I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmaceitisks prekursors, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktivitātes references laikā *(ART- activity reference time)* viens ml šķīduma satur 40 GBq lutēcija (^{177}Lu) hlorīda (Lutetium (^{177}Lu) chloride), kas atbilst maksimāli 10 mikrogramiem lutēcija (^{177}Lu) (hlorīda veidā).
Radioaktīvās iezīmēšanas paredzētajā laikā aktivitātes references laiks ir plkst. 12:00 (pusdienlaikā), kā to norādījis klients, un var būt no 0 līdz 7 dienām, skaitot no izgatavošanas dienas datuma.

Katrs 2 ml flakons references datumā satur aktivitāti no 3 — 80 GBq, kas atbilst 0,73 — 19 mikrogramiem lutēcija (^{177}Lu). Tilpums: 0,075 — 2 ml.

Katrs 10 ml flakons references datumā satur aktivitāti no 8 — 150 GBq, kas atbilst 1,9 — 36 mikrogramiem lutēcija (^{177}Lu). Tilpums: 0,2 — 3,75 ml.

Teorētiskā specifiskā aktivitāte: 4 110 GBq uz mikrogramu lutēcija (^{177}Lu). Aktivitātes references laikā medicīniskā preparāta specifiskā aktivitāte norādīta uz etiķetes un ir vienmēr lielāka par 3 000 GBq/mg.

Pievienots nevadītājs (n.c.a.) Lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu ražo, ar neitroniem apstarojot augsti bagātinātu iterbiju (^{176}Yb), izmantojot siltuma neitronu plūsmu robežās no 10^{13} un 10^{16} cm^{-2} s^{-1}. Kodolreakcija apstarošanās laikā:
$^{176}Yb(n, \gamma)^{177}Yb \rightarrow {}^{177}Lu$

Saražotā iterbija (^{177}Yb) pussabrukšanas periods līdz lutēcijam (^{177}Lu) ir 1,9 h. Hromatogrāfijas procesa laikā uzkrātais lutēcijs (^{177}Lu) tiek ķīmiski atdalīts no sākotnējās mērķa izejvielas. Lutēcijs (^{177}Lu) emitē gan vidējas enerģijas bēta daļiņas, gan redzamos gamma fotonus, un tam ir 6,647 dienu pussabrukšanas periods. Primārā radiācijas emisija lutēcijam (^{177}Lu) ir parādīta 1. tabulā.

1. tabula. Lutēcija (^{177}Lu) galvenie radiācijas emisijas rādītāji

Radiācija	Enerģija (keV)*	Pārpilnība (%)
Bēta (β^-)	47,66	11,61
Bēta (β^-)	111,69	9,0
Bēta (β^-)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

* beta daļiņām norādīta vidējā enerģija

Lutēcijs (^{177}Lu) sadalās, atbrīvojoties bēta stariem līdz stabilam hafnijam (^{177}Hf).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Radiofarmaceitisks prekursors, šķīdums

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EndolucinBeta ir radiofarmaceitisks prekursors, un tas nav paredzēts tiešai ievadīšanai pacientiem. Šis medicīniskais preparāts jālieto tikai nesējmolekulu radioaktīvai iezīmēšanai, kas ir specifiski izveidotas un reģistrētas radioaktīvai iezīmēšanai ar lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu.

4.2. Devas un lietošanas veids

EndolucinBeta drīkst lietot tikai speciālisti ar pieredzi radioaktīvā iezīmēšanā *in vitro*.

Devas

Radioaktīvai iezīmēšanai nepieciešamais *EndolucinBeta* daudzums un ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētā medicīniskā preparāta daudzums, kas tiks ievadīts, būs atkarīgs no radioaktīvi iezīmējamā preparāta un tā paredzētās izmantošanas. Skatīt attiecīgā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstu/lietošanas instrukciju.

Pediatriskā populācija
Sīkāku informāciju par lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu lietošanu bērniem skatīt konkrētā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

Lietošanas veids

EndolucinBeta ir paredzēts medicīnisko preparātu radioaktīvai iezīmēšanai *in vitro*, kuri pēc tam tiek ievadīti reģistrētā veidā.

EndolucinBeta nedrīkst ievadīt tieši pacientam.

Norādījumus par medicīniskā preparāta sagatavošanu skatīt 12. punktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Konstatēta grūtniecība vai aizdomas par to vai gadījumi, kad nav izslēgta grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Informāciju par kontrindikācijām attiecībā uz ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētiem medicīniskiem preparātiem, kas sagatavoti, radioaktīvi iezīmējot ar *EndolucinBeta*, skatīt katra konkrētā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Individuāla ieguvuma/riska pamatojums

Katram pacientam pakļaušana starojumam ir jāpamato ar iespējamo ieguvumu. Lietotajai aktivitātei jebkurā gadījumā jābūt tik mazai, cik vien iespējams, lai iegūtu vajadzīgo terapeitisko iedarbību.

EndolucinBeta nav paredzēts ievadīt tieši pacientam, bet tas jālieto tikai nesējmolekulu, piemēram, monoklonālo antivielu, peptīdu, vitamīnu vai citu vielu radioaktīvai iezīmēšanai.

Nieru patoloģija un dažādi hematoloģiski traucējumi

Šiem pacientiem rūpīgi jāizvērtē riska un ieguvuma attiecība, jo iespējama paaugstināta radiācijas iedarbība. Orgāniem, kas nav terapijas mērķa orgāni, ieteicams veikt individuālu radiācijas dozimetrijas novērtējumu.

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze
Pēc ārstēšanas ar lutēciju (^{177} Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju neiroendokrīno audzēju gadījumos ir novērots mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, apsverot ieguvumu/risku, īpaši pacientiem ar iespējamiem riska faktoriem, piemēram, iepriekšēju ķīmijterapijas līdzekļu (piemēram, alkilējošu līdzekļu) iedarbību.

Mielosupresija
Radioligandu terapijas ar lutēciju (^{177}Lu) laikā ir iespējama anēmija, trombocitopēnija, leikopēnija, limfopēnija un – retāk – neitropēnija. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglā formā un pārejošas, bet dažiem pacientiem var būt nepieciešamas asins un trombocītu transfūzijas. Dažiem pacientiem var tikt ietekmēta vairāk nekā viena šūnu līnija, un ir aprakstīta pancitopēnija, kurai nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana. Asins analīze ir jāveic terapijas sākumā, un tās laikā ir jānodrošina regulāra kontrole (saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām).

Nieru apstarošana
Radioaktīvi iezīmētos somatostatīna analogus izvada nieres. Pēc peptīdu receptoru radionuklīdu terapijas neiroendokrīno audzēju ārstēšanā, lietojot citus radioizotopus, ir ziņots par starojuma izraisītu nefropātiju. Nieru darbība, tostarp glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ), ir jānovērtē terapijas sākumā un tās laikā, un ir jāapsver nieru aizsardzības nodrošināšanas iespēja (saskaņā ar radioaktīvi iezīmēto medicīnisko preparātu klīniskajām vadlīnijām).

Hepatotoksicitāte

Pēcreģistrācijas periodā un literatūrā ir ziņots par hepatotoksicitātes gadījumiem pacientiem ar metastāzēm aknās, kam ar lutēcija (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju tika ārstēti neiroendokrīnie audzēji. Ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē aknu darbība. Pacientiem, kam parādās hepatotoksicitāte, var būt nepieciešama devas samazināšana.

Hormonu izdalīšanās sindromi

Ir ziņots par karcinoīdu krīzi un citiem sindromiem, kas saistīti ar hormonu izdalīšanos no funkcionāli aktīviem neiroendokrīnajiem audzējiem pēc lutēcija (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapijas, kas var būt saistīts ar audzēja šūnu apstarošanu. Ziņotie simptomi ietver ar hipotensiju saistītu pietvīkumu un caureju. Dažos gadījumos jāapsver pacientu hospitalizācija ar mērķi veikt novērošanu naktī (piemēram, pacientiem ar vāju simptomu farmakoloģisku kontroli). Hormonu krīzes gadījumā ārstēšana var ietvert: augstas devas somatostatīna analogu intravenozu ievadīšanu, šķidrumu intravenozu ievadīšanu, kortikosteroīdus, kā arī elektrolītu līdzsvara traucējumu korekciju pacientiem ar caureju un/vai vemšanu.

Tumora līzes sindroms

Ir ziņots par tumora līzes sindromu pēc radioligandu terapijas ar lutēciju (^{177}Lu). Pacientiem, kuriem anamnēzē ir nieru mazspēja un augsta audzēja slodze, var būt lielāks risks, un viņi jāārstē, ievērojot īpašu piesardzību. Nieru darbība, kā arī elektrolītu līdzsvars ir jānovērtē terapijas sākumā un tās laikā.

Ekstravazācija

Pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par ligandu, kas iezīmēti ar radioaktīvu lutēciju (^{177}Lu), ekstravazāciju. Ekstravazācijas gadījumā zāļu infūzija uzreiz jāpārtrauc un nekavējoties jāinformē ārsts radiologs un radioloģijas farmaceits. Ārstēšana jāveic saskaņā ar vietējiem protokoliem.

Aizsardzība pret radiāciju

Punktveida avota aproksimācija liecina, ka vidējā radiācijas devas jauda 20 stundas pēc 7,3 GBq devas ievadīšanas ar *EndolucinBeta* iezīmētu radiofarmaceitisko preparātu (radioaktīvais atlikums — 1,5 GBq) personai, kura atrodas 1 m attālumā no pacienta ķermeņa centra ar starojumu 15 cm rādiusā no vēdera apvidus, ir 3,5 µSv/h. Divkāršojot attālumu no pacienta, t.i., atrodoties 2 metru attālumā, devas jaudas faktors 4 samazinās līdz 0,9 µSv/h. Tāda pati deva pacientam ar starojumu 25 cm rādiusā no vēdera apvidus rada 2,6 µSv/h devas jaudu, atrodoties 1 metra attālumā. Vispārpieņemtais slieksnis pacienta izrakstīšanai no klīnikas ir 20 µSv/hr. Lielākajā daļā valstu slimnīcas personālam noteiktais devas ierobežojums ir tāds pats kā vispārējai populācijai — 1 mSv/gadā. Ja tiek pieņemts, ka vidējā devas jauda ir 3,5 µSv/h, slimnīcas personāls, kas atrodas pacienta tuvumā, kuram ievadīts *EndolucinBeta* radiofarmaceitiskais preparāts, var strādāt apm. 300 stundas/gadā, nevalkājot aizsardzības līdzekļus personāla drošībai pret radiāciju. Savukārt radioloģijas nodaļas medicīnas personālam ir jāvalkā standarta aizsardzības līdzekļi drošībai pret radiāciju.
Jebkura cita persona, kura atrodas pacienta tuvumā, ir jāinformē par iespējām samazināt radiācijas iedarbību no starojuma, kas tiek emitēts no pacienta.

Īpaši brīdinājumi

Informāciju par īpašiem brīdinājumiem un piesardzību ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu lietošanā skatīt arī konkrētā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

Piesardzības pasākumi tuviniekiem, aprūpētājiem un slimnīcas personālam ir aprakstīti 6.6. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti lutēcija (^{177}Lu) hlorīda mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm.

Informāciju par mijiedarbību, kas saistīta ar lutēcija (^{177}Lu) iezīmētiem medicīniskiem preparātiem, skatīt radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pacientēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot kontracepciju ārstēšanas laikā ar zālēm, kas iezīmētas ar EndolucinBeta, un 7 mēnešus pēc pēdējās devas.
Ja ir paredzēta radiofarmaceitisko preparātu ievadīšana sievietei reproduktīvā vecumā, ir svarīgi noteikt, vai viņa ir vai nav grūtniece. Jebkura sieviete, kurai aizkavējusies menstruācija, ir uzskatāma par grūtnieci, kamēr nav apstiprināts pretējais. Ja ir šaubas par viņas iespējamo grūtniecību (ja sievietei nav bijusi menstruācija, ja menstruācijas ir ļoti neregulāras u. c.), pacientei jāpiedāvā cita metode, kurā netiek izmantots jonizējošais starojums (ja tāda pastāv). Pirms lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu lietošanas jāizslēdz grūtniecība, izmantojot atbilstošus/apstiprinātus testus.

Vīrieši ar reproduktīvo potenciālu

Vīriešiem, kam ir partneres reproduktīvā vecumā, jāiesaka lietot barjeras kontracepcijas metodi (piem., prezervatīvu) ārstēšanas laikā ar zālēm, kas iezīmētas ar EndolucinBeta, un 4 mēnešus pēc pēdējās devas.

Grūtniecība

Lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu lietošana ir kontrindicēta saistībā ar jonizējošā starojuma iespējamo risku auglim, ja ir apstiprināta grūtniecība vai ir aizdomas par to, vai ja grūtniecība nav izslēgta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pirms radiofarmaceitisku preparātu ievadīšanas mātei, kura baro bērnu ar krūti, jāapsver iespēja atlikt radionuklīda ievadīšanu, līdz māte būs pārtraukusi barošanu ar krūti, un jāizdara vispiemērotāko radiofarmaceitisko līdzekļu izvēle, paturot prātā radioaktivitātes nokļūšanu mātes pienā. Ja medicīniskā preparāta ievadīšana uzskatāma par nepieciešamu, barošana ar krūti jāpārtrauc un piens jālikvidē.

Fertilitāte

Pamatojoties uz literatūrā publicētajiem ziņojumiem un izmantojot konservatīvu pieeju (maksimālā pacienta deva 10 GBq, vidējs iezīmēšanas ienesīgums un nekādi papildu mēri), var uzskatīt, ka ar ^{177}Lu iezīmēti medicīniski preparāti neizraisa reproduktīvu toksicitāti, tostarp, sēklinieku spermatoģenētiskus vai ģenētiskus sēklinieku vai olnīcu bojājumus.

Sīkāku informāciju par medicīnisko preparātu lietošanu, kas iezīmēti ar lutēciju (^{177}Lu), lasīt radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Informāciju par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus pēc radioaktīvi iezīmētā lutēcija (^{177}Lu) medicīniskā preparāta ievades lasīt radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Iespējamās nelabvēlīgas reakcijas pēc radioaktīvi iezīmētā lutēcija (^{177}Lu) medicīniskā preparāta ievades, kas sagatavots, radioaktīvi iezīmējot ar *EndolucinBeta*, ir atkarīgas no attiecīgā preparāta, kas tiek lietots. Šāda informācija tiks sniegta radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

Jonizējošā starojuma iedarbība ir saistīta ar ļaundabīgu audzēju indukciju un iespējamu iedzimtu defektu attīstību. Radiācijas deva pēc terapeitiskas iedarbības var palielināt ļaundabīgu audzēju un mutāciju biežumu. Visos gadījumos jāpārliecinās, ka radiācijas risks ir mazāks par slimības risku.

Nevēlamās blakusparādības ir iedalītas grupās saskaņā ar MedDRA biežuma klasifikāciju: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nevēlamo blakusparādību tabula

MedDRA orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Refraktāra citopēnija ar vairāku rindu displāziju (mielodisplastis-kais sindroms) (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Akūta mieloleikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu)	

MedDRA orgānu sistēmas klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija Trombocitopēnija Leikopēnija Limfopēnija	Neitropēnija		Pancitopēnija
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Karcinoīdu krīze
Vielmaiņas un uztures traucējumi				Tumora līzes sindroms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana			Sausa mute
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ir ziņots par pārejošu sausumu mutē pacientiem ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, kas ir saņēmuši iedarbībai uz PSMA mērķētus, ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētus radioligandus.

Ādas un zemādas audu bojājumi: viegla un pārejoša alopēcija ir novērota pacientiem, kuri ir saņēmuši lutēcija (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju neiroendokrīno audzēju gadījumos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Brīvā lutēcija (^{177}Lu) hlorīda atrašanās organismā pēc *EndolucinBeta* nejaušas ievadīšanas var pastiprināt toksisko iedarbību uz kaulu smadzenēm un hemopoētisko cilmes šūnu bojājumu. Tāpēc *EndolucinBeta* nejaušas ievadīšanas gadījumā radiotoksicitāti pacientam var samazināt nekavējoši (t. i., 1 stundas laikā), ievadot preparātus, kas satur tādus helātus kā Ca-DTPA vai Ca-EDTA ar mērķi paātrināt radionuklīdu eliminēšanu no organisma.

Medicīnas iestādēs, kur *EndolucinBeta* izmanto nesējmolekulu radioaktīvai iezīmēšanai terapeitiskos nolūkos, jābūt pieejamiem šādiem medikamentiem:
- Ca-DTPA (trinātrija kalcija dietilēntriamīnpentaacetāts) vai
- Ca-EDTA (kalcija dinātrija etilēndiamīntetraacetāts).

Šie helatējošie līdzekļi palīdz eliminēt lutēcija (^{177}Lu) radiotoksicitāti apmaiņas ceļā starp kalcija jonu kompleksā un lutēcija (^{177}Lu) jonu. Pateicoties to spējai veidot ūdenī šķīstošus savienojumus ar helatējošiem ligandiem (DTPA, EDTA), kompleksi un saistītais lutēcijs (^{177}Lu) ātri tiek izvadīti caur nierēm.

Viens grams helatējošo līdzekļu jāievada lēnā intravenozā injekcijā 3–4 minūšu laikā vai infūzijas veidā (1 g uz 100-250 ml glikozes vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām).

Helatējošā iedarbība ir vislielākā uzreiz vai vienas stundas laikā pēc ekspozīcijas, kad radionuklīds cirkulē vai ir pieejams audu šķidrumos un plazmā. Tomēr pēc ekspozīcijas intervāls > vienu stundu nekavē helatora ievadīšanu un tā efektīvu iedarbību, kaut gan efektivitāte ir mazāka. Intravenozo ievadi nevajadzētu atlikt ilgāk par 2 h pēc ekspozīcijas.

Katrā gadījumā jāseko pacienta asins rādītājiem un, konstatējot radiotoksiskuma pazīmes, nekavējoties attiecīgi jārīkojas.

Brīvā lutēcija (^{177}Lu), kas terapijas laikā in-vivo atbrīvojies no iezīmētās biomolekulas, toksicitāti organismā var samazināt ar helatējošo līdzekļu ievadi pēc preperāta lietošanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi terapeitiskie radiofarmaceitiski līdzekļi, ATĶ kods: V10X

Ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu, kas sagatavoti, radioaktīvi iezīmējot ar *EndolucinBeta*, farmakodinamiskās īpašības pirms ievadīšanas būs atkarīgas no iezīmējamā medicīniskā preparāta īpašībām. Skatīt attiecīgā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstu/lietošanas instrukciju.

Lutēcijs (^{177}Lu) emitē bēta daļiņas ar mērenu enerģijas plūsmas ātrumu (0,498 MeV), penetrējot audos ne vairāk kā 2 mm dziļumā. Lutēcijs (^{177}Lu) emitē arī zemas enerģijas gamma starus, kas ļauj veikt scintigrāfijas, bioloģiskās izplatības un dozimetrijas pētījumus, izmantojot tos pašus, ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētos medicīniskos preparātus.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt *EndolucinBeta* pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās, jo konkrētajam medicīniskajam preparātam nav nozīmīga terapeitiskā ieguvuma salīdzinājumā ar pastāvošajiem terapijas līdzekļiem, kas paredzēti pediatriskiem pacientiem. Tomēr šis atbrīvojums nepaplašina zāļu terapeitisko lietošanu, kad tas ir saistīts ar nesējmolekulu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu, kas sagatavoti, radioaktīvi iezīmējot ar *EndolucinBeta*, farmakokinētiskās īpašības pirms ievadīšanas būs atkarīgas no iezīmējamā medicīniskā preparāta īpašībām.

Izkliede pēc nejaušas intravenozas lutēcija (^{177}Lu) hlorīda ievadīšanas

Žurku tēviņiem un mātītēm pēc intravenozas ievadīšanas lutēcija (^{177}Lu) hlorīds ātri izvadījās no asinīm: 5 min. pēc vielas injicēšanas asinīs bija saglabājušies tikai 1,52 % ievadītās aktivitātes (% ID) (kas atbilst 0,08 % ID/g) un 1 h pēc devas ievadīšanas netika novērota aktivitāte virs radiācijas fona līmeņa. Novēroja, ka lutēcij (^{177}Lu) hlorīds galvenokārt izkliedējās aknās, liesā un kaulos. Vienu stundu pēc ievadītās aktivitātes vielas daudzums aknās bija 9,56 % uz gramu (%ID/g), savukārt liesā — 5,26 % ID/g. Ievadītā satura daudzums kaulos palielinājās no 0,01 %ID/g (5 min. pēc ievades) līdz 0,23 % ID/g (12 h pēc ievades). Turpmāko 28 dienu laikā novēroja lutēcija (^{177}Lu) absorbciju kaulos, ko daļēji kompensēja radioaktīvā sabrukšana. Ņemot vērā 6,647 dienu ^{177}Lu radioaktīvās pussabrukšanas periodu, kaulos atlikušais radioaktivitātes daudzums pēc 28 dienām bija tikai aptuveni 0,06 % ID/g.

Izvadīšana ar fēcēm un urīnu bija lēna. Pēc izdalīšanās un radioaktīvās sairšanas kopējais radioaktivitātes atlikums organismā pēc 28 dienām bija aptuveni 1,8 % no ievadītās devas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu, kas sagatavoti, radioaktīvi iezīmējot ar *EndolucinBeta*, toksiskās īpašības pirms ievadīšanas būs atkarīgas no iezīmējamā medicīniskā preparāta īpašībām.

Neradioaktīva lutēcija hlorīda toksicitāte ir plaši pētīta dažādiem zīdītājiem, izmantojot dažādus ievadīšanas veidus. Pelēm ievadot intraperitoneāli, LD50 ir aptuveni 315 mg/kg. Kaķiem līdz 10 mg/kg kumulatīvās devas farmakoloģiskā iedarbība uz elpošanas un sirds un asinsvadu sistēmu netika novērota. 10 GBq augstā lutēcija (^{177}Lu) hlorīda deva satur 2,4 µg lutēcija, kas atbilst cilvēka 0,034 µg/kg devai. Šī deva ir aptuveni 7 kārtas lielumus zemāka par intraperitoneālo LD50 devu pelēm un vairāk nekā 5 kārtas lielumus zemāka par kaķos novēroto *NOEL*. Tāpēc ar *EndolucinBeta* iezīmētu medicīnisko preparātu lutēcija metāla jonu toksicitāti var izslēgt.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Sālsskābes šķīdums (atšķaidīts).

6.2. Nesaderība

Medicīnisko preparātu, piemēram, monoklonālo antivielu, peptīdu, vitamīnu u. c., radioaktīvā iezīmēšana ar lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu ir ļoti jutīga pret metālu piemaisījumu pēdu klātbūtni.

Svarīgi ir rūpīgi notīrīt visus stikla traukus, šļirces, adatas un citus priekšmetus, ko izmanto radioaktīvi iezīmētā savienojuma pagatavošanai, lai garantētu, ka uz tiem nav šādu metālu piemaisījumu pēdu. Lai pazeminātu metālu piemaisījumu pēdu līmeni, drīkst izmanto tikai šļirču adatas (piemēram, nemetāliskas) ar apstiprinātu rezistenci pret atšķaidītu skābi.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tās zāles, kas tiks radioaktīvi iezīmētas.

6.3. Uzglabāšanas laiks

9 dienas no izgatavošanas datuma.

No mikrobioloģiskā viedokļa šis preparāts ir jāizlieto nekavējoties, ja vien šķīduma atvilkšanas vai ievadīšanas metode flakonā neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku.
Ja to nelieto nekavējoties, uzglabāšanas laiks lietošanas laikā un apstākļi pirms lietošanas ir lietotāja atbildība.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai novērstu nevajadzīgu radiācijas iedarbību.

Radiofarmaceitisku preparātu uzglabāšanai jāatbilst vietējiem noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

Zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Preparāts iepakots bezkrāsainā I klases stikla 2 ml vai 10 ml flakonā attiecīgi ar V-veida un plakanu dibenu, ar brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu.

Flakoni ievietoti svina aizsargkonteinerā, kas iepakoti metāla traukā un kartona kārbiņā.

Iepakojumā: 1 flakons

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

EndolucinBeta nav paredzēts tiešai ievadīšanai pacientiem.

Vispārējs brīdinājums

Radiofarmaceitiskos preparātus drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai pilnvarotas personas īpaši izveidotos klīniskos apstākļos. To saņemšanu, uzglabāšanu, lietošanu, pārnešanu un iznīcināšanu nosaka īpaši noteikumi, un tam ir nepieciešama kompetentas oficiālas organizācijas izsniegta licence.

Radiofarmaceitiskie preparāti jāsagatavo gan atbilstoši radiācijas drošības noteikumiem, gan farmaceitiskās kvalitātes prasībām. Jāveic atbilstoši aseptiskās drošības pasākumi.

Norādījumus par preparāta sagatavošanu skatīt 12. punktā.

Ja jebkurā zāļu sagatavošanas brīdī tiek bojāta konteinera viengabalainība, to nedrīkst lietot.

Ievadīšanas procedūras jāveic tādā veidā, lai pēc iespējas samazinātu medicīniskā preparāta piesārņošanas un operatoru apstarošanas risku. Atbilstoša aizsardzība ir obligāta.

Virsmas devas jaudas un akumulētā deva ir atkarīga no daudziem faktoriem. Būtiski svarīgi ir mērījumi atrašanās vietā un darba laikā, un tie jāveic, lai precīzāk un informatīvāk noteiktu vispārējo radiācijas devu personālam. Veselības aprūpes personālam jāieteic ierobežot cieša kontakta laiku ar pacientiem, kuriem tiek injicēti lutēcija (^{177}Lu) radiofarmaceitiski preparāti. Pacientu novērošanai ieteicams izmantot televīzijas monitoru sistēmas. Ņemot vērā lutēcija (^{177}Lu) ilgo pussabrukšanas periodu, īpaši ieteicams izvairīties no iekšējas piesārņošanas. Šā iemesla dēļ obligāti jālieto augstas kvalitātes (lateksa/nitrila) aizsargcimdi, ja ir jebkāds tiešs kontakts ar radiofarmaceitisko līdzekli (flakonu/šļirci) un ar pacientu. Lai pēc iespējas samazinātu radiācijas iedarbību atkārtotas ekspozīcijas gadījumā, nav citu ieteikumu, izņemot jau iepriekš minēto stingru ievērošanu.

Radiofarmaceitisku preparātu ievadīšana rada risku citām personām saistībā ar ārējo radiāciju vai piesārņojumu no izšļakstīta urīna, vēmekļiem u. c. Tādēļ jāveic pretradiācijas aizsardzības pasākumi atbilstoši vietējām prasībām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching/Munich
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

2 ml flakons: EU/1/16/1105/001

10 ml flakons: EU/1/16/1105/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 6. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 8. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

11. DOZIMETRIJA

Radiācijas deva, ko pēc lutēcija (^{177}Lu) iezīmēta medicīniskā preparāta ievadīšanas saņem dažādi orgāni, ir atkarīga no specifiskās radioaktīvi iezīmētas molekulas.

Informācija par katra atsevišķā medicīniskā preparāta radiācijas dozimetriju pēc radioaktīvi iezīmētā preparāta ievadīšanas ir atrodama katra konkrētā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

Turpmāk ir sniegta dozimetrijas tabula, lai novērtētu nekonjugēta lutēcija (^{177}Lu) devumu radiācijas devā pēc lutēcija (^{177}Lu) iezīmēta medicīniskā preparāta ievadīšanas vai *EndolucinBeta* netīšas intravenozas injekcijas rezultātā.

Dozimetriskie aprēķini tika veikti, pamatojoties uz pētījumiem par bioloģisko izplatību žurkām, izmantojot Medicīnas iekšējās radiācijas devu *(Medical Internal Radiation Dose — MIRD Pamphlet No. 16*) metodi, un aprēķinus veica ar OLINDA 1.1. programmatūras pakotni. Mērījumu atskaites laika punkti bija 5 minūtes, 1 stunda, 12 stundas, 2 dienas, 7 dienas un 28 dienas.

2. tabula. Absorbēto radiācijas devu un efektīvo devu (mSv/MBq) pēc nejaušas $^{177}LuCl_3$ intravenozas ievadīšanas dažādu cilvēku vecuma grupām aprēķinam izmantoti pētījumu dati ar žurkām (n = 24)

	Absorbētā deva uz ievadītās aktivitātes vienību (mSv/MBq)				
Orgāns	**Pieaugušajam (73,7 kg)**	**15 gadus vecam (56,8 kg)**	**10 gadus vecam (33,2 kg)**	**5 gadus vecam (19,8 kg)**	**1 gadu vecam (9,7 kg)**
Virsnieres	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Galvas smadzenes	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Krūtis	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Žultspūšļa sieniņa	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Resnās zarnas apakšējās daļas sieniņa	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Tievā zarna	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Kuņģa sieniņa	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Resnās zarnas augšējās daļas sieniņa	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Sirds sieniņa	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Nieres	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Aknas	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Plaušas	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Muskuļi	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Olnīcas	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709

Orgāns	Absorbētā deva uz ievadītās aktivitātes vienību (mSv/MBq) Pieaugušajam (73,7 kg)	15 gadus vecam (56,8 kg)	10 gadus vecam (33,2 kg)	5 gadus vecam (19,8 kg)	1 gadu vecam (9,7 kg)
Aizkuņģa dziedzeris	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Sarkanās kaulu smadzenes	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Osteogēnās šūnas	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Āda	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Liesa	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Sēklinieki	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Aizkrūts dziedzeris	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Vairogdziedzeris	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Urīnpūšļa sieniņa	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Dzemde	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Viss ķermenis	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Efektīvā deva (mSv/MBq)	**0,534**	**0,721**	**1,160**	**1,88**	**3,88**

73,7 kg pieaugušajam efektīvā deva no nejauši ievadītas intravenozas 1 GBq aktivitātes būtu 534 mSv.

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Pirms lietošanas jāpārbauda iepakojums un jānosaka radioaktivitāte. Radioaktivitāti var mērīt jonizācijas kamerās.

Lutēcijs (^{177}Lu) izdala bēta(-)/gamma starojumu. Izmantojot jonizācijas kameras, aktivitātes rādītāji ir ļoti jutīgi pret ģeometriskiem faktoriem, tāpēc šie mērījumi jāveic tikai atbilstoši apstiprinātos ģeometriskos apstākļos.

Jāievēro parastie piesardzības pasākumi par sterilitāti un radioaktivitāti.

Šķīduma izņemšana jāveic aseptiskos apstākļos. Flakonus nedrīkst atvērt, iekams nav dezinficēts aizbāznis. Šķīdums jāatvelk caur aizbāzni, izmantojot vienai devai paredzētu šļirci ar atbilstošu drošības aizsargu un vienreizējai lietošanai paredzētu sterilu adatu, vai arī izmantojot apstiprinātu automatizētās lietošanas sistēmu.

Ja flakons ir bojāts, zāles nedrīkst lietot.

Flakonam ar lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu jāpievieno kompleksa viela un citi reaģenti. Brīvais lutēcijs (^{177}Lu) absorbējas kaulos un tajos uzkrājas. Tas var potenciāli izraisīt osteosarkomas. Ieteicams pirms lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu konjugātu intravenozas ievadīšanas pievienot saistvielu, piemēram, DTPA, lai tas veidotu kompleksu ar brīvo lutēciju (^{177}Lu), ja tāds ir atrodams, izraisot ātru lutēcija (^{177}Lu) izvadīšanu cauri nierēm.

Ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētajiem sagatavotajiem preparātiem jāveic radioķīmiskās tīrības kvalitātes kontrole. Jānosaka radioķīmisko piemaisījumu robežvērtības, ņemot vērā lutēcija (^{177}Lu) radiācijas izraisītā toksiskuma potenciālu. Brīvais nesaistītais lutēcijs (^{177}Lu) ir jāsamazina līdz minimumam.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
Garching b. Muenchen
Bayern, 85748
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

METĀLA TRAUKS UN KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmaceitisks prekursors, šķīdums
lutetium (^{177}Lu) chloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Aktivitātes references laikā *(ART)* viens ml šķīduma satur 40 GBq lutēcija (^{177}Lu) hlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sālsskābe (atšķaidīta)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Radiofarmaceitisks prekursors, šķīdums

TILPUMS:	…ml	
AKTIVITĀTE:	*ART*… GBq/flakonā	*ART*: {DD/MM/GGGG 12:00 CET}
Specifiskā aktivitāte:	*ART* … GBq/mg	

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai pēc *in vitro* radioaktīvas iezīmēšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {DD/MM/GGGG, hh:00 CET}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai novērstu nevajadzīgu radiācijas iedarbību.

Uzglabāt saskaņā ar vietējiem radioaktīvo vielu izmantošanas noteikumiem.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich, Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

2 ml flakons: EU/1/16/1105/001
10 ml flakons: EU/1/16/1105/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SVINA KONTEINERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmaceitisks prekursors, šķīdums
Lutetium (^{177}Lu) chloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Aktivitātes references laikā *(ART)* viens ml šķīduma satur 40 GBq lutēcija (^{177}Lu) hlorīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sālsskābe (atšķaidīta)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Radiofarmaceitisks prekursors, šķīdums

TILPUMS:	…ml	
AKTIVITĀTE:	*ART*… GBq/flakonā	*ART*: {DD/MM/GGGG 12:00 CET}
Specifiskā aktivitāte:	*ART* … GBq/mg	

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Ievadīšanai pēc *in vitro* radioaktīvas iezīmēšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {DD/MM/GGGG, hh:00 CET}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai novērstu nevajadzīgu radiācijas iedarbību.

Uzglabāt saskaņā ar vietējiem radioaktīvo vielu izmantošanas noteikumiem.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich, Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

2 ml flakons: EU/1/16/1105/001
10 ml flakons: EU/1/16/1105/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS (2 ml, 10 ml)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

EndolucinBeta 40 GBq/ml

lutetium (^{177}Lu) chloride

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

DERĪGS LĪDZ:{DD/MM/GGGG, hh:00 CET}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

TILPUMS: …ml
AKTIVITĀTE: …GBq/flakonā *ART*: {DD/MM/GGGG 12:00 CET}

6. CITI

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich
Vācija

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

EndolucinBeta 40 GBq/ml radiofarmaceitisks prekursors, šķīdums
lutetium (^{177}Lu) chloride

Pirms zāļu lietošanas kombinācijā ar EndolucinBeta uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, radiologam, kas pārraudzīs procedūru.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir *EndolucinBeta* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms zāļu lietošanas, kas radioaktīvi iezīmētas ar *EndolucinBeta*
3. Kā lietot zāles, kas radioaktīvi iezīmētas ar *EndolucinBeta*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *EndolucinBeta*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir EndolucinBeta un kādam nolūkam tās lieto?

EndolucinBeta nav zāles, un tās nav paredzētas lietošanai vienas pašas. *EndolucinBeta* jālieto kombinācijā ar citām zālēm (nesējzālēm).

EndolucinBeta ir preparātu veids, ko dēvē par radiofarmaceitisko prekursoru. Tā sastāvā ir aktīvā viela lutēcija (^{177}Lu) hlorīds, kas izdala bēta starojumu, lai nogādātu radioaktivitāti tur, kur nepieciešams. Šo starojumu izmanto noteiktu slimību ārstēšanai.

Pirms preparāta ievadīšanas *EndolucinBeta* jākombinē ar nesējzālēm, un šo procesu dēvē par radioaktīvo iezīmēšanu. Pēc tam nesējzāles nogādā *EndolucinBeta* uz slimības lokalizāciju organismā. Šīs nesējzāles ir īpaši izveidotas lietošanai ar lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu, un var būt paredzētas noteikta veida šūnu atpazīšanai organismā.

Zāļu lietošana, kas radioaktīvi iezīmētas ar *EndolucinBeta*, ir saistīta ar radioaktivitātes iedarbību. Jūsu ārsts un ārsts radiologs būs apsvēruši, ka no procedūras ar radiofarmācijas līdzekli iegūtais klīniskais labums ir lielāks par iespējamo starojuma izraisīto risku.

Izlasiet ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmējamo zāļu lietošanas instrukciju.

2. Kas Jums jāzina pirms zāļu lietošanas, kas radioaktīvi iezīmētas ar EndolucinBeta

Nelietojiet ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles šādos gadījumos
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Izlasiet ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmējamo zāļu lietošanas instrukciju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
EndolucinBeta nedrīkst ievadīt tieši pacientiem.
Ievērojiet īpašu piesardzību, lietojot ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles:
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai kaulu smadzeņu slimība.

Ārstēšanā izmantojot lutēciju (^{177}Lu), ir iespējamas šādas blakusparādības:
- samazināts sarkano asins šūnu daudzums (anēmija);
- samazināts asiņošanas apturēšanai svarīgo trombocītu daudzums asinīs (trombocitopēnija);
- samazināts organisma aizsardzībai pret infekcijām svarīgo balto asins šūnu daudzums (leikopēnija, limfopēnija vai neitropēnija).

Lielākā daļa šo blakusparādību ir vieglā formā un pārejošas. Dažiem pacientiem ir aprakstīts samazināts visu 3 asins šūnu veidu (eritrocītu, trombocītu un balto asins šūnu - pancitopēnija) skaits, kam nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana.

Tā kā lutēcijs (^{177}Lu) dažreiz var ietekmēt asins šūnas, Jūsu ārsts terapijas sākumā un regulāri tās laikā veiks asins analīzes. Ja Jums parādās elpas trūkums, zilumi, asiņošana no deguna, asiņošana no smaganām vai rodas drudzis, konsultējieties ar ārstu.

Ārstējot neiroendokrīnos audzējus, peptīdu receptoru radionuklīdu terapijas laikā radioaktīvi iezīmētos somatostatīnu analogus izvada nieres. Šī iemesla dēļ Jūsu ārsts pirms terapijas un tās laikā veiks asins analīzi, lai pārbaudītu Jūsu nieru darbību.

Ārstēšana ar lutēciju (^{177}Lu) var izraisīt aknu darbības traucējumus. Lai ārstēšanas laikā kontrolētu Jūsu aknu darbību, ārsts Jums veiks asins analīzes.

Lutēcija (^{177}Lu) iezīmētās zāles var ievadīt tieši Jūsu vēnā caur caurulīti, ko sauc par kanili. Ir ziņots par šķidruma noplūdi apkārtējos audos (ekstravazāciju). Pastāstiet ārstam, ja jūtat rokas pietūkumu vai sāpes.

Pēc neiroendokrīno audzēju ārstēšanas ar lutēciju (^{177}Lu) pacientiem var parādīties ar hormonu izdalīšanos no audzēja šūnām saistīti simptomi, ko sauc par karcinoīdu krīzi. Pastāstiet ārstam, ja pēc ārstēšanas Jums ir ģībšanas sajūta, reibonis, pietvīkums vai caureja.

Ārstēšana ar lutēciju (^{177}Lu) strauja audzēja šūnu sabrukuma dēļ var izraisīt tumora līzes sindromu. Nedēļas laikā pēc ārstēšanas tas var izraisīt patoloģiskus asins analīžu rezultātus, neregulāru sirdsdarbību, nieru mazspēju vai krampjus. Lai uzraudzītu, vai Jums nav parādījies šis sindroms, Jūsu ārsts veiks asins analīzes. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir muskuļu krampji, muskuļu vājums, apjukums vai elpas trūkums.

Lūdzu, izlasiet ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmējamo zāļu lietošanas instrukcijā informāciju par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā.

Bērni un pusaudži
Ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles
Pastāstiet radiologam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, jo tās varētu traucēt procedūru.
Nav zināms, vai lutēcija (^{177}Lu) hlorīds varētu mijiedarboties ar citām zālēm, jo specifiski pētījumi nav veikti.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja ir iespēja, ka Jums varētu būt grūtniecība vai ja Jums ir aizkavējušās mēnešreizes, vai ja barojat bērnu ar krūti, pirms pirms *EndolucinBeta* ievadīšanas informējiet radiologu.
Ja šaubāties, ir svarīgi konsultēties ar radiologu, kurš uzraudzīs procedūru.

Ja Jūs esat paciente, kam iespējama grūtniecība
Jums jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi ārstēšanas laikā ar zālēm, kas iezīmētas ar EndolucinBeta, un 7 mēnešus pēc pēdējās devas.

Ja Jūs esat grūtniece
Ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles nedrīkst ievadīt, ja Jūs esat grūtniece.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti
Jums lūgs pārtraukt barošanu ar krūti.
Lūdzu, vaicājiet ārstam radiologam, kad varat atsākt barošanu ar krūti.

Ja Jūs esat vīriešu dzimuma pacients
Jums jālieto efektīvi pretapaugļošanās līdzekļi ārstēšanas laikā ar zālēm, kas iezīmētas ar EndolucinBeta, un 4 mēnešus pēc pēdējās devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Kombinācijā ar *EndolucinBeta* lietotās zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju.

3. Kā lietot zāles, kas radioaktīvi iezīmētas ar EndolucinBeta

Ir stingri noteikumi par radiofarmaceitisko līdzekļu lietošanu, rīkošanos ar tiem un likvidēšanu. Ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles tiks lietotas tikai īpašās, kontrolētās telpās. Ar šīm zālēm rīkosies un Jums tās ievadīs tikai kvalificēti cilvēki, kuri ir apmācīti tās droši lietot. Šie cilvēki pievērsīs īpašu uzmanību šo zāļu drošai lietošanai un informēs par savām darbībām.

Radiologs, kurš uzrauga procedūru, noteiks Jūsu gadījumā nepieciešamo ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmēto zāļu daudzumu. Tas būs vismazākais daudzums, kas nepieciešams atbilstoša rezultāta sasniegšanai, atkarīgs no vienlaikus ievadītajām zālēm ar *EndolucinBeta* un to paredzētās lietošanas.

Ar EndolucinBeta radioaktīvi iezīmēto zāļu ievadīšana un procedūras veikšana *EndolucinBeta* jālieto tikai kombinācijā ar citām zālēm (nesējzālēm), kas ir specifiski izveidotas un reģistrētas kombinēšanai ar lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu. Preparāta ievadīšana ir atkarīga no nesējzāļu veida. Lūdzu, izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju.

Procedūras ilgums
Radiologs informēs Jūs par procedūras parasto ilgumu.

Pēc tam, kad ir ievadītas ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles
Radiologs informēs, ja Jums būs nepieciešama īpaša piesardzība pēc tam, kad būs ievadītas ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles. Neskaidrību gadījumā vaicājiet radiologam.

Ja ir ievadīts vairāk ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmēto zāļu nekā noteikts
Tā kā ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētām zālēm rīkojas radiologs stingri kontrolētos apstākļos, pastāv tikai ļoti maza pārdozēšanas iespējamība. Tomēr pārdozēšanas vai nejaušas neiezīmēta preparāta intravenozas ievadīšanas gadījumā Jūs saņemsiet atbilstošu ārstēšanu, kas izvadīs radionuklīdu no organisma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par zāļu lietošanu, kas radioaktīvi iezīmētas ar *EndolucinBeta*, jautājiet radiologam, kurš uzrauga procedūru.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par pārejošu sausumu mutē pacientiem ar prostatas vēzi, kuru ārstēšanai ir lietots lutēcijs (^{177}Lu).

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- asins šūnu (trombocītu, sarkano vai balto asins šūnu) daudzuma samazināšanās;
- slikta dūša;
- vemšana.

Blakusparādības, par ko ziņojuši pacienti, kuriem ārstēti neiroendokrīni audzēji

Ļoti bieži (iespējamas vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- viegla, pārejoša matu izkrišana;

Bieži (iespējamas līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- kaulu smadzeņu vēzis (mielodisplastiskais sindroms);
- samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija)

Retāk (iespējamas līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- kaulu smadzeņu vēzis (akūta mieloleikoze);

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):
- karcinoīdu krīze;
- tumora līzes sindroms (straujš audzēja šūnu sabrukums).
- samazināts sarkano asins šūnu, trombocītu un balto asins šūnu skaits (pancitopēnija)
- sausa mute

Par kaulu smadzeņu vēzi (mielodisplastisko sindromu un akūtu mieloleikozi) ziņots pacientiem vairākus gadus pēc neiroendokrīno audzēju ārstēšanas ar lutēciju (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju neiroendokrīno audzēju gadījumos.

Pēc tam, kad ir ievadītas ar *EndolucinBeta* radioaktīvi iezīmētās zāles, tās atbrīvos noteiktu daudzumu jonizējošās radiācijas (radioaktivitāti), kas var radīt zināmu vēža un iedzimtu defektu attīstības risku. Visos gadījumos riskam, ko rada radiācija, vajadzētu būt mazākam nekā tam, ko rada pati slimība.

Sīkāku informāciju skatīt konkrēto radioaktīvi iezīmējamo zāļu lietošanas instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EndolucinBeta?

Jums nebūs jāuzglabā šis preparāts. Šis preparāts tiek uzglabāts atbilstošās telpās, un par to ir atbildīgs speciālists. Radiofarmaceitisku līdzekļu uzglabāšanai jāatbilst vietējiem noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

Turpmāk norādītā informācija ir paredzēta tikai speciālistam.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot *EndolucinBeta* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „DERĪGS LĪDZ”. *EndolucinBeta* tiks uzglabātas oriģinālajā iepakojumā, kas nodrošina aizsardzību pret radiāciju.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *EndolucinBeta* satur

- Aktīvā viela ir lutēcija (^{177}Lu) hlorīds.
  Aktivitātes references laikā (*ART*) viens ml šķīduma satur 40 GBq lutēcija (^{177}Lu) hlorīda, kas atbilst 10 mikrogramiem lutēcija (^{177}Lu) (hlorīda veidā).
  (GBq: gigabekerels ir radioaktivitātes mērvienība).
- Otra sastāvdaļa ir sālsskābe (atšķaidīta).

***EndolucinBeta* ārējais izskats un iepakojums**

EndolucinBeta ir radiofarmaceitisks prekursors, šķīdums. Dzidrs un bezkrāsains šķīdums, kas iepakots bezkrāsainā I klases stikla 2 ml vai 10 ml flakonā attiecīgi ar ar V-veida un plakanu dibenu, ar brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu.
Katrā iepakojumā ir 1 flakons, kas ievietots svina aizsargkonteinerā un iepakots metāla traukā un kartona kārbiņā.

Katrs flakons satur tilpumu no 0,075 līdz 3,75 ml šķīduma (kas aktivitātes references laikā atbilst aktivitātei diapazonā no 3 līdz 150 GBq). Šis tilpums ir atkarīgs no nepieciešamā ar *EndolucinBeta* kombinējamo zāļu daudzuma, ko ievadīs radiologs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching/Munich
Vācija
info@itm-radiopharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {**MM/GGGG**}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
https://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

EndolucinBeta pilns zāļu apraksts (ZA) iepakojumam ir pievienots kā atsevišķs dokuments, un tā nolūks ir sniegt veselības aprūpes speciālistiem zinātnisku un praktisku informāciju par šī preparāta ievadīšanu un lietošanu.

Lūdzu skatīt šo zāļu aprakstu.