum sjúklingum. Hætta þarf meðferð hjá sjúklingum með blóðfrumnafæð.

Þar sem lútesín (^{177}Lu) getur stundum haft áhrif á blóðfrumur, mun lækinninn framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferð hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferðinni stendur. Talaðu við lækinninn ef þú finnur fyrir mæði, færð mar, blóðnasir, blæðingu í gómi eða ef þú færð hita.

Þegar lyfið er notað til að geisla merkja burðarlyf sem kallast sómatóstátínhlíðstæður í meðferð við krabbameinum sem nefnast taugainnkirtlaæxli, skilst geisla merktu burðarlyfið út um nýrun. Því mun lækinninn framkvæma blóðrannsókn til þess að mæla nýrnastarfsemina áður en meðferð hefst og meðan á meðferðinni stendur.

Meðferð með lútesíni (^{177}Lu) getur haft áhrif á lifrarárfsemina. Lækinninn mun framkvæma blóðrannsókn til þess að fylgjast með lifrarárfseminni áður en meðferð hefst og meðan á meðferð stendur.

Gefa má lyf sem eru geisla merkt með lútesíni (^{177}Lu) beint í bláæð með slöngu sem kallast holpípa. Greint hefur verið frá því að vökvi leki í nærliggjandi vefi (utanæðaleki). Láttu lækinninn vita ef þú færð þrota eða verk í handlegginn.

Þegar taugainnkirtlaæxli hafa verið meðhöndluð með lútesíni (^{177}Lu) er hugsanlegt að sjúklingar finni fyrir einkennum sem tengjast losun hormóna úr æxlisfrumum og nefnast serótónínheilkenni. Láttu lækinninn vita ef þú finnur fyrir yfirliðstilfinningu eða sundli eða ef þú færð roðapöt eða niðurgang eftir að meðferð lýkur.

Meðferð með lútesíni (^{177}Lu) getur valdið æxlissundrunarheilkenni vegna hins hraða niðurbrots æxlisfrumna. Þetta getur leitt til óeðlilegra niðurstæðna blóðrannsókna, óreglulegs hjartsláttar, nýrnabilunar eða flogakasta innan viku frá meðferð. Lækinninn mun gera blóðrannsóknir til að fylgjast með þér vegna þessa heilkennis. Láttu lækinninn vita ef þú ert með vöðvakrampa, slappleika í vöðvum, ringlun eða mæði.

Vinsamlegast lesið fylgiseðil lyfsins sem er geisla merkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev til að fá frekari upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur.

Börn og unglingar

Börn og unglingar undir 18 ára aldri skulu ráðfæra sig við geislalækinninn.

Notkun Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára ræðst af lyfinu sem geisla merkja skal með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Sjá nánar um þetta í fylgiseðli viðkomandi lyfs.

Önnur lyf sem eru geisla merkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Látið geislunarlækinninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar sem þau geta haft áhrif á meðferðina.

Ekki er vitað hvort lútesín (^{177}Lu) klóríð geti haft áhrif á önnur lyf þar sem engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar.

Meðganga og brjóstgjöf

Áður en notkun lyfs sem hefur verið geisla merkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er hafin, er

nauðsynlegt að láta geislunarlækninn vita um hugsanlega þungun, ef þú hefur ekki fengið blæðingar nýlega eða ef þú ert með barn á brjósti. Ef þú ert í vafa er mikilvægt að þú ráðfærir þig við geislunarlækninn sem sér um meðferðina.

Ef þú ert þunguð

Lyf sem hafa verið geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev má ekki gefa þunguðum konum.

Ef þú ert með barn á brjósti

Þú verður beðin um að hætta brjóstagjöf. Ráðfærðu þig við geislunarlækninn um hvenær þú getur byrjað brjóstagjöf að nýju.

Akstur og notkun véla

Lyfin sem notuð eru með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev geta haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Lesið fylgiseðil lyfsins vandlega.

3. Hvernig nota á lyfið sem er geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Það gilda ströng lög um notkun, meðhöndlun og förgun geislavirkra lyfja. Lyf sem hafa verið geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev eiga aðeins að vera notuð á sérútbúnum svæðum. Lyfið verður aðeins meðhöndlað og gefið af einstaklingum sem hafa verið þjálfaðir og eru hæfir til að nota það á öruggan hátt. Þessir aðilar munu gæta þess sérstaklega að nota lyfið á öruggan hátt og veita þér upplýsingar um aðgerðir sínar.

Geislunarlæknirinn sem hefur umsjón með meðferðinni ákvarðar skammtastærð lyfsins sem geislamerkt er með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev og nota á í þínu tilviki. Það mun vera eins lítill skammtur og hægt er til að ná æskilegri niðurstöðu með tilliti til lyfsins sem gefið er með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev og ætlaðri notkun þess.

Gjöf lyfsins sem geislamerkt er með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev og framkvæmd meðferðarinnar

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev má aðeins nota ásamt öðru lyfi (burðarlyfi) sem hefur verið sérstaklega þróað og samþykkt til notkunar með lútesín (^{177}Lu) klóríði. Gjöfin fer eftir gerð burðarlyfsins. Lesið fylgiseðil lyfsins.

Lengd meðferðarinnar

Geislunarlæknirinn mun upplýsa þig um venjulega tímalengd meðferðarinnar.

Eftir gjöf lyfsins sem geislamerkt er með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Geislunarlæknirinn mun láta þig vita ef þú þarft að grípa til sérstakra varúðarráðstafana eftir gjöf á lyfi sem er geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev. Hafðu samband við geislunarlækninn ef einhverjar spurningar vakna.

Ef þú hefur fengið stærri skammt af lyfinu sem er geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev en þú áttir að fá

Þar sem lyfið sem er geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er í umsjá geislunarlæknis undir ströngum eftirlitsskilyrðum eru mjög litlar líkur á mögulegri ofskömmtun. Ef ofskömmtun á sér stað færðu viðeigandi meðferð eftir þörfum.

Ef frekari spurningar vakna um notkun lyfsins sem er geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, skaltu hafa samband við geislunarlækninn sem hefur umsjón með meðferðinni.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf geta lyf sem eru geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev valdið

aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynnt hefur verið um munnþurrk hjá sjúklingum með blóðruhálskirtilskrabbamein sem fá meðferð með lútesíni (^{177}Lu) og hann hefur reynst tímabundinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Fækkun blóðfrumna (blóðflagna, rauðra eða hvítra blóðkorna)
- Ógleði
- Uppköst

Tilkynntar aukaverkanir meðal sjúklinga sem fengu meðferð við taugainnkirtlaæxlum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Vægur tímabundinn hármisssir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Krabbamein í beinmerg (mergrangvaxtarheilkenni)
- Minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Krabbamein í beinmerg (brátt kyrningahvítblæði)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Serótónínheilkenni (carcinoid crisis, krabbameinsfrumur losa út hormón)
- Æxlissundrunarheilkenni (hratt niðurbrot á æxlisfrumum)
- Minnkaður fjöldi rauðra blóðkorna, blóðflagna og hvítra blóðkorna (blóðfrumnafæð)
- Munnþurrkur

Tilkynnt hefur verið um krabbamein í beinmerg (mergrangvaxtarheilkenni og brátt kyrningahvítblæði) hjá sjúklingum nokkrum árum eftir meðferð með burðarefnum geislamerktum með lútesíni (^{177}Lu) við taugainnkirtlaæxlum.

Eftir gjöf á lyfi sem er geislamerkt með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev, mun það gefa frá sér ákveðið magn af jónandi geislum (geislavirkni) sem getur haft í för með sér áhættu á krabbameini og þróun á erfðagöllum.

Áhættan af geisluninni vegur í öllum tilvikum minna en mögulegur ávinningur af því að fá geislamerкта lyfið.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli lyfsins sem á að geislamerkja með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev.

Tilkynning aukaverkana

Látið geislunarlækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju land fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

Þú þarft ekki að geyma lyfið. Það er á ábyrgð sérfræðingsins að geyma lyfið á viðeigandi geymslustað. Geymsla geislavirkra lyfja er í samræmi við reglugerðir hvers lands um geymslu geislavirkra efna.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar sérfræðingnum:

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki má nota Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev eftir fyrningardagsetninguna og tímann sem kemur fram

á umbúðunum eftir EXP. Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er geymt í upprunalegu umbúðunum sem veita vernd gegn geislun.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Innihald Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev

- Virka efnið er lútesín (^{177}Lu) klóríð.
1 ml af sæfðri lausn inniheldur 51,8 GBq af lútesín (^{177}Lu) klóríði á viðmiðunartíma (ART) sem samsvarar 12,6 míkrogrömmum af lútesíni (^{177}Lu) (sem klóríð).
(GBq: GigaBecquerel er mælieining geislunarinnar).
- Hitt innihaldsefnið er saltsýra, þynnt.

Lýsing á útliti Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev og pakkingastærðir

Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev er forefni fyrir geislavirkt lyf, lausn. Það er tær og litlaus lausn í 5 ml eða 10 ml hettuglasi úr tæru gleri af tegund I með annað hvort keilulaga eða flötum botni, teflonhúðuðum klórbútýltappa og lokað með álloki. Hettuglösín eru sett í blýlát til verndar og pakkað í pólýstýrenöskju og ytri öskju.

Pakkingastærðir:

5 ml hettuglas: 1, 2 eða 3 hettuglös

10 ml hettuglas: 1, 2 eða 3 hettuglös

Ekki er víst að allar umbúðastærðir séu markaðssettar.

Rúmmál eins hettuglass er á bilinu 0,1-8 ml lausn (samsvarar 5,2-414,4 GBq á viðmiðunartíma). Rúmmálið fer eftir magni lyfsins sem notað er með Lutetium (^{177}Lu) chloride Billev til að geislunarlæknirinn geti gefið það.

Markaðsleyfishafi

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danmörk

Framleiðandi

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Austurríki

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Heildarsamantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride Billev liggur fyrir í sérstöku skjali í pakkningunni með lyfinu, til að veita heilbrigðisstarfsmönnum vísindalegar og hagnýtar viðbótarupplýsingar um gjöf og notkun geislavirka lyfsins.

Vinsamlegast lesið samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC).