ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev 51,8 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione contiene 51,8 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART), corrispondenti a un massimo di 12,6 microgrammi di lutezio (^{177}Lu) (come cloruro).

Si definisce ART la conclusione della produzione. L'attività specifica minima è pari a 3.000 GBq/mg di lutezio (^{177}Lu) all'ART.

Ogni flaconcino da 5 mL contiene un volume variabile tra 0,1 mL e 4 mL corrispondente a un'attività compresa tra 5,2 e 207,2 GBq all'ART.

Ogni flaconcino da 10 mL contiene un volume variabile tra 0,1 mL e 8 mL corrispondente a un'attività compresa tra 5,2 e 414,4 GBq all'ART.

L'attività alla data e ora ordinata dal cliente, indicata come CAL (calibrazione), è determinata in base al tempo trascorso dall'ART e all'emivita del lutezio (^{177}Lu).

Il lutezio (^{177}Lu) ha un'emivita di 6,7 giorni. Il lutezio (^{177}Lu) senza aggiunta di vettore (*non carrier added*, n.c.a.) è prodotto mediante l'irraggiamento con neutroni di itterbio (^{176}Yb) arricchito. Il lutezio (^{177}Lu) decade attraverso l'emissione di particelle beta-negative ad afnio (^{177}Hf) stabile; la beta-negativa più abbondante (79,3 %) ha un'energia massima di 497 keV. Vi è inoltre un'emissione gamma a bassa energia, per esempio a 113 keV (6,2 %) e 208 keV (11 %).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.

Soluzione limpida incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev è un precursore radiofarmaceutico. Non è destinato all'uso diretto nei pazienti. Deve essere utilizzato esclusivamente per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* che siano state specificamente sviluppate e autorizzate per la marcatura con lutezio (^{177}Lu) cloruro.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev deve essere utilizzato esclusivamente da specialisti con esperienza nella marcatura radioattiva *in vitro*.

Posologia

La quantità di Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev necessaria per la marcatura radioattiva e la quantità di medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) che sarà successivamente somministrato dipenderanno dal medicinale marcato e dall'uso cui è destinato. Consultare il riassunto delle caratteristiche del

prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Popolazione pediatrica
Per maggiori informazioni sull'uso pediatrico dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Modo di somministrazione

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev è destinato alla marcatura radioattiva *in vitro* di medicinali che saranno in seguito somministrati attraverso la via approvata.

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev non deve essere somministrato direttamente al paziente.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa (vedere paragrafo 4.6).

Per informazioni sulle controindicazioni relative a specifici medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura radioattiva con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio. L'attività somministrata deve in ogni caso essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente possibile per ottenere l'effetto terapeutico richiesto.
Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev non deve essere somministrato direttamente al paziente ma deve essere utilizzato per la marcatura radioattiva di molecole *carrier*, quali anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri substrati.

Compromissione renale e disturbi ematologici

In questi pazienti si richiede un'attenta considerazione del rapporto beneficio/rischio, data la possibilità di una maggiore esposizione alle radiazioni. Si raccomanda di eseguire valutazioni individuali per quanto concerne la dosimetria delle radiazioni di organi specifici che possono non essere gli organi target della terapia.

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta
In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica (SMD) e leucemia mieloide acuta (LMA) (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione nella valutazione del rapporto beneficio/rischio, particolarmente in pazienti con possibili fattori di rischio come precedente esposizione ad agenti chemioterapici (come agenti alchilanti).

Mielosoppressione
Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, con minore frequenza, neutropenia possono verificarsi durante la terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu). Gli eventi sono per la maggior parte lievi e transitori, ma in alcuni casi i pazienti hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue e piastrine. In alcuni pazienti può essere coinvolta più di una linea cellulare ed è stata riferita pancitopenia che ha richiesto l'interruzione del trattamento. In conformità con le linee guida cliniche, un emocromo deve essere effettuato al basale, e monitorato regolarmente durante il trattamento.

Irradiazione renale
L'escrezione degli analoghi marcati della somatostatina avviene per via renale. In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con altri isotopi è stata segnalata nefropatia da radiazioni. In conformità con le linee guida cliniche, la funzione renale deve essere valutata al basale e durante il trattamento, e si deve prendere in considerazione una protezione renale.

Epatotossicità

Casi di epatotossicità sono stati segnalati dopo la commercializzazione e in letteratura in pazienti con metastasi epatiche sottoposti al trattamento con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) per tumori neuroendocrini. La funzionalità epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. Nei pazienti colpiti può essere necessario ridurre la dose.

Sindromi da rilascio ormonale

Vi sono state segnalazioni di crisi carcinoide e altre sindromi associate al rilascio di ormoni da tumori neuroendocrini funzionanti in seguito a terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu), che possono essere correlate all'irradiazione delle cellule tumorali. I sintomi segnalati includono rossore e diarrea associati a ipotensione. In alcuni casi si deve prendere in considerazione l'osservazione dei pazienti con ricovero ospedaliero fino al giorno successivo (ad es. pazienti con scarso controllo farmacologico dei sintomi). In caso di crisi ormonali, i trattamenti possono includere: analoghi della somatostatina per via endovenosa ad alte dosi, liquidi per via endovenosa, corticosteroidi e correzione delle alterazioni elettrolitiche in pazienti con diarrea e/o vomito.

Sindrome da lisi tumorale

In seguito alla terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu) è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale. I pazienti con precedente insufficienza renale e con una massa tumorale elevata possono essere più a rischio e devono essere trattati con maggiore cautela. È necessario valutare la funzione renale e il bilancio elettrolitico al basale e durante il trattamento.

Stravaso
Sono stati segnalati casi di stravaso da ligandi marcati con lutezio (^{177} Lu) dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. In caso di stravaso, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e devono essere informati il medico specialista in medicina nucleare e il radiofarmacista. La gestione deve seguire i protocolli locali.

Protezione dalle radiazioni

L'approssimazione di sorgente puntiforme mostra che l'intensità di dose media, sperimentata 20 ore dopo la somministrazione di una dose di 7,3 GBq di un radiofarmaco marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev (radioattività residua 1,5 GBq) da una persona a 1 m di distanza dal centro del corpo del paziente con un'area addominale del raggio di 15 cm, è pari a 3,5 µSv/h. Se si aumenta a 2 metri la distanza dal paziente, l'intensità di dose si riduce di un fattore 4, passando a 0,9 µSv/h. La stessa dose in un paziente con un'area addominale del raggio di 25 cm produce un'intensità di dose di 2,6 µSv/h a 1 m di distanza. La soglia generalmente accettata per la dimissione dall'ospedale del paziente trattato è di 20 µSv/h. Nella maggior parte dei paesi il valore limite di esposizione per il personale ospedaliero è lo stesso fissato per il pubblico (1 mSv/anno). Se si prendesse come valore medio un'intensità di dose pari a 3,5 µSv/h, ciò consentirebbe al personale ospedaliero di lavorare circa 300 ore all'anno nelle immediate vicinanze dei pazienti trattati con radiofarmaci marcati con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev senza indossare indumenti protettivi anti-radiazioni. Naturalmente il personale medico-nucleare dovrebbe indossare indumenti protettivi standard anti-radiazioni.
Tutte le altre persone nelle immediate vicinanze del paziente trattato devono essere informate in merito alla possibilità di ridurre la loro esposizione dovuta alle radiazioni emesse dal paziente.

Avvertenze speciali

Per le informazioni riguardanti le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), consultare anche il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Ulteriori precauzioni per parenti, assistenti e personale ospedaliero sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione di lutezio (^{177}Lu) cloruro con altri medicinali.

Per informazioni riguardanti le interazioni associate con l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto da marcare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è necessario somministrare medicinali radioattivi a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).
Prima di utilizzare medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), si deve escludere una gravidanza mediante un test adeguato/convalidato.

Gravidanza

L'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) è controindicato durante la gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa a causa del rischio di radiazioni ionizzanti sul feto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna che sta allattando con latte materno, si deve considerare la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo conto della secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte estratto deve essere eliminato.

Fertilità

Gli effetti di lutezio (^{177}Lu) cloruro sulla fertilità maschile e femminile non sono stati studiati negli animali. Si potrebbero dimostrare bassi livelli di esposizione per gli organi sessuali maschili e femminili. Non si può escludere che i medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) comportino una tossicità riproduttiva, incluso danno spermatogenetico nei testicoli o danno genetico nei testicoli o nelle ovaie.

Ulteriori informazioni riguardanti l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) per quanto concerne la fertilità sono riportate nel riassunto delle caratteristiche/foglio illustrativo del prodotto del medicinale da marcare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo il trattamento con medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo

del prodotto da marcare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse dopo la somministrazione di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura radioattiva con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev dipendono dallo specifico medicinale utilizzato. Le informazioni sono fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione del cancro e alla potenziale insorgenza di difetti ereditari. La dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica può comportare una più elevata incidenza di cancro e mutazioni. In tutti i casi, è necessario assicurare che i rischi della radiazione siano minori di quelli derivati dalla malattia stessa.

Elenco delle reazioni avverse in formato tabellare

Le reazioni avverse sono divise in gruppi conformemente alle frequenze della convenzione MedDRA: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000, molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (inclusi cisti e polipi)		Citopenia refrattaria con displasia multilineare (sindrome mielodisplastica) (vedere paragrafo 4.4)	Leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia		Pancitopenia
Patologie endocrine				Crisi carcinoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Sindrome da lisi tumorale
Patologie gastrointestinali	Nausea Vomito			Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia			

Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Bocca secca

'Bocca secca' è stata segnalata tra i pazienti con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione che assumevano radioligandi marcati con lutezio (^{177}Lu) ad azione mirata sul PSMA (*prostate-specific membrane antigen*, antigene di membrana specifico della prostata).

Alopecia
L'alopecia, descritta come leggera e temporanea, è stata osservata tra pazienti che venivano trattati per tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

La presenza di lutezio (^{177}Lu) cloruro libero nell'organismo, dopo una somministrazione accidentale di Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, provoca un aumento della tossicità a livello di midollo osseo e un danno alle cellule staminali ematopoietiche. Pertanto, in caso di somministrazione accidentale di Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, la radiotossicità nel paziente deve essere ridotta con l'immediata (ovvero entro 1 ora) somministrazione di preparati contenenti chelanti come Ca-DTPA o Ca-EDTA, al fine di accelerare l'espulsione del radionuclide dall'organismo.

Nelle strutture mediche che utilizzano Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* a scopo terapeutico devono essere disponibili i seguenti preparati:
- Ca-DTPA (calcio trisodio dietilen-triamin-pentacetato) oppure
- Ca-EDTA (calcio disodio etilen-diamin-tetracetato)

Questi agenti chelanti agevolano l'eliminazione della radiotossicità di lutezio (^{177}Lu) mediante uno scambio tra lo ione calcio nel complesso e lo ione lutezio (^{177}Lu). Grazie alla capacità dei ligandi chelanti (DTPA, EDTA) di formare complessi idrosolubili, i complessi e il lutezio (^{177}Lu) legato vengono eliminati rapidamente per via renale.

Deve essere somministrato 1 g di agente chelante tramite iniezione endovenosa lenta nell'arco di 3-4 minuti o tramite infusione (1 g in 100-250 mL di glucosio o di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %)).

L'efficacia chelante è massima immediatamente dopo o entro un'ora dall'esposizione, quando il radionuclide è in circolo o è disponibile nei fluidi tissutali e nel plasma. Tuttavia, un intervallo post-esposizione superiore a un'ora non preclude la somministrazione e l'azione efficace di un chelante con ridotta efficienza. La somministrazione endovenosa non deve protrarsi per più di 2 ore.

In qualsiasi caso, i parametri ematici del paziente devono essere monitorati e, nel caso vi sia evidenza di radiotossicità, devono essere immediatamente adottate misure adeguate.

La tossicità del lutezio (^{177}Lu) libero dovuta al rilascio *in vivo* dalla biomolecola marcata nell'organismo durante la terapia può essere ridotta dalla successiva somministrazione di agenti chelanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri radiofarmaci terapeutici, codice ATC: V10X

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Il lutezio (^{177}Lu) emette particelle beta-negative di energia massima moderata (0,498 MeV) con una penetrazione tissutale massima di circa 2 mm. Il lutezio (^{177}Lu) genera inoltre raggi gamma di bassa energia, il che permette di eseguire studi scintigrafici, dosimetrici e di biodistribuzione con gli stessi medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica perché il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici. L'esonero, tuttavia, non si estende a usi terapeutici del medicinale quando è collegato a una molecola *carrier* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

Distribuzione dopo somministrazione endovenosa accidentale di lutezio (^{177}Lu) cloruro

I dati dagli esperimenti condotti su topi, ratti e conigli indicano che più della metà del lutezio (^{177}Lu) che entra nella circolazione sistemica viene depositata nello scheletro, mentre solo piccole quantità raggiungono il fegato e i reni. L'emivita biologica del lutezio (^{177}Lu) è compresa tra 10 e 40 giorni nei tessuti molli di topi e ratti ma è molto lunga nello scheletro. Tuttavia questi valori di lunga emivita nello scheletro non sono rilevanti per il lutezio (^{177}Lu) cloruro n.c.a., dal momento che dopo la somministrazione decade completamente con un'emivita di 6,7 giorni, impedendo qualunque accumulo nel tempo.
Dopo iniezione endovenosa di lutezio (^{177}Lu) cloruro, il lutezio (^{177}Lu) viene escreto prevalentemente ma lentamente nelle urine. Si osserva anche una certa eliminazione fecale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura radioattiva con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

La tossicità del lutezio cloruro non radioattivo è stata studiata in diversi mammiferi utilizzando differenti vie di somministrazione. Per via intraperitoneale, la DL50 è pari a circa 315 mg/kg nei topi. Nei gatti non sono stati osservati effetti farmacologici sulle funzioni respiratorie e cardiovascolari con una dose endovenosa massima cumulativa di 10 mg/kg. Una dose elevata di 10 GBq di lutezio (^{177}Lu)- cloruro contiene 2,4 µg di lutezio, corrispondente a una dose umana di 0,034 µg/kg, ossia circa 7 ordini di grandezza inferiore rispetto alla DL50 intraperitoneale riscontrata nei topi e oltre 5 rispetto alla NOEL osservata nei gatti. Pertanto si può escludere la tossicità degli ioni metallici di lutezio nei medicinali marcati con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico, diluito

6.2 Incompatibilità

La marcatura radioattiva di medicinali quali anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri substrati con

lutezio (^{177}Lu) cloruro è molto sensibile alla presenza di impurezze metalliche in tracce.

È importante che tutti gli strumenti in vetro, gli aghi da siringa, ecc., utilizzati per la preparazione del medicinale marcato, siano accuratamente puliti per assicurare l'assenza di tali impurezze. Per ridurre al minimo i livelli di impurezze metalliche in tracce si devono utilizzare soltanto aghi da siringa (ad esempio non metallici) con comprovata resistenza all'acido diluito.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dei medicinali da marcare.

6.3 Periodo di validità

Fino a 11 giorni dalla data di produzione.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di prelievo dal flaconcino o l'inserimento di qualsiasi strumento nel flaconcino non escludano il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.
Se non utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Questo medicinale non richiede condizioni di conservazione a temperature particolari.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 5 mL o da 10 mL, con base rispettivamente conica o piatta, con un tappo in gomma bromobutilica rivestita in Teflon, chiuso da un cappuccio in alluminio.

I flaconcini sono collocati in un contenitore di piombo per la schermatura protettiva e confezionati in una scatola in polistirene e in una scatola esterna in cartone.

Confezioni:
5 mL flaconcino: 1, 2 o 3 flaconcini
10 mL flaconcino: 1, 2 o 3 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev non è destinato all'uso diretto nei pazienti.

<u>Avvertenza generale</u>

I radiofarmaci devono essere ricevuti, usati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato, in strutture cliniche appositamente designate. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione che i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate opportune precauzioni per l'asepsi.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Il medicinale non deve essere utilizzato se, in qualunque momento durante la preparazione, l'integrità del contenitore viene compromessa.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione per il medicinale e di irradiazione per gli operatori. È obbligatoria un'adeguata schermatura.

L'intensità di dose superficiale e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Le misurazioni in sede e durante il lavoro sono essenziali e devono essere eseguite per stabilire in modo più preciso e informativo la dose complessiva di radiazioni per il personale. Al personale sanitario si raccomanda di limitare il tempo in cui è a stretto contatto con i pazienti cui sono stati iniettati radiofarmaci marcati con lutezio (^{177}Lu). Si raccomanda inoltre l'uso di sistemi di monitoraggio televisivi per tenere sotto osservazione i pazienti. Data la lunga emivita del lutezio (^{177}Lu) si raccomanda in modo particolare di evitare la contaminazione interna. Per questo motivo è obbligatorio l'uso di guanti di protezione di alta qualità (latex/nitrile) quando si è a diretto contatto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa) e con il paziente. Non esistono indicazioni specifiche per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni derivante da esposizioni ripetute, salvo la stretta osservanza delle raccomandazioni sopracitate.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone, dovuti a radiazioni esterne o contaminazione da fuoruscita di urina, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le misure di protezione dalle radiazioni previste dalle normative nazionali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazione ricevuta dai vari organi in seguito alla somministrazione endovenosa di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) dipenderà dalla specifica molecola marcata.

Le informazioni concernenti la dosimetria delle radiazioni di ciascun medicinale in seguito alla somministrazione della preparazione radiomarcata sono disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Le seguenti tabelle di dosimetria sono presentate per valutare il contributo di lutezio (^{177}Lu) non coniugato sulla dose di radiazione, in seguito alla somministrazione di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) o all'iniezione endovenosa accidentale di Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev.

I calcoli delle dosi (dosi assorbite normalizzate per gli organi bersaglio [mGy/MBq] e dosi efficaci normalizzate [mSv/MBq]) sono stati effettuati con il programma di calcolo Olinda/EXM 2 utilizzando il valore medio Â (media tra i valori Â ottenuti da ciascuno studio sugli animali preso in considerazione) per ciascun organo sorgente dopo la somministrazione di 1.000 MBq. Qui sotto sono elencate le dosi per organo per un modello di adulto di sesso maschile e femminile oltre che per modelli di sesso maschile e femminile di 15 anni, 10 anni, 5 anni, 1 anno e neonato, conformemente all'ICRP 89 (International Commission on Radiological Protection, Commissione internazionale per la protezione radiologica).
I risultati mostrano che gli organi bersaglio significativi per la biodistribuzione di lutezio (^{177}Lu) cloruro sono le cellule osteogeniche, il fegato, i reni, il midollo rosso e la milza.

Tabella 2: Dosi stimate normalizzate assorbite dagli organi [mGy/MBq] e dose efficace normalizzata [mSv/MBq] in modelli maschili determinate con il programma di calcolo Olinda/EXM 2 per $^{177}LuCl_3$'

Organo bersaglio	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno	Neonato
Ghiandole surrenali	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Cervello	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Esofago	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Occhi	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Parete della colecisti	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Colon sinistro	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Intestino tenue	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Parete gastrica	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Colon destro	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Retto	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Parete cardiaca	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Reni	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Fegato	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Polmoni	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Pancreas	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Prostata	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Ghiandole salivari	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Midollo rosso	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00

Organo bersaglio	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno	Neonato
Cellule osteogeniche	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milza	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Testicoli	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Timo	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Tiroide	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Parete della vescica urinaria	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Organismo in toto	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Dose efficace [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tabella 3. Dosi stimate normalizzate assorbite dagli organi [mGy/MBq] e dose efficace normalizzata [mSv/MBq] in modelli femminili determinate con il programma di calcolo Olinda/EXM 2 per $^{177}LuCl_3$

Organo bersaglio	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno	Neonato
Ghiandole surrenali	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Cervello	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Mammella	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Esofago	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Occhi	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Parete della colecisti	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Colon sinistro	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Intestino tenue	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Parete gastrica	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Colon destro	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Retto	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Parete cardiaca	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Reni	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Fegato	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Polmoni	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Ovaie	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Pancreas	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Ghiandole salivari	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02

Organo bersaglio	Adulti	15 anni	10 anni	5 anni	1 anno	Neonato
Midollo rosso	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Cellule osteogeniche	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milza	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Timo	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Tiroide	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Parete della vescica urinaria	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Utero	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Organismo in toto	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Dose efficace [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso devono essere controllate la confezione e la radioattività. L'attività può essere misurata utilizzando una camera di ionizzazione.

Il lutezio (^{177}Lu) è un emettitore beta(-)/gamma. Le misurazioni dell'attività con l'utilizzo di una camera di ionizzazione sono molto sensibili a fattori geometrici e, pertanto, devono essere eseguite solo in condizioni geometriche che siano state appropriatamente convalidate.

Devono essere rispettate le precauzioni abituali per quanto riguarda la sterilità e la radioattività.

I prelievi devono essere eseguiti in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere aperti prima di aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di idonea schermatura protettiva e di ago sterile monouso, oppure utilizzando un sistema automatico di applicazione autorizzato.
Se l'integrità del flaconcino è compromessa, il medicinale non deve essere utilizzato.

L'agente complessante e gli altri reagenti devono essere aggiunti al flaconcino di lutezio (^{177}Lu) cloruro. Il lutezio (^{177}Lu) libero viene captato e si accumula nelle ossa. Ciò può provocare osteosarcomi. Si raccomanda di aggiungere un agente di legame, come DTPA, prima della somministrazione endovenosa di coniugati marcati con lutezio (^{177}Lu), allo scopo di formare un complesso con il lutezio (^{177}Lu) libero, se presente, che accelera la clearance renale del lutezio (^{177}Lu).

Si deve garantire un adeguato controllo di qualità della purezza radiochimica dei radiofarmaci pronti per l'uso dopo la marcatura con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, nonché stabilire limiti per le impurezze radiochimiche tenendo conto del rischio di radiotossicità connesso al lutezio (^{177}Lu). Si deve pertanto ridurre al minimo il lutezio (^{177}Lu) libero non legato.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublino 2
D02 EK84
Irlanda

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Austria

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev 51,8 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (^{177}Lu) cloruro

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL di soluzione contiene 51,8 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico, diluito

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.

1 flaconcino
2 flaconcini
3 flaconcini

Vol.: … mL Attività alla CAL: … GBq/flaconcino	Vol.: … mL Attività alla CAL: … GBq/flaconcino	Vol.: … mL Attività alla CAL: … GBq/flaconcino

CAL: {GG/MM/AAAA, hh:00 CET}

Attività specifica all'ART: … GBq/mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per marcatura radioattiva *in vitro*.
NON DESTINATO ALLA SOMMINISTRAZIONE DIRETTA AI PAZIENTI

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {GG/MM/AAAA, hh:00 CET}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

La conservazione deve essere conforme alle normative locali per le sostanze radioattive.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONTENITORE DI PIOMBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev 51,8 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (^{177}Lu) cloruro

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 mL di soluzione contiene 51,8 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico, diluito

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.

1 flaconcino

Vol.: …mL

Attività alla CAL: … GBq/vial

CAL: {GG/MM/AAAA, hh:00 CET}

Attività specifica all'ART: … GBq/mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per marcatura radioattiva *in vitro*.
NON DESTINATO ALLA SOMMINISTRAZIONE DIRETTA AI PAZIENTI

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {GG/MM/AAAA, hh:00 CET}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

La conservazione deve essere conforme alle normative locali per le sostanze radioattive.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO (5 mL, 10 mL)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev 51,8 GBq/mL
lutezio (^{177}Lu) cloruro

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {GG/MM/AAAA, hh:00 CET}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

VOLUME: …mL
Attività alla CAL:…GBq/flaconcino
CAL: {GG/MM/AAAA hh:00 CET}

6. ALTRO

Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Seibersdorf Labor GmbH

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev 51,8 GBq/mL precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (^{177}Lu) cloruro

Legga attentamente questo foglio prima di usare il medicinale combinato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico nucleare responsabile della procedura.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico nucleare. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev
3. Come usare il medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev e a cosa serve

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev è un tipo di prodotto denominato precursore radiofarmaceutico. Contiene il principio attivo lutezio (^{177}Lu) cloruro che emette radiazioni beta-negative.

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev non è destinato a essere usato da solo. Prima della somministrazione, deve essere combinato con altri medicinali, cosiddetti medicinali vettori, sviluppati appositamente per l'uso con il lutezio (^{177}Lu) cloruro. Questo processo si chiama marcatura.

Questi medicinali vettori possono essere sostanze concepite per riconoscere un particolare tipo di cellule dell'organismo. Il medicinale vettore viene somministrato al paziente in base alle istruzioni contenute nelle informazioni prescrittive del medicinale stesso. Quindi conduce la radiazione dove è necessaria all'interno del corpo, per trattare la malattia o per ottenere immagini su uno schermo utilizzate per diagnosticare la malattia.

L'uso di un medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev comporta l'esposizione alla radioattività. Il medico e lo specialista di medicina nucleare hanno ritenuto che il beneficio clinico derivante dall'uso di Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev superi il rischio dovuto alle radiazioni.

Per ulteriori informazioni, consulti il foglio illustrativo del medicinale da marcare con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev.

2. Cosa deve sapere prima di usare Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev non deve essere usato
- se è allergico al lutezio (^{177}Lu) cloruro o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in stato di gravidanza o pensa di poterlo essere.

Per ulteriori informazioni, consulti il foglio illustrativo del medicinale da marcare con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev.

Avvertenze e precauzioni
Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev non deve essere somministrato direttamente ai pazienti.

Presti particolare attenzione con il medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev:
- se è affetto da problemi ai reni o da malattia del midollo osseo.

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) può comportare i seguenti effetti indesiderati:
- un numero ridotto di globuli rossi (anemia);
- un numero ridotto di piastrine del sangue (trombocitopenia); le piastrine sono importanti per fermare il sanguinamento;
- un numero ridotto di globuli bianchi (leucopenia, linfopenia o neutropenia); i globuli bianchi sono importanti per proteggere l'organismo dalle infezioni.

Questi eventi sono per la maggior parte lievi e temporanei. In alcuni pazienti è stato descritto un numero ridotto di tutti e 3 i tipi di cellule del sangue (globuli rossi, piastrine e globuli bianchi - pancitopenia)'. Nei pazienti con pancitopenia il trattamento deve essere interrotto.

Poiché il lutezio (^{177}Lu) può, in qualche caso, avere effetti sulle cellule del sangue, il medico la sottoporrà a esami del sangue prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari nel corso dello stesso. Si rivolga al medico se compaiono fiato corto, lividura, sanguinamento nasale, sanguinamento gengivale o se sviluppa febbre.

Quando questo medicinale viene usato per marcare medicinali vettori chiamati analoghi della somatostatina, impiegati per trattare tumori detti tumori neuroendocrini, il medicinale vettore marcato viene escreto dai reni. Dunque il medico la sottoporrà a un prelievo di sangue per misurare la funzione dei suoi reni prima e durante il trattamento.

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) può influire sul funzionamento del fegato. Durante il trattamento, il medico effettuerà un esame del sangue per controllare la funzione del suo fegato.

I medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) possono essere somministrati direttamente in una vena attraverso un dispositivo (tubo) noto come cannula. Sono state riportate segnalazioni di fuoriuscite di fluido nel tessuto circostante (extravasazione). Informi il medico in caso di gonfiore o dolore al braccio.

Dopo il trattamento di tumori neuroendocrini con lutezio (^{177}Lu), può sviluppare sintomi associati al rilascio di ormoni dalle cellule tumorali, conosciuti come crisi carcinoide. Informi il medico se si sente svenire o le gira la testa o se sviluppa rossore o diarrea dopo il trattamento.

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) può provocare la sindrome da lisi tumorale, una condizione che è dovuta alla rapida disgregazione delle cellule tumorali. Ciò può portare, entro una settimana dal trattamento, a risultati anomali degli esami del sangue, battito cardiaco irregolare, insufficienza renale o convulsioni. Il medico eseguirà esami del sangue per tenerla sotto controllo. Riferisca al medico l'eventuale comparsa di crampi muscolari, debolezza dei muscoli, confusione o respiro corto.

Consulti il foglio illustrativo del medicinale da marcare con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev per ulteriori avvertenze e precauzioni.

Bambini e adolescenti
Se ha meno di 18 anni si rivolga al medico di medicina nucleare.
L'uso di Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età dipende dal medicinale che deve essere marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev. Consultare il foglio illustrativo di quel medicinale.

Altri medicinali e medicinali marcati con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev
Informi il medico nucleare se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, perché potrebbe interferire con la procedura.

Non è noto se il lutezio (^{177}Lu) cloruro possa interagire con altri medicinali perché non sono stati condotti studi specifici.

Gravidanza e allattamento
Prima della somministrazione di medicinali marcati con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, deve avvisare il medico nucleare se c'è la possibilità che lei sia in gravidanza, se ha saltato una mestruazione o se sta allattando con latte materno.
In caso di dubbio, è importante consultare lo specialista di medicina nucleare responsabile della procedura.

Se è in gravidanza
I medicinali marcati con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev non devono essere somministrati durante la gravidanza.

Se sta allattando
Le sarà chiesto di sospendere l'allattamento con latte materno.
Chieda al medico nucleare quando può riprendere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Possono verificarsi effetti sulla sua capacità di guidare e utilizzare macchinari a causa del medicinale usato in combinazione con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev. Legga attentamente il foglio illustrativo di quel medicinale.

3. Come usare il medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev

Vi sono norme severe sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento dei radiofarmaci. I medicinali marcati con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev saranno utilizzati solo in aree speciali e controllate. Questo medicinale sarà manipolato e le sarà somministrato solo da personale preparato e qualificato a utilizzarlo in modo sicuro. Il personale userà particolare cautela per garantire l'uso sicuro del medicinale e la terrà informata sulle azioni intraprese.

Il medico nucleare responsabile della procedura deciderà la quantità di medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev da usare nel suo caso. Sarà il quantitativo minimo necessario per raggiungere il risultato appropriato, a seconda del medicinale somministrato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev e dell'uso cui è destinato.

Somministrazione del medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev e svolgimento della procedura
Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev deve essere usato solo in combinazione con un altro medicinale (vettore o *carrier*) che sia stato specificamente sviluppato e autorizzato per essere combinato con lutezio (^{177}Lu) cloruro. La somministrazione dipenderà dal tipo di medicinale vettore. Legga attentamente il foglio illustrativo di quel medicinale.

Durata della procedura
Lo specialista di medicina nucleare la informerà in merito alla durata abituale della procedura.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev
Il medico nucleare le comunicherà le eventuali precauzioni particolari da adottare dopo la somministrazione del medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev. Per qualsiasi domanda, si rivolga al medico nucleare.

Se le è stato somministrato più medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev di quanto dovuto
Dato che il medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev è manipolato da un medico nucleare in condizioni rigorosamente controllate, il rischio di un possibile sovradosaggio è molto limitato. Tuttavia, in caso di sovradosaggio, riceverà un trattamento appropriato secondo necessità.

Se ha ulteriori domande sull'uso del medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, si rivolga al medico nucleare responsabile della procedura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, il medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

'Bocca secca', di natura temporanea, è stata segnalata tra i pazienti con carcinoma della prostata che venivano trattati con lutezio (^{177}Lu).

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- Riduzione del numero delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi o globuli bianchi)
- Nausea
- Vomito

Effetti indesiderati segnalati nei pazienti trattati per tumori neuroendocrini:

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10):
- Leggera e temporanea perdita dei capelli

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- Tumore del midollo osseo (sindrome mielodisplastica)
- Un ridotto numero di globuli bianchi (neutropenia)

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- Tumore del midollo osseo (leucemia mieloide acuta)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- Crisi carcinoide (rilascio di ormoni dalle cellule tumorali)
- Sindrome da lisi tumorale (rapida disgregazione delle cellule tumorali)
- Un ridotto numero di globuli rossi, piastrine e globuli bianchi (pancitopenia)
- Bocca secca

Tumori del midollo osseo (sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta) sono stati segnalati molti anni dopo il trattamento con medicinali vettori marcati con lutezio (^{177}Lu) per tumori neuroendocrini.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev, verrà rilasciata una certa quantità di radiazione ionizzante (radioattività). Ciò significa che esiste un certo rischio di cancro e di sviluppo di difetti ereditari. In tutti i casi, il potenziale beneficio della somministrazione del medicinale marcato è superiore al rischio della radiazione.

Per maggiori informazioni, consulti il foglio illustrativo del medicinale da marcare con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga allo specialista di medicina nucleare. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev

Lei non dovrà conservare questo medicinale. Questo medicinale è conservato sotto la responsabilità dello specialista in locali adeguati. La conservazione dei radiofarmaci sarà conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente allo specialista:

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev non deve essere utilizzato dopo la data e l'ora di scadenza che sono riportate sull'etichetta dopo la dicitura Scad. Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev sarà conservato nella confezione originaria che assicura protezione dalle radiazioni.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev
- Il principio attivo è lutezio (^{177}Lu) cloruro.
  1 mL di soluzione sterile contiene 51,8 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (ART, *activity reference time*) (corrispondenti a un massimo di 12,6 microgrammi di lutezio (^{177}Lu) (come cloruro). (GBq: il GigaBecquerel è l'unità in cui si misura la radioattività).
- L'altro componente è acido cloridrico, diluito.

Descrizione dell'aspetto di Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev e contenuto della confezione
Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev è un precursore radiofarmaceutico. Si presenta come soluzione limpida e incolore in un flaconcino di vetro trasparente di tipo I da 5 mL o da 10 mL con base rispettivamente conica o piatta, con un tappo in gomma bromobutilica rivestita in Teflon, chiuso da un cappuccio in alluminio.
I flaconcini sono collocati in un contenitore di piombo per la schermatura protettiva e sono confezionati in una scatola in polistirene e in una scatola esterna in cartone.

Confezioni:
5 mL flaconcino: 1, 2 o 3 flaconcini
10 mL flaconcino: 1, 2 o 3 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Il volume di un flaconcino varia da 0,1 a 8 mL di soluzione (corrispondente a un'attività compresa tra 5,2 e 414,4 GBq alla data e ora di riferimento). Il volume dipende dalla quantità del medicinale combinato con Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev necessario per la somministrazione da parte del medico nucleare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danimarca

Produttore
Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House
28-32 Pembroke Street Upper
Dublino 2
D02 EK84
Irlanda

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto completo di Lutezio (^{177}Lu) cloruro Billev è fornito come documento separato nella confezione del medicinale, allo scopo di fornire agli operatori sanitari ulteriori informazioni scientifiche e pratiche sulla somministrazione e sull'uso di questo radiofarmaco.

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.