

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 51,8 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride op het activiteitreferentietijdstip (ART), overeenkomend met maximaal 12,6 microgram lutetium (^{177}Lu) (als chloride).

Het ART is gedefinieerd als het einde van de productie. De minimale specifieke activiteit is 3.000 GBq/mg lutetium (^{177}Lu) op het ART.

Elke injectieflacon van 5 ml bevat een volume variërend van 0,1 ml tot 4 ml, overeenkomend met een activiteit variërend van 5,2 tot 207,2 GBq op het ART.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat een volume variërend van 0,1 ml tot 8 ml, overeenkomend met een activiteit variërend van 5,2 tot 414,4 GBq op het ART.

De activiteit op de datum en het tijdstip van bestelling door de klant, aangeven als KAL (kalibratie), wordt bepaald door de verstreken tijd vanaf het ART en de halfwaardetijd van lutetium (^{177}Lu).

Lutetium (^{177}Lu) heeft een halfwaardetijd van 6,7 dagen. Dragervrij ('non carrier added', n.c.a.) lutetium (^{177}Lu) wordt geproduceerd door neutronenbestraling van verrijkt ytterbium (^{176}Yb). Lutetium (^{177}Lu) vervalst door β^- -emissie tot stabiel hafnium (^{177}Hf), waarbij de meest voorkomende β^- -straling (79,3%) een maximale energie van 497 keV heeft. Ook wordt lage gamma-energie uitgezonden, bijvoorbeeld bij 113 keV (6,2%) en 208 keV (11%).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radiofarmaceutische precursor, oplossing.

Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev is een radiofarmaceutische precursor en is niet bedoeld voor rechtstreeks gebruik bij patiënten. Dit middel mag uitsluitend worden gebruikt voor het radioactief labelen van dragermoleculen die specifiek voor radioactief labelen met lutetium (^{177}Lu)-chloride zijn ontwikkeld en goedgekeurd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lutetium (^{177}Lu)chloride -Billev mag uitsluitend worden gebruikt door specialisten die ervaring hebben met in-vitroradiolabeling.

Dosering

De hoeveelheid Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev die voor radioactief labelen nodig is en de hoeveelheid met lutetium (^{177}Lu) gelabeld geneesmiddel die vervolgens wordt toegediend, hangen af van het radioactief te labelen geneesmiddel en het beoogde gebruik. Zie de samenvatting van de

productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

Lees de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel voor meer informatie over het pediatrisch gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen.

Wijze van toediening

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev is bedoeld voor de in-vitroradiolabeling van geneesmiddelen, die vervolgens via de goedgekeurde weg worden toegediend.

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend.

Voor instructies voor de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.6).

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel voor informatie over contra-indicaties voor specifieke met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen bereid door radioactieve labeling met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de baten-risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd zijn ten opzichte van het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het vereiste therapeutische effect te verkrijgen.

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend, maar moet worden gebruikt voor het radioactief labelen van dragermoleculen, zoals monoklonale antilichamen, peptiden, vitaminen of andere substraten.

Nierfunctiestoornis en hematologische stoornissen

De baten-risicoverhouding dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Het wordt aanbevolen om voor specifieke organen die mogelijk niet het doelorgaan van de therapie zijn, afzonderlijk stralingsdosimetrie uit te voeren.

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie

Myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) zijn waargenomen na behandeling met lutetium (^{177}Lu)-peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het overwegen van de baten-risicoverhouding, vooral bij patiënten met mogelijke risicofactoren zoals eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (zoals alkylerende middelen).

Myelosuppressie

Tijdens radioligandtherapie met lutetium (^{177}Lu) kunnen anemie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie en minder vaak neutropenie optreden. De meeste voorvallen zijn licht en van voorbijgaande aard, maar in sommige gevallen zijn bij patiënten bloed- en trombocytentransfusies nodig geweest. Bij sommige patiënten kan meer dan één cellijn worden getroffen en is melding gemaakt van pancytopenie die stopzetting van de behandeling noodzakelijk maakte. Een bloedbeeld

dient bij aanvang te worden bepaald en tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd, in overeenstemming met klinische richtlijnen.

Bestraling van de nieren

Radioactief gelabelde somatostatineanaloga worden via de nieren uitgescheiden. Er is bestralingsnefropathie gemeld na peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren bij gebruik van andere radio-isotopen. De nierfunctie dient bij aanvang en tijdens de behandeling te worden beoordeeld en er dient bescherming van de nieren te worden overwogen, in overeenstemming met klinische richtlijnen.

Hepatotoxiciteit

Er zijn gevallen van hepatotoxiciteit gemeld in de postmarketingfase en in de literatuur bij patiënten met levermetastasen die werden behandeld met lutetium (^{177}Lu)-peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren. De leverfunctie dient tijdens de behandeling regelmatig te worden gemonitord. Dosisverlaging kan nodig zijn bij getroffen patiënten.

‘Hormone release’-syndromen

Er zijn meldingen geweest van carcinoïdcrisis en andere syndromen die gepaard gaan met het vrijkomen van hormonen uit functionele neuro-endocriene tumoren na lutetium (^{177}Lu)-peptidereceptor-radionuclidetherapie, wat verband kan houden met bestraling van tumorcellen. Gemelde symptomen zijn onder andere blozen en diarree gepaard gaand met hypotensie. Observatie van patiënten door ziekenhuisopname gedurende de nacht dient in sommige gevallen te worden overwogen (bijv. patiënten met een slechte farmacologische controle van symptomen). In geval van hormonale crises kunnen behandelingen onder andere bestaan uit: intraveneuze hoge doses somatostatineanalogen, intraveneus vocht, corticosteroïden en correctie van verstoringen van de elektrolytenbalans bij patiënten met diarree en/of braken.

Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom is gemeld na radioligandtherapie met lutetium (^{177}Lu). Patiënten met een voorgeschiedenis met nierfunctiestoornis en een hoge tumorlast kunnen een verhoogd risico hebben en dienen met extra voorzichtigheid te worden behandeld. De nierfunctie en de elektrolytenbalans dienen bij baseline en tijdens de behandeling te worden beoordeeld.

Extravasatie

Er zijn meldingen van extravasatie van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde liganden in de postmarketingsetting. In geval van extravasatie moet de infusie van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moeten de specialist voor nucleaire geneeskunde en de radiofarmaceut onmiddellijk worden geïnformeerd. Behandeling moet in overeenstemming zijn met de lokale protocollen.

Bescherming tegen straling

Uit puntbronbenaderingen blijkt dat het gemiddelde dosistempo waaraan een persoon wordt blootgesteld op 1 meter afstand van het lichaamscentrum van de patiënt met een abdominale radius van 15 cm 20 uur na toediening van een dosis van met 7,3 GBq Lutetium (^{177}Lu)chloride -Billev gelabeld radioactief geneesmiddel (resterende radioactiviteit 1,5 GBq), 3,5 $\mu\text{Sv/uur}$ is. Verdubbeling van de afstand tot de patiënt naar 2 meter verlaagt het dosistempo met een factor 4 naar 0,9 $\mu\text{Sv/uur}$. Dezelfde dosis bij een patiënt met een abdominale radius van 25 cm resulteert in een dosistempo op 1 meter afstand van 2,6 $\mu\text{Sv/uur}$. De algemeen aanvaardbare drempelwaarde voor ontslag uit het ziekenhuis van de behandelde patiënt is 20 $\mu\text{Sv/uur}$. In de meeste landen geldt voor ziekenhuismedewerkers dezelfde blootstellingslimiet van 1 mSv/jaar als voor het algemene publiek. Wanneer het dosistempo van 3,5 $\mu\text{Sv/uur}$ als een gemiddelde wordt aangehouden, zouden ziekenhuismedewerkers zonder dat ze stralingsbescherming dragen ongeveer 300 uur/jaar kunnen

werken in de nabijheid van patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die met Lutetium (^{177}Lu)chloride -Billev radioactief gelabeld zijn. Natuurlijk wordt verwacht dat medewerkers op een afdeling nucleaire geneeskunde standaard stralingsbescherming dragen. Elke andere persoon in de nabijheid van de behandelde patiënt dient te worden geïnformeerd over mogelijkheden om zijn/haar blootstelling aan door de patiënt geëmitteerde straling te verlagen.

Speciale waarschuwingen

Lees ook de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel voor informatie over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen.

In rubriek 6.6. worden verdere voorzorgsmaatregelen voor familieleden, verzorgers en ziekenhuispersoneel beschreven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties van lutetium (^{177}Lu)-chloride met andere geneesmiddelen uitgevoerd.

Lees de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel voor informatie over interacties waarmee het gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen gepaard gaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer toediening van radioactieve geneesmiddelen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd wordt overwogen, is het belangrijk om vast te stellen of de vrouw zwanger is. Van iedere vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat zij zwanger is, totdat het tegendeel is aangetoond. Als er twijfels zijn over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als zij een onregelmatige cyclus heeft, enz.) dienen alternatieve technieken zonder ioniserende straling (als die er zijn) aan de patiënt te worden aangeboden. Voordat met ^{177}Lu gelabelde geneesmiddelen worden gebruikt, dient zwangerschap middels een adequate/gevalideerde test te zijn uitgesloten.

Zwangerschap

Vanwege het risico van ioniserende straling voor de foetus (zie rubriek 4.3) is het gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen gecontra-indiceerd tijdens vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten.

Borstvoeding

Alvorens radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient overwogen te worden of de toediening van radionuclide kan worden uitgesteld totdat de moeder is gestopt met het geven van borstvoeding. Ook dient overwogen te worden wat het meest geschikte radioactieve middel is, waarbij rekening moet worden gehouden met de uitscheiding van radioactiviteit in de moedermelk. Als toediening noodzakelijk wordt geacht, dient de borstvoeding onderbroken te worden en de afgekolfde voeding te worden weggegooid.

Vruchtbaarheid

De effecten van lutetium (^{177}Lu)-chloride op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet bij dieren onderzocht. Lage blootstellingen konden worden aangetoond voor mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen. Het kan niet worden uitgesloten dat met ^{177}Lu gelabelde middelen

reproductietoxiciteit tot gevolg hebben, inclusief spermatogenetische schade aan de testes bij mannen of genetische schade in de testes bij mannen of de ovaria bij vrouwen.

Meer informatie over het gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen met betrekking tot vruchtbaarheid staat vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van het radioactief te labelen geneesmiddel.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen na behandeling met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen worden beschreven in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het geneesmiddel dat radioactief wordt gelabeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen na toediening van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die door radioactief labelen met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev zijn bereid, hangen af van het specifieke geneesmiddel dat wordt gebruikt. Dergelijke informatie wordt gegeven in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel.

Blootstelling aan ioniserende straling is gecorreleerd met de inductie van kanker en de mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. De stralingsdosis als gevolg van therapeutische blootstelling kan tot een hogere incidentie van kanker en mutaties leiden. In alle gevallen is het noodzakelijk om te waarborgen dat de risico's van de straling kleiner zijn dan die van de ziekte zelf.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

Bijwerkingen worden gerangschikt in groepen volgens de frequentieconventies van MedDRA: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen

MedDRA-systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Refractaire cytopenie met dysplasie in verschillende cellijnen (myelodysplastisch syndroom) (zie rubriek 4.4)	Acute myeloïde leukemie (zie rubriek 4.4)	
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen	Anemie Trombocytopenie Leukopenie Lymfopenie	Neutropenie		Pancytopenie
Endocriene aandoeningen				Carcinoïdcrisis

Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Tumorlyssyndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea Braken			Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Droge mond

Droge mond is gemeld bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die behandeld werden met op PSMA gerichte, met lutetium (^{177}Lu) gelabelde radioliganden. Deze bijwerking was van voorbijgaande aard.

Alopecia

Alopecia, beschreven als licht en tijdelijk, is waargenomen bij patiënten die lutetium (^{177}Lu)-peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

De aanwezigheid van vrij lutetium (^{177}Lu)-chloride in het lichaam na onbedoelde toediening van Lutetium (^{177}Lu)-chloride Billev zal leiden tot een toename van beenmergtoxiciteit en beschadiging van hemopoëtische stamcellen. In geval van onbedoelde toediening van Lutetium (^{177}Lu)-chloride Billev moet de radiotoxiciteit voor de patiënt dan ook worden verlaagd door onmiddellijke (d.w.z. binnen 1 uur) toediening van preparaten die chelatoren zoals Ca-DTPA of Ca-EDTA bevatten, teneinde de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam te versnellen.

De volgende preparaten moeten beschikbaar zijn in medische instellingen waar Lutetium (^{177}Lu)-chloride Billev wordt gebruikt voor het labelen van dragermoleculen voor therapeutische doeleinden:

- Ca-DTPA (trinatriumcalciumdiëthyleentriaminepenta-acetaat); of
- Ca-EDTA (calciumdinatriumethyleendiaminetetra-acetaat).

Deze chelaatvormers dragen bij aan de eliminatie van lutetium (^{177}Lu)-radiotoxiciteit door uitwisseling tussen het calciumion in het complex en het lutetium (^{177}Lu)-ion. Doordat chelaatvormende liganden (DTPA, EDTA) wateroplosbare complexen kunnen vormen, worden de complexen en gebonden lutetium (^{177}Lu) snel door de nieren geëlimineerd.

Er dient één gram van het chelerende middel te worden toegediend via een langzame intraveneuze injectie gedurende 3–4 minuten of via een infusie (1 g in 100–250 ml glucose, of natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %), oplossing voor injectie).

De chelerende werkzaamheid is direct of binnen 1 uur na de blootstelling het grootst, als het radionuclide in weefselvloeistoffen en plasma circuleert of daarvoor beschikbaar is. Een interval van > 1 uur na blootstelling sluit de toediening en effectieve werking van een chelator met een lagere efficiëntie echter niet uit. De intraveneuze toediening mag niet langer dan 2 uur duren.

In elk geval moeten de bloedparameters van de patiënt in de gaten worden gehouden en moeten bij tekenen van radiotoxiciteit onmiddellijk de juiste maatregelen worden genomen.

De toxiciteit van vrij lutetium (^{177}Lu) dat tijdens de behandeling *in vivo* vanuit het gelabelde biomolecuul in het lichaam vrijkomt, kan mogelijk worden verminderd door na de behandeling chelerende middelen toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige therapeutische radioactieve geneesmiddelen, ATC-code: V10X

De farmacodynamische eigenschappen van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die voorafgaand aan toediening worden bereid door radioactief labelen met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel. Zie de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

Lutetium (^{177}Lu) vervalt door emissie van β -deeltjes met een matige maximale energie (0,498 MeV) met een maximale weefselpenetratie van ongeveer 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) emitteert ook laagenergetische γ -straling die scintigrafie en onderzoeken naar biodistributie en dosimetrie mogelijk maakt met dezelfde met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev in alle subgroepen van pediatrische patiënten omdat het specifieke geneesmiddel geen aanzienlijk therapeutisch voordeel heeft ten opzichte van bestaande behandelingen voor pediatrische patiënten. Deze verplichting vervalt echter niet voor therapeutisch gebruik van het geneesmiddel nadat het aan een dragermolecuul is gekoppeld (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die voorafgaand aan toediening worden bereid door radioactief labelen met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel.

Distributie na onbedoelde intraveneuze toediening van lutetium (^{177}Lu)-chloride

Gegevens van experimenten met muizen, ratten en konijnen geven aan dat meer dan de helft van het lutetium (^{177}Lu) dat in de grote bloedsomloop terecht komt in het skelet wordt afgezet, waarbij slechts kleine hoeveelheden naar de lever en de nieren gaan. Lutetium (^{177}Lu) heeft een biologische halfwaardetijd van 10 tot 40 dagen in het zachte weefsel van muizen en ratten, maar heeft een zeer lange biologische halfwaardetijd in het skelet. Deze lange halfwaardetijden in het skelet zijn echter niet relevant voor lutetium (^{177}Lu)-chloride n.c.a., aangezien het volledig vervalt met een halfwaardetijd van 6,7 dagen na toediening, zodat accumulatie in de tijd wordt voorkomen. Na intraveneuze injectie van lutetium (^{177}Lu)-chloride wordt lutetium (^{177}Lu) hoofdzakelijk maar langzaam uitgescheiden in de urine. Er wordt ook enige fecale eliminatie waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxicologische eigenschappen van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die voorafgaand

aan toediening worden bereid door radioactief labelen met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel.

De toxiciteit van niet-radioactief lutetiumchloride is onderzocht bij verschillende zoogdiersoorten en met gebruikmaking van verschillende toedieningswegen. De intraperitoneale LD50 bij muizen bleek ongeveer 315 mg/kg te bedragen. Bij katten werden tot een cumulatieve intraveneuze dosis van 10 mg/kg geen farmacologische effecten waargenomen op de ademhaling en cardiovasculaire functie. Een hoge dosis van 10 GBq van lutetium (^{177}Lu)-chloride bevat 2,4 µg lutetium, overeenkomend met een dosis bij de mens van 0,034 µg/kg. Deze dosis is circa zeven keer lager dan de intraperitoneale LD50 bij muizen en meer dan vijf keer lager dan de NOEL waargenomen bij katten. Daarom kan toxiciteit door het metaalion lutetium van met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur, verdund

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Radioactief labelen van geneesmiddelen, zoals monoklonale antilichamen, peptiden, vitaminen of andere substraten, met lutetium (^{177}Lu)-chloride is zeer gevoelig voor verontreinigingen met metaalsporen.

Het is van belang alle glaswerk, injectienaalden, enz. die voor de bereiding van het radioactief gelabelde geneesmiddel worden gebruikt, grondig te reinigen om deze vrij te maken van dergelijke verontreinigingen met spoormetalen. Om verontreinigingen door metaalsporen zoveel mogelijk te beperken, dienen uitsluitend spuitnaalden met bewezen resistentie voor verdund zuur te worden gebruikt (bijv. niet-metalen spuitnaalden).

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan de radioactief te labelen geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Maximaal 11 dagen vanaf de productiedatum.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van optrekken uit of inbrengen in de injectieflacon het risico van microbiële besmetting uitsluit. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om onnodige blootstelling aan straling te voorkomen.

Radioactieve geneesmiddelen dienen te worden bewaard in overeenstemming met de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere, type I-glazen injectieflacon van 5 ml of 10 ml met respectievelijk ofwel een conische of vlakke bodem, met een chloorbutylrubber stop, die is gecoat met Teflon, en afgesloten met een

aluminium dop.

De injectieflacons worden ter afscherming in een loden houder geplaatst en verpakt in een piepschuimen doos en een kartonnen buitenverpakking.

Verpakkingsgrootten:

5ml-injectieflacon: 1, 2 of 3 injectieflacons

10ml-injectieflacon: 1, 2 of 3 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev is niet bedoeld voor rechtstreeks gebruik bij patiënten.

Algemene waarschuwing

Radioactieve geneesmiddelen mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. Het in ontvangst nemen, bewaren, gebruiken, vervoer en afvoeren van deze middelen is onderworpen aan de voorschriften en/of desbetreffende vergunningen van de bevoegde officiële instantie.

Radioactieve geneesmiddelen moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies voor de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Deze container mag niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van dit geneesmiddel beschadigd raakt.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van het personeel tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Het dosistempo aan het oppervlak en de geaccumuleerde dosis hangen af van veel factoren. Metingen op de locatie en tijdens het werk zijn van essentieel belang en dienen plaats te vinden om de totale stralingsdosis die het personeel oploopt nauwkeuriger en instructief te bepalen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt geadviseerd om de tijd te beperken waarin ze in nauw contact zijn met patiënten bij wie met lutetium (^{177}Lu) gelabelde radioactieve geneesmiddelen zijn geïnjecteerd. Aanbevolen wordt om televisiebewakingssystemen te gebruiken om de patiënten te bewaken. Gezien de lange halfwaardetijd van lutetium (^{177}Lu) wordt ten zeerste aangeraden inwendige besmetting te voorkomen. Om deze reden is het verplicht om beschermende handschoenen van hoogwaardige kwaliteit (latex/nitriël) te gebruiken bij elk rechtstreeks contact met het radioactieve geneesmiddel (injectieflacon/injectiespuit) en met de patiënt. Er gelden geen speciale adviezen om de blootstelling aan straling bij herhaalde blootstelling te beperken, behoudens de strikte inachtneming van bovengenoemde adviezen.

De toediening van radioactieve geneesmiddelen brengt voor andere personen risico's van uitwendige straling of contaminatie door gemorste urine, braaksel, enz. met zich mee. Er dienen beschermende voorzorgsmaatregelen tegen straling te worden getroffen conform de nationale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Denemarken

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

De stralingsdosis die diverse organen krijgen na intraveneuze toediening van een met lutetium (^{177}Lu) gelabeld geneesmiddel, zal afhangen van het specifieke molecuul dat radioactief wordt gelabeld.

Informatie over de stralingsdosimetrie van elk afzonderlijk geneesmiddel na toediening van het radioactief gelabelde preparaat is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

Met behulp van onderstaande dosimetrietabellen kan de bijdrage van niet-geconjugerd lutetium (^{177}Lu) aan de stralingsdosis worden beoordeeld na de toediening van een met lutetium (^{177}Lu) gelabeld geneesmiddel of als gevolg van een onbedoelde intraveneuze injectie van Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev.

Dosisberekeningen (geabsorbeerde genormaliseerde doses voor doelorganen [mGy/MBq] en effectieve genormaliseerde doses [mSv/MBq]) werden uitgevoerd met de Olinda/EXM 2-dosiscalculator met behulp van de gemiddelde $\hat{A}$ -waarde (gemiddelde tussen de $\hat{A}$ -waarden verkregen uit elk meegenomen dierenonderzoek) voor elk bronorgaan na toediening van 1.000 MBq. Orgaandoses worden hieronder vermeld voor een model voor volwassen mannen en vrouwen, evenals voor modellen voor 15-jarige, 10-jarige, 5-jarige, 1-jarige en pasgeboren jongens en meisjes, in overeenstemming met ICRP 89 (International Commission on Radiological Protection). Uit de resultaten blijkt dat osteogene cellen, lever, nieren, rood beenmerg en milt de belangrijkste doelorganen zijn voor de biologische verdeling van lutetium (^{177}Lu)-chloride.

Tabel 2. Geschatte door het orgaan geabsorbeerde genormaliseerde doses [mGy/MBq] en genormaliseerde effectieve doses [mSv/MBq] van $^{177}\text{LuCl}_3$ in modellen voor mannen/jongens zoals berekend met de Olinda/EXM 2-dosiscalculator

Doelorgaan	Volwassene	15-jarige	10-jarige	5-jarige	1-jarige	Pasgeborene
Bijnieren	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Hersenen	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Slokdarm	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Ogen	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Galblaaswand	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Colon, links	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Dunne darm	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Maagwand	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Colon, rechts	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Rectum	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Hartwand	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Nieren	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Lever	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Longen	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Alvleesklier	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Prostaat	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Speekselklieren	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Rood beenmerg	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene cellen	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milt	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Testes	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Thymus	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Schildklier	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Urineblaaswand	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Hele lichaam	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Effectieve dosis [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tabel 3. Geschatte door het orgaan geabsorbeerde genormaliseerde doses [mGy/MBq] en genormaliseerde effectieve doses [mSv/MBq] van $^{177}\text{LuCl}_3$ in modellen voor vrouwen/meisjes zoals berekend met de Olinda/EXM 2-dosiscalculator

Doelorgaan	Volwassene	15-jarige	10-jarige	5-jarige	1-jarige	Pasgeborene
Bijnieren	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Hersenen	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Borsten	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Slokdarm	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Ogen	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Galblaaswand	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Colon, links	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Dunne darm	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Maagwand	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Colon, rechts	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Rectum	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Hartwand	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Nieren	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Lever	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Longen	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Ovaria	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Alvleesklier	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Speekselklieren	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02

Doelorgaan	Volwassene	15-jarige	10-jarige	5-jarige	1-jarige	Pasgeborene
Rood beenmerg	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Osteogene cellen	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Milt	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Thymus	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Schildklier	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Urineblaaswand	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Uterus	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Hele lichaam	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Effectieve dosis [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Vóór gebruik dienen verpakking en radioactiviteit te worden gecontroleerd. De activiteit kan met een ionisatiekamer worden gemeten.

Lutetium (^{177}Lu) is een bèta(-)/gammastraler. De meting van de activiteit met een ionisatiekamer is erg gevoelig voor geometrische factoren en dient bijgevolg uitsluitend te worden uitgevoerd onder deugdelijk gevalideerde geometrische voorwaarden.

De gebruikelijke voorzorgsmaatregelen met betrekking tot steriliteit en radioactiviteit moeten in acht worden genomen.

Het product moet onder aseptische omstandigheden worden opgetrokken. De injectieflacons mogen vóór desinfectie van de stop niet worden geopend, de oplossing moet via de stop uit de injectieflacon worden opgetrokken met een spuit voor een eenmalige dosis die is voorzien van geschikte beschermende afscherming en met een steriele wegwerpnald of met behulp van een goedgekeurd geautomatiseerd applicatiesysteem.

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de integriteit van de injectieflacon is geschonden.

De chelaatvormer en andere reagentia dienen aan de injectieflacon met lutetium (^{177}Lu)-chloride te worden toegevoegd. Vrij lutetium (^{177}Lu) wordt opgenomen en accumuleert in de botten. Dit kan mogelijk leiden tot osteosarcomen. Het wordt aanbevolen een bindmiddel zoals DTPA toe te voegen voorafgaand aan de intraveneuze toediening van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde conjugaten om een complex met eventueel aanwezig vrij lutetium (^{177}Lu) te vormen, waardoor lutetium (^{177}Lu) snel wordt geklaard.

Er moet worden gezorgd voor adequate kwaliteitscontrole van de radiochemische zuiverheid van gebruiksklare radioactieve geneesmiddelen bereikt na radioactief labelen met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev. Er moeten grenswaarden voor radiochemische onzuiverheden worden ingesteld waarbij rekening wordt gehouden met het radiotoxicologische potentieel van lutetium (^{177}Lu). Vrij niet-gebonden lutetium (^{177}Lu) moet daarom tot een minimum worden beperkt.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Oostenrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP- aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing
lutetium (¹⁷⁷Lu)-chloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing bevat op het activiteitreferentietijdstip (ART) 51,8 GBq lutetium (¹⁷⁷Lu)-chloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zoutzuur, verdund

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Radiofarmaceutische precursor, oplossing.

1 injectieflacon
2 injectieflacons
3 injectieflacons

Vol.: ... ml	Vol.: ... ml	Vol.: ... ml
Activiteit op KAL: ... GBq/injectieflacon	Activiteit op KAL: ... GBq/injectieflacon	Activiteit op KAL: ... GBq/injectieflacon

KAL: {DD/MM/JJJJ hh:00 CET}

Specifieke activiteit op het ART: ... GBq/mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor in-vitroradiolabeling.

NIET BESTEMD VOOR RECHTSTREEKSE TOEDIENING AAN PATIËNTEN.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD/MM/JJJJ hh:00 CET}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om onnodige blootstelling aan straling te voorkomen.

Bewaren overeenkomstig lokale voorschriften voor radioactieve stoffen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

LODEN HOUDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing
lutetium (^{177}Lu)-chloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing bevat op het activiteitreferentietijdstip (ART) 51,8 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zoutzuur, verdund

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Radiofarmaceutische precursor, oplossing.

1 injectieflacon

Vol.: ... ml

Activiteit op KAL: ... GBq/injectieflacon

KAL: {DD/MM/JJJJ hh:00 CET}

Specifieke activiteit op het ART: ... GBq/mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor in-vitroradiolabeling.

NIET BESTEMD VOOR RECHTSTREEKSE TOEDIENING AAN PATIËNTEN.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {DD/MM/JJJJ hh:00 CET}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om onnodige blootstelling aan straling te voorkomen.

Bewaren overeenkomstig lokale voorschriften voor radioactieve stoffen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Denemarken

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

Niet van toepassing.

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

INJECTIEFLACON (5 ml, 10 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billeev 51,8 GBq/ml
lutetium (^{177}Lu)-chloride

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {DD/MM/JJJJ hh:00 CET}

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

VOLUME:... ml
ACTIVITEIT OP KAL: ... GBq/injectieflacon
KAL: {DD/MM/JJJJ hh:00 CET}

6. OVERIGE



Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Seibersdorf Labor GmbH

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev, 51,8 GBq/ml, radiofarmaceutische precursor, oplossing lutetium (¹⁷⁷Lu)-chloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel in combinatie met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev krijgt toegediend, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw stralingsarts die toeziet op de procedure.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw stralingsarts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride -Billev en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride -Billev niet worden gebruikt of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt het met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride -Billev radioactief gelabelde middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride -Billev en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev is een middel dat een radiofarmaceutische precursor (voorloperstof) wordt genoemd. Het bevat de werkzame stof lutetium (¹⁷⁷Lu)-chloride die bèta-min (β^-)-straling afgeeft.

Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev is niet bedoeld om op zichzelf te worden gebruikt. Voordat het wordt gebruikt, moet het worden gecombineerd met andere geneesmiddelen (dragergeneesmiddelen genoemd) die speciaal zijn ontwikkeld voor gebruik met lutetium (¹⁷⁷Lu)-chloride. Deze procedure wordt radioactief labelen genoemd.

Deze dragergeneesmiddelen kunnen stoffen zijn die zijn ontworpen om een bepaald celtype in het lichaam te herkennen. Het dragergeneesmiddel wordt aan de patiënt gegeven volgens de instructies in de productinformatie van dat geneesmiddel. Vervolgens brengt het de straling naar de plaats waar het nodig is in het lichaam, om een ziekte te behandelen of om beelden op een scherm te verkrijgen waarmee een ziekte wordt vastgesteld.

Het gebruik van een geneesmiddel dat radioactief is gelabeld met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev houdt in dat u aan radioactiviteit wordt blootgesteld. Uw arts en de stralingsarts zijn van mening dat het klinische voordeel van het gebruik van Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev groter is dan het risico van de straling.

Zie voor meer informatie de bijsluiter van het geneesmiddel dat radioactief wordt gelabeld met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev.

2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- U bent zwanger of denkt zwanger te zijn.

Raadpleeg de bijsluiter van het geneesmiddel dat met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev radioactief

wordt gelabeld voor aanvullende informatie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev mag niet rechtstreeks aan patiënten worden toegediend.

Wees extra voorzichtig met het middel dat radioactief gelabeld is met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev:

- als u een nierfunctiestoornis of een beenmergziekte heeft.

Behandeling met lutetium (^{177}Lu) kan leiden tot de volgende bijwerkingen:

- te weinig rode bloedcellen in het bloed (bloedarmoede),
- tekort aan bloedplaatjes (trombocytopenie), die belangrijk zijn voor de bloedstolling,
- tekort aan witte bloedlichaampjes (leukopenie, lymfopenie of neutropenie), die belangrijk zijn voor de bescherming van het lichaam tegen infecties.

De meeste van deze bijwerkingen zijn licht en tijdelijk. Een tekort aan alle 3 soorten bloedcellen (rode bloedcellen, bloedplaatjes en witte bloedcellen – pancytopenie) is gemeld bij sommige patiënten. Bij patiënten met pancytopenie moet de behandeling worden gestopt.

Aangezien lutetium (^{177}Lu) soms uw bloedcellen kan treffen, zal uw arts bloedonderzoek doen als u met de behandeling start, en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van kortademigheid, blauwe plekken, neusbloedingen of bloedend tandvlees, of als u koorts krijgt.

Bij gebruik van dit geneesmiddel voor het radioactief labelen van dragergeneesmiddelen die somatostatineanaloga worden genoemd, voor de behandeling van kankersoorten die neuro-endocriene tumoren worden genoemd, wordt het radioactief gelabelde dragergeneesmiddel via de nieren uitgescheiden. Uw arts zal daarom bij de start van de behandeling en tijdens de behandeling een bloedonderzoek doen om de werking van uw nieren te meten.

Behandeling met lutetium (^{177}Lu) kan invloed hebben op de werking van uw lever. Uw arts zal tijdens de behandeling bloedonderzoek laten doen om de werking van uw lever te controleren.

Geneesmiddelen die radioactief zijn gelabeld met lutetium (^{177}Lu), kunnen rechtstreeks in een ader worden toegediend via een buisje dat we een canule noemen. Er zijn meldingen gedaan van weglekken van de vloeistof in het omliggende weefsel (extravasatie). Vertel het uw arts als u een zwelling of pijn in uw arm krijgt.

Nadat neuro-endocriene tumoren zijn behandeld met lutetium (^{177}Lu), kunt u verschijnselen krijgen die verband houden met het vrijkomen van hormonen uit de tumorcellen. Dit wordt een carcinoïd crisis genoemd. Vertel het uw arts als u na uw behandeling het gevoel heeft dat u flauwvalt, duizelig bent, bloost of diarree krijgt.

Behandeling met lutetium (^{177}Lu) kan het tumorlyssyndroom veroorzaken. Dit is een aandoening die het gevolg is van de snelle afbraak van tumorcellen. Dit kan leiden tot afwijkende uitslagen van bloedonderzoek, onregelmatige hartslag, nierfalen of toevallen binnen een week na de behandeling. Uw arts zal bloedonderzoeken laten doen om te controleren op dit syndroom. Vertel het uw arts als u spierkrampen of verzwakte spieren heeft, of als u verward of kortademig bent.

Raadpleeg de bijsluiter van het geneesmiddel dat met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev radioactief wordt gelabeld voor aanvullende waarschuwingen en voorzorgen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Overleg met uw stralingsarts als u jonger dan 18 jaar bent.

Het gebruik van Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is afhankelijk van het geneesmiddel dat radioactief zal worden gelabeld met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev. Raadpleeg de bijsluiter van dat geneesmiddel.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw stralingsarts, omdat andere geneesmiddelen de procedure kunnen verstoren.

Het is niet bekend of lutetium (^{177}Lu)-chloride een wisselwerking met andere geneesmiddelen kan hebben, omdat er niet speciaal onderzoek naar is gedaan.

Zwangerschap en borstvoeding

Als de kans bestaat dat u zwanger bent, als u een menstruatie heeft overgeslagen of als u borstvoeding geeft, moet u dat aan de stralingsarts vertellen voordat een geneesmiddel wordt toegediend dat radioactief is gelabeld met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev.

Neem in geval van twijfel contact op met de stralingsarts die toeziet op de procedure.

Bent u zwanger?

Als u zwanger bent, mag u geen geneesmiddelen toegediend krijgen die radioactief zijn gelabeld met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev.

Geeft u borstvoeding?

U zal worden gevraagd om met de borstvoeding te stoppen.

Vraag uw stralingsarts wanneer u de borstvoeding kunt hervatten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het geneesmiddel dat in combinatie met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev wordt gebruikt, heeft mogelijk invloed op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen. Lees de bijsluiter van dat geneesmiddel goed door.

3. Hoe wordt het met Lutetium (^{177}Lu)chloride -Billev radioactief gelabelde middel gebruikt?

Er zijn strenge wetten voor het gebruiken, hanteren en verwijderen van radioactieve geneesmiddelen (radiofarmaca). Geneesmiddelen die radioactief zijn gelabeld met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev, worden uitsluitend in speciale, gecontroleerde ruimten gebruikt. Dit middel wordt alleen gehanteerd en aan u gegeven door mensen die zijn opgeleid en gekwalificeerd om het middel veilig te gebruiken. Deze personen letten speciaal op het veilige gebruik van dit middel en houden u op de hoogte van wat zij doen.

De stralingsarts die toeziet op de procedure beslist welke hoeveelheid van het met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev radioactief gelabelde geneesmiddel in uw geval zal worden gebruikt. Dit is de kleinste hoeveelheid die nodig is om de juiste uitkomst te bereiken, afhankelijk van het geneesmiddel dat met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev wordt gebruikt en waarvoor het wordt gebruikt.

Toediening van het met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev radioactief gelabelde geneesmiddel en uitvoering van de procedure

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev mag alleen worden gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel (dragergeneesmiddel) dat speciaal is ontwikkeld en goedgekeurd voor gebruik in combinatie met lutetium (^{177}Lu)-chloride. De toediening hangt af van het type dragergeneesmiddel. Lees de bijsluiter van dat geneesmiddel goed door.

Duur van de procedure

Uw stralingsarts zal u vertellen hoe lang de procedure normaal gesproken duurt.

Na toediening van het met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev radioactief gelabelde geneesmiddel

De stralingsarts zal u vertellen of u speciale voorzorgsmaatregelen moet nemen nadat u het met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev radioactief gelabelde geneesmiddel heeft gekregen. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw stralingsarts.

Heeft u te veel van het met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev radioactief gelabelde geneesmiddel toegediend gekregen?

Omdat het met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev radioactief gelabelde geneesmiddel onder streng gecontroleerde omstandigheden door een stralingsarts wordt gehanteerd, is er slechts een heel kleine kans op een mogelijke overdosis. In geval van een overdosis krijgt u een passende behandeling als dat nodig is.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van het met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev radioactief gelabelde geneesmiddel? Neem dan contact op met uw stralingsarts die toeziet op de procedure.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Droge mond is gemeld bij patiënten met prostaatkanker die behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu) ondergingen. Deze bijwerking is tijdelijk.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- tekort aan bepaalde bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen),
- misselijkheid,
- braken.

Bijwerkingen gemeld bij patiënten die behandeld zijn voor neuro-endocriene tumoren:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- lichte, tijdelijke haaruitval.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- beenmergkanker (myelodysplastisch syndroom),
- tekort aan witte bloedcellen (neutropenie).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- beenmergkanker (acute myeloïde leukemie).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- carcinoïdcrisis (afgifte van hormonen uit de tumorcellen),
- tumorlyssyndroom (snelle afbraak van tumorcellen),
- tekort aan rode bloedcellen, bloedplaatjes en witte bloedcellen (pancytopenie),
- droge mond.

Beenmergkanker (myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie) werd gemeld bij patiënten een aantal jaren na de behandeling met dragergeneesmiddelen die radioactief waren gelabeld met lutetium (¹⁷⁷Lu) voor neuro-endocriene tumoren.

Nadat het geneesmiddel dat radioactief is gelabeld met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev is toegediend, geeft het een bepaalde hoeveelheid ioniserende straling (radioactiviteit) af, wat betekent dat er een risico op kanker of de ontwikkeling van erfelijke aandoeningen is. In alle gevallen weegt het risico van de straling op tegen het mogelijke voordeel van de behandeling met het radioactief gelabelde geneesmiddel.

Zie voor meer informatie de bijsluiter van het geneesmiddel dat radioactief wordt gelabeld met Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw stralingsarts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem** zoals opgenomen in **aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U zult dit geneesmiddel niet hoeven te bewaren. Dit geneesmiddel wordt onder verantwoordelijkheid van de specialist bewaard in een geschikte omgeving. Radioactieve geneesmiddelen worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor de specialist:

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev wordt bewaard in de originele verpakking, die bescherming tegen straling biedt.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lutetium (^{177}Lu)-chloride.
1 ml steriele oplossing bevat op het activiteitreferentietijdstip (ART) 51,8 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride, overeenkomend met maximaal 12,6 microgram lutetium (^{177}Lu) (als chloride) (GBq: gigabecquerel is de eenheid waarin radioactiviteit wordt gemeten)
- De andere stof in dit middel is zoutzuur, verdund.

Hoe ziet Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev is een radiofarmaceutische voorloperstof (precursor), oplossing. Het is een heldere en kleurloze oplossing in een heldere, type I-glazen injectieflacon van 5 ml of 10 ml met respectievelijk ofwel een conische of vlakke bodem, met een chloorbutylrubberen stop, die is gecoat met Teflon, en afgesloten met een aluminium dop.

De injectieflacons worden ter afscherming in een loden houder geplaatst en verpakt in een piepschuimen doos en een kartonnen buitenverpakking.

Verpakkingsgrootten:

5ml-injectieflacon: 1, 2 of 3 injectieflacons

10ml-injectieflacon: 1, 2 of 3 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Het volume van één flacon varieert van 0,1-8 ml oplossing (overeenkomend met 5,2-414,4 GBq op het activiteitreferentietijdstip). Het volume hangt af van de hoeveelheid geneesmiddel gecombineerd met Lutetium (^{177}Lu)chloride Billev die nodig is voor toediening door de stralingsarts.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Denemarken

Fabrikant

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Oostenrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De volledige samenvatting van de productkenmerken van Lutetium (¹⁷⁷Lu)chloride Billev is aan de verpakking toegevoegd als een afzonderlijk document, met als doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende wetenschappelijke en praktische informatie te geven over de toediening en het gebruik van dit radioactieve geneesmiddel.

Zie de samenvatting van de productkenmerken.