

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ilumira 37 GBq/ml stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 37 GBq lutetiumklorid (^{177}Lu) ved tidspunktet for kalibrering (CAL), tilsvarende maksimalt 9 mikrogram lutetium (^{177}Lu) (som klorid).

Hvert 2 ml hetteglass inneholder en aktivitet som varierer fra 0,05 til 1,2 ml, tilsvarende en aktivitet på mellom 1,8 og 44,4 GBq ved CAL.

Hvert 10 ml hetteglass inneholder en aktivitet som varierer fra 0,05 til 6,6 ml, tilsvarende en aktivitet på mellom 1,8 og 244,2 GBq ved CAL.

CAL er definert som tirsdag etter avsluttet syntese kl. 19:00 sentraleuropeisk tid (CET). Den minimale spesifikke aktiviteten er 3000 GBq/mg ved CAL.

Aktiviteten på dato og tidspunkt bestilt av kunden, angitt som ART (referansetidspunktet for aktivitet), bestemmes av tiden som har gått siden CAL og halveringstiden til lutetium (^{177}Lu).

Lutetium (^{177}Lu) har en halveringstid på 6,7 dager. Lutetium (^{177}Lu) henfaller ved β -minus-emisjon til stabil hafnium (^{177}Hf) der den vanligste β -minus (79,3 %) har maks. energi på 497 keV. Lav gamma-energi avgis også, for eksempel ved 113 keV (6,2 %) og 208 keV (11 %).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ilumira er en stamopløsning til radioaktive legemidler, og den er ikke ment for direkte bruk hos pasienter. Den skal kun brukes til radioaktiv merking av bærermolekyler som er spesifikt utviklet og autorisert for radioaktiv merking med lutetiumklorid (^{177}Lu).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ilumira skal kun brukes av spesialister med erfaring innen *in vitro* radioaktiv merking.

Dosering

Mengden Ilumira som kreves for radioaktiv merking, og mengden lutetiummerket (^{177}Lu) legemiddel som deretter administreres, er avhengig av legemiddelet som skal radiomerkes, og dets tiltenkte bruk. Se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemiddelet som skal radioaktivt merkes.

Pediatrik populasjon

For mer informasjon om pediatrik bruk av lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler kan du se preparatomtalen/pakningsvedlegget til aktuelle legemiddelet som skal radiomerkes.

Administrasjonsmåte

Ilumira er beregnet for *in vitro* radioaktiv merking av legemidler, som deretter administreres ved godkjent administrasjonsvei.

Ilumira skal ikke administreres direkte til pasienten.

Se pkt. 12 for instruksjoner om klargjøring av denne stamopløsningen til radioaktive legemidler før administrering.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Påvist eller mistenkt graviditet eller når graviditet ikke er utelukket (se pkt. 4.6).

For informasjon om kontraindikasjoner til bestemte lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler som er merket som radioaktive med Ilumira, kan du se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemiddelet som skal radioaktivt merkes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Individuell nytte-/risikovurdering

For hver pasient må den radioaktive eksponeringen være forsvarlig med hensyn til den forventede nytten. Radioaktiviteten som administreres, skal i hvert enkelt tilfelle være så lav som mulig for å oppnå ønsket terapeutisk effekt.

Ilumira skal ikke gis direkte til pasienten, men må brukes til radioaktiv merking av bærermolekyler som monoklonale antistoffer, peptider, vitaminer eller andre substrater.

Nedsatt nyrefunksjon og hematologiske sykdommer

Nøye vurdering av nytte/risiko-forholdet hos disse pasientene er nødvendig siden en økt strålingseksponering er mulig. Det anbefales å utføre individuelle vurderinger av strålingsdosimetri av spesifikke organer som kanskje ikke er målorgan for behandling.

Myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi

Det er sett tilfeller av myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myelogen leukemi (AML) etter lutetiumbasert (^{177}Lu) peptidreseptor radioaktiv nuklidterapi mot neuroendokrine tumorer (se pkt. 4.8). Dette må tas i betraktning når man vurderer nytte mot risiko, spesielt for pasienter med mulige risikofaktorer, for eksempel tidligere eksponering for cellegifter (f.eks. alkyleringsmidler).

Myelosuppresjon

Anemi, trombocytopeni, leukopeni, lymfopeni og nøydropeni (mindre vanlig) kan oppstå under radioligandbehandling med lutetium (^{177}Lu). De fleste tilfeller er milde og forbigående, men i noen tilfeller har pasienter hatt behov for blod- og blodplattetransfusjoner. Hos enkelte pasienter kan mer enn én cellelinje være påvirket. Pancytopeni har blitt beskrevet der avbrudd av behandlingen har vært nødvendig. En telling av blodceller skal tas ved baseline og overvåkes regelmessig under behandling, i samsvar med klinisk veiledning.

Nyrebestråling

Radioaktivt merket somatostatinanaloger skilles ut av nyrene. Nefropati grunnet stråling er rapportert etter peptidreseptor radioaktiv nuklidterapi for neuroendokrine tumorer ved bruk av andre radioisotoper. Nyrefunksjonen, inkludert glomerulær filtrasjonshastighet (GFR), skal vurderes ved

baseline og under behandling, og det skal vurderes å beskytte nyrene i samsvar med klinisk veiledning for det radiomerkede legemiddelet.

Hepatotoksisitet

Tilfeller av hepatotoksisitet er rapportert etter markedsføring og i litteraturen hos pasienter med levermetastaser som får lutetiumbasert (^{177}Lu) peptidreseptor radioaktiv nuklidterapi for neuroendokrine tumorer. Leverfunksjonen skal overvåkes regelmessig under behandling. Det kan være nødvendig med dosereduksjon hos berørte pasienter.

Hormonfrigjøringssyndromer

Det er rapportert om karsinoid krise og andre syndromer assosiert med frigjøring av hormoner fra funksjonelle neuroendokrine tumorer etter lutetiumbasert (^{177}Lu) peptidreseptor radioaktiv nuklidterapi, som kan være relatert til bestråling av tumorceller. Rapporterte symptomer inkluderer flushing og diaré assosiert med hypotensjon. I noen tilfeller skal innleggelse og observasjon over natten vurderes (f.eks. pasienter med dårlig farmakologisk kontroll på symptomene). Ved hormonelle kriser kan behandling inkludere: intravenøse høydose-somatostatinanaloger, intravenøse væsker, kortikosteroider og korreksjon av elektrolyttforstyrrelser hos pasienter med diaré og/eller oppkast.

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom er rapportert etter lutetium (^{177}Lu)-basert radioligandbehandling. Pasienter med tidligere nedsatt nyrefunksjon og høy tumorbyrde kan ha høyere risiko og skal behandles med større forsiktighet. Nyrefunksjonen samt elektrolyttbalansen skal vurderes ved behandlingsstart og under behandling.

Ekstravasasjon

Det er rapportert om ekstravasasjon av lutetium-merkede (^{177}Lu) ligander etter markedsføring. Ved ekstravasasjon må infusjon av det lutetiummerkede (^{177}Lu) legemiddelet stoppes umiddelbart og nukleærmedisineren og radiofarmasøyten må informeres omgående. Håndteringen skal følge lokale protokoller.

Strålingsvern

Punktkildetilnærming viser at gjennomsnittlig dosering 20 timer etter administrering av en dose på 7,4 GBq lutetiummerket (^{177}Lu) legemiddel (residuell radioaktivitet på 1,5 GBq) for en person på 1 meters avstand fra pasientens kroppssenter med en mageradius på 15 cm er 3,5 mikroSv/t. Ved å doble avstanden til pasienten til 2 meter, reduseres doseringen med en faktor på 4 til 0,9 mikroSv/t. Den samme dosen hos en pasient med en mageradius på 25 cm gir en dosering ved 1 meters avstand på 2,6 mikroSv/t. Den generelt aksepterte terskelen for utskriving av en behandlet pasient fra sykehuset er 20 mikroSv/t. I de fleste land er eksponeringsgrensen for sykehuspersonale fastsatt til den samme som for offentligheten, på 1 mSv/år. Ved en dosering på 3,5 mikroSv/t i gjennomsnitt vil dette gjøre det mulig for sykehuspersonale å arbeide omtrent 300 timer/år i umiddelbar nærhet av pasienter behandlet med lutetiummerkede (^{177}Lu) radioaktive legemidler uten å bruke strålingsvern. Selvsagt forventes det at nukleærmedisinsk personale bruker standard strålevern.

Alle andre personer i umiddelbar nærhet av den behandlede pasienten, må informeres om mulighetene for å redusere hans/hennes eksponering grunnet stråling fra pasienten.

Spesifikke advarsler

For informasjon om spesielle advarsler og spesielle forholdsregler for bruk av lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler kan du også se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemiddelet som skal radioaktivt merkes.

Ytterligere forholdsregler med hensyn til slektninger, pårørende og sykehuspersonale finnes i pkt. 6.6.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med lutetiumklorid (^{177}Lu) og andre legemidler har blitt utført.

For informasjon om interaksjoner forbundet med bruk av lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler kan du se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemiddelet som skal radioaktivt merkes.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Når det er aktuelt å administrere et radioaktivt legemiddel til en kvinne i fertil alder, er det viktig å fastslå hvorvidt hun er gravid eller ikke. Kvinner som har forsinket menstruasjon, skal antas å være gravide inntil det motsatte er bevist. Dersom det er tvil om kvinnen kan være gravid (hvis kvinnen har forsinket menstruasjon, dersom menstruasjonen er svært uregelmessig o.l.), skal pasienten tilbys alternativ behandling (hvis det finnes noen), som ikke innebærer bruk av ioniserende stråling. Før bruk av lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler skal graviditet utelukkes med en adekvat/godkjent test.

Graviditet

Bruk av lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler er kontraindisert under påvist eller mistenkt graviditet, eller når graviditet ikke er utelukket, på grunn av risikoene for ioniserende stråling for fosteret (se pkt. 4.3).

Amming

Før radiofarmaka administreres til en mor som ammer, skal det vurderes om administrering av radionukliden skal utsettes inntil ammingen har opphørt, og hvilke radiofarmaka som er mest passende med hensyn til utskillelsen av aktivitet i morsmelk. Dersom administreringen anses som nødvendig, skal ammingen avbrytes og eventuell pumpet melk kastes.

Fertilitet

Virkningene av lutetiumklorid (^{177}Lu) på fertiliteten hos menn og kvinner har ikke blitt undersøkt hos dyr. Lav eksponering kunne demonstreres for mannlige og kvinnelige kjønnsorganer. Det kan ikke utelukkes at lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler fører til reproduksjonstoksicitet, inkludert spermatogenetiske skader i testikler hos menn eller genetiske skader i testikler hos menn eller ovarier hos kvinner.

Ytterligere informasjon om fertilitet og bruk av lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler hos fertile kvinner, under graviditet og amming er angitt i preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemiddelet som skal radioaktivt merkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner etter behandling med lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler er angitt i preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemiddelet som skal radioaktivt merkes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Bivirkninger etter administrering av lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler tilberedt ved radioaktiv merking med Ilumira vil være avhengig av det spesifikke legemiddelet som brukes. Slik informasjon er angitt i preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemiddelet som skal radioaktivt merkes.

Eksponering for ioniserende stråling er forbundet med kreft og et potensial for utvikling av arvelige defekter. Stråledosen som oppnås ved terapeutisk eksponering, kan gi høyere forekomst av kreft og

mutasjoner. I alle tilfeller er det nødvendig å forsikre seg om at risikoen ved stråling er mindre enn risikoen ved selve sykdommen.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er delt inn i grupper i henhold til MedDRA-klassifiseringsfrekvenser: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Liste over bivirkninger

MedDRA Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		Refraktær cytopeni med flerlineær dysplasi (myelodysplastisk syndrom) (se pkt. 4.4)	Akutt myelogen leukemi (se pkt. 4.4)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni	Nøytropeni		Pancytopeni
Endokrine sykdommer				Karsinoid krise
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Tumorlysesyndrom
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast			Munntørret
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Munntørret

Forbigående munntørret er rapportert hos pasienter med metastatisk kastreringsresistent prostatakreft som mottar PSMA-mårettede lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler.

Alopesi

Alopesi, beskrevet som lett og forbigående, er observert blant pasienter som får lutetiumbasert (^{177}Lu) peptidreseptor radioaktiv nuklidterapi for nevroendokrine tumorer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tilstedeværelse av fritt lutetiumklorid (^{177}Lu) i kroppen etter utilsiktet administrering av Ilumira vil føre til økt beinmargstoksisitet og hematopoetisk stamcelleskade. I tilfelle utilsiktet administrering av Ilumira må derfor radiotoksisiteten for pasienten reduseres ved umiddelbar (dvs. innen 1 time) administrering av preparater som inneholder kelater som Ca-DTPA eller Ca-EDTA for å øke elimineringen av radionukliden fra kroppen.

Følgende preparater må være tilgjengelige på klinikker som bruker Ilumira til merking av bæreremolekyler til terapeutisk bruk:

- Ca-DTPA (trinatriumkalsiumdietylenetriaminpentaacetat) eller
- Ca-EDTA (kalsiumdinatriumetylendiamintetraacetat)

Disse kelaterende forbindelsene bidrar til eliminering av lutetium-radiotoksisitet (^{177}Lu) ved en utveksling mellom kalsiumionet i komplekset og lutetiumionet (^{177}Lu). På grunn av kapasiteten til de kelaterende ligandene (DTPA, EDTA) til å danne vannløselige komplekser, elimineres kompleksene og bundet lutetium (^{177}Lu) raskt via nyrene.

Ett gram av de kelaterende forbindelsene skal administreres ved langsom intravenøs injeksjon over 3-4 minutter eller ved infusjon (1 gram i 100-250 ml glukose eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning).

Den kelaterende effekten er størst umiddelbart etter eller innen én time etter eksponering når radionuklidene sirkulerer i eller er tilgjengelig i vevsvæske og plasma. Et intervall på > 1 time etter eksponering utelukker imidlertid ikke administrering og effektiv virkning av kelater med redusert effekt. Intravenøs administrering skal ikke vare lenger enn 2 timer.

I alle tilfeller skal blodparametrene til pasienten overvåkes og nødvendige tiltak iverksettes umiddelbart hvis det er påvist radiotoksisitet.

Toksisitet av fritt lutetium (^{177}Lu) på grunn av frigivelse in vivo fra de merkede biomolekylene i kroppen under behandling kan reduseres ved administrering av kelaterende forbindelser etterpå.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Radiofarmaka til terapeutisk bruk, andre radiofarmaka til terapeutisk bruk, ATC-kode: V10X

De farmakodynamiske egenskapene til lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler klargjort ved radioaktiv merking med lutetiumklorid (^{177}Lu) før administrering, vil være avhengig av hvilken type legemiddel som skal radioaktivt merkes. Se preparatomtalen/pakningsvedlegget til legemiddelet som skal radioaktivt merkes.

Lutetium (^{177}Lu) avgir beta-partikler med moderat maksimal energi (0,498 MeV) med en maksimal vevspenetrasjon på omtrent 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) avgir også lavenergi gamma-stråler som tillater scintigrafiske, biodistribusjons- og dosimetristudier med de samme lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidlene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler klargjort ved radioaktiv merking med Ilumira før administrering, vil være avhengig av hvilken type legemiddel som skal merkes radioaktivt.

Distribusjon etter utilsiktet intravenøs administrering av lutetiumklorid (^{177}Lu)

Data fra studier på mus, rotter og kaniner indikerer at mer enn halvparten av lutetium (^{177}Lu) som entrer den systemiske sirkulasjonen, avsettes i skjelettet, mens bare små mengder går til leveren og nyrene. Lutetium (^{177}Lu) har en biologisk halveringstid på mellom 10 og 40 dager i bløtvev hos mus og rotter, men har en svært lang biologisk halveringstid i skjelettet. Disse lange halveringstidene i skjelettet er imidlertid ikke relevante for lutetiumklorid (^{177}Lu) n.c.a., ettersom stoffet fullstendig

henfaller med en halveringstid på 6,7 dager etter administrering, noe som forhindrer akkumulering over tid. Etter intravenøs injeksjon av lutetiumklorid (^{177}Lu) utskilles lutetium (^{177}Lu) hovedsakelig, men langsomt, via urin. Det observeres også noe fekal eliminasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

De toksikologiske egenskapene til lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler klargjort ved radioaktiv merking med lutetiumklorid (^{177}Lu) før administrering, vil være avhengig av hvilken type legemiddel som skal merkes radioaktivt.

Toksisiteten av ikke-radioaktivt lutetiumklorid er undersøkt hos ulike pattedyr og ved bruk av ulike administrasjonsveier. LD 50 var ca. 315 mg/kg hos mus ved intraperitoneal administrering. Hos katter ble ingen farmakologisk effekt på respirasjon og kardiovaskulær funksjon observert inntil en kumulativ intravenøs dose på 10 mg/kg. En høy dose på 10 GBq med lutetiumklorid (^{177}Lu) inneholder 2,4 mikrog lutetium, som tilsvarer en human dose på 0,034 mikrog/kg. Denne dosen er omtrent 7 størrelsesordener lavere enn den intraperitoneale LD 50 hos mus og mer enn 5 størrelsesordener lavere enn NOEL observert hos katter. Derfor kan lutetium metalliontoksisitet av Ilumira (^{177}Lu)-merkede legemidler ekskluderes.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Fortynnet saltsyre

6.2 Uforlikeligheter

Radioaktiv merking av legemidler, som monoklonale antistoffer, peptider, vitaminer eller andre substrater, med lutetiumklorid (^{177}Lu) er svært sensitiv ovenfor forurensninger med spormetaller.

Det er viktig at alt glassutstyr, kanyler o.l., som brukes til klargjøring av det lutetiummerkede (^{177}Lu) legemiddelet, er grundig rengjort for å sikre at det er fritt for forurensninger med spormetaller. For å minimere forurensninger med spormetaller skal det kun brukes kanyler (f.eks. ikke-metalliske) med påvist resistens mot fortynnet syre.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som skal merkes radioaktivt da det ikke er gjort studier på forlikelighet.

6.3 Holdbarhet

10 dager etter produksjonsdatoen.

Holdbarhet etter første anbrudd

Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre metoden for uttrekking fra hetteglasset eller enhver tilsetning til hetteglasset utelukker risiko for mikrobiell kontaminering, skal legemiddelet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar i originalpakningen for å unngå unødvendig strålingseksponering.

Oppbevaring av radioaktive legemidler må skje i samsvar med nasjonale forskrifter om radioaktive materialer.

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar, fargeløs type I hetteglass 2 ml eller 10 ml, lukket med en fluorpolymerbelagt brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling.

Hetteglassene ligger en blybeholder for beskyttende skjerming og pakket i en yttereske.

Pakningsstørrelse

2 ml hetteglass: 1, 2, 3 eller 4 hetteglass

10 ml hetteglass: 1, 2, 3 eller 4 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ilumira er ikke beregnet for direkte bruk hos pasienter.

Generelle advarsler

Radiofarmaka skal kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i utvalgte kliniske sammenhenger. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og destruksjon er underlagt regelverket og/eller egnede lisenser utstedt av relevante myndigheter.

Radiofarmaka skal klargjøres på en måte som tilfredsstiller både krav til strålevern og farmasøytiske kvalitetskrav. Passende aseptiske forholdsregler skal tas.

Se pkt. 12 for instruksjoner vedrørende ektemporal klargjøring av denne stamopløsningen til radioaktive legemidler før administrering.

Dersom beholderen på noe tidspunkt blir skadet under klargjøring av denne stamopløsningen til radioaktive legemidler, skal legemiddelet ikke brukes.

Administreringsprosedyrer skal utføres på en måte som minimerer risikoen for forurensning av stamopløsningen til radioaktive legemidler og bestråling av operatørene. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk.

Overflatedosenivåene og akkumulert dose avhenger av mange faktorer. Målinger på stedet og under arbeidet er avgjørende og skal praktiseres for en mer presis og informativ bestemmelse av total stråledose for personalet. Helsepersonell rådes til å tidsbegrense nærkontakt med pasienter som har fått injisert lutetiummerket (^{177}Lu) radiofarmaka. Det anbefales å bruke tv-skjerm for overvåking av pasienter. I og med at halveringstiden for lutetium (^{177}Lu) er lang, skal intern forurensning unngås. Det er derfor obligatorisk å bruke vernehansker av høy kvalitet (lateks/nitril) i direkte kontakt med radiofarmaka (hetteglass/sprøyte) og med pasienten. For å minimere stråling ved gjentatt eksponering er det ingen spesielle anbefalinger annet enn å strengt følge de som er nevnt ovenfor.

Ytre stråling eller forurensning fra urin, oppkast o.l., utgjør en risiko for andre personer ved administreringen av radiofarmaka. Forholdsregler for strålevern i henhold til nasjonale bestemmelser må derfor følges.

Ikke anvendt legemiddel samt avfallsstoffer bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

11. DOSIMETRI

Stråledosen som absorberes av de ulike organene etter intravenøs administrering av et lutetiummerket (^{177}Lu) legemiddel er avhengig av det konkrete molekylet som er radioaktivt merket.

Informasjon om strålingsdosimetri for hvert lutetiummerkede (^{177}Lu) legemiddel etter administrering av radioaktivt merket preparat er tilgjengelig i preparatomtalen/pakningsvedlegget for det enkelte legemiddelet som skal merkes radioaktivt.

Dosimetritabellen nedenfor er angitt for å vurdere bidraget av ikke-konjugert lutetium (^{177}Lu) til strålingsdosen etter administrering av lutetiummerket (^{177}Lu) legemiddel eller en utilsiktet intravenøs injeksjon med Ilumira.

Doseberegninger (absorberte normaliserte doser for målorganer [mGy/MBq] og effektive normaliserte doser [mSv/MBq]) ble utført ved å bruke MIRD-S-verdimetoden (Medical Internal Radiation Dose) for hvert organ etter administrering av 1000 MBq. Organdosene er oppført nedenfor for voksne mannlige og kvinnelige modeller samt for mannlige og kvinnelige modeller i aldersgruppene 15 år, 10 år, 5 år, 1 år og nyfødt.

Resultatene viser at nyrer og lever er de viktigste målorganene for biodistribusjonen av lutetiumklorid (^{177}Lu), og at rød benmarg er dosebegrensende organ.

Tabell 2 Estimerte normaliserte absorberte doser for organer [mGy/MBq] og normalisert effektiv dose [mSv/MBq] for $^{177}\text{LuCl}_3$ hos mannlige modeller, beregnet ved hjelp av MIRD-S-verdimetoden (Medical Internal Radiation Dose)

Målorgan	Voksne	15 år gammel	10 år gammel	5 år gammel	1 år gammel	Nyfødt
Fettvev	1,80 E-03	2,12 E-03	3,16 E-03	5,35 E-03	9,06 E-03	2,30 E-02
Binyrer	2,26 E-02	2,43 E-02	4,21 E-02	7,00 E-02	1,30 E-01	3,58 E-01

Målorgan	Voksne	15 år gammel	10 år gammel	5 år gammel	1 år gammel	Nyfødt
Alveolært-interstitielt vev	2,48 E-02	2,89 E-02	5,06 E-02	8,39 E-02	1,61 E-01	4,73 E-01
Bronkioler, sekretoriske celler	1,93 E-02	1,69 E-02	3,03 E-02	5,03 E-02	1,08 E-01	2,96 E-01
Hjerne	4,50 E-03	5,59 E-03	8,23 E-03	1,32 E-02	1,98 E-02	5,58 E-02
Bryst	2,27 E-03	3,26 E-03	4,87 E-03	8,83 E-03	1,24 E-02	4,06 E-02
Bronkier, basalceller	2,53 E-02	1,57 E-02	2,78 E-02	4,64 E-02	1,00 E-01	2,65 E-01
Bronkier, sekretoriske celler	2,50 E-02	1,57 E-02	2,78 E-02	4,64 E-02	1,00 E-01	2,65 E-01
Endosteum	8,08 E-02	3,93 E-02	8,91 E-02	2,41 E-01	6,76 E-01	6,44 E-01
ET1-basalceller*	3,85 E-03	5,47 E-03	1,90 E-03	4,62 E-03	6,45 E-03	1,68 E-02
ET2-basalceller**	3,38 E-03	1,88 E-02	7,96 E-03	1,26 E-02	1,76 E-02	3,72 E-02
Øyelinser	2,00 E-03	1,82 E-03	2,40 E-03	3,27 E-03	3,77 E-03	8,73 E-03
Galleblærevegg	1,67 E-02	1,03 E-02	1,57 E-02	2,34 E-02	3,96 E-02	8,41 E-02
Hjertevegg	1,77 E-02	1,85 E-02	3,31 E-02	5,45 E-02	9,83 E-02	2,87 E-01
Nyrer	1,03 E-01	1,32 E-01	2,40 E-01	4,06 E-01	8,53 E-01	2,50 E+00
Venstre tykktarmvegg	1,19 E-02	1,50 E-02	2,46 E-02	4,08 E-02	7,09 E-02	2,07 E-01
Lever	1,74 E-01	2,25 E-01	4,01 E-01	6,78 E-01	1,36 E+00	3,57 E+00
Ekstrathorakale lymfeknuter	1,99 E-03	5,93 E-03	7,33 E-03	1,08 E-02	1,39 E-02	4,04 E-02
Systemiske lymfeknuter	5,04 E-03	3,59 E-03	4,98 E-03	8,42 E-03	1,36 E-02	3,36 E-02
Thorakale lymfeknuter	4,70 E-03	5,46 E-03	8,95 E-03	1,56 E-02	2,45 E-02	5,42 E-02
Muskel	5,23 E-03	6,82 E-03	1,22 E-02	2,16 E-02	4,78 E-02	9,72 E-02
Munnslimhinne	3,32 E-03	6,89 E-03	8,66 E-03	1,50 E-02	1,62 E-02	4,94 E-02
Øsofagus	8,72 E-03	8,94 E-03	1,42 E-02	2,30 E-02	3,17 E-02	1,15 E-01
Eggstokker	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Hypofyse	3,06 E-03	5,35 E-03	6,41 E-03	1,01 E-02	2,16 E-02	4,50 E-02
Pankreas	1,02 E-02	1,50 E-02	2,57 E-02	4,12 E-02	6,95 E-02	2,04 E-01
Prostata	2,15 E-03	2,64 E-03	4,88 E-03	7,68 E-03	1,10 E-02	3,56 E-02
Rød benmarg	2,38 E-02	3,77 E-02	4,11 E-02	9,45 E-02	2,27 E-01	7,13 E-01
Høyre tykktarmvegg	1,32 E-02	1,65 E-02	2,65 E-02	4,39 E-02	7,44 E-02	2,15 E-01
Rektosigmoid tykktarmvegg	8,74 E-03	1,09 E-02	1,74 E-02	2,80 E-02	4,73 E-02	1,37 E-01
Spyttkjertler	2,52 E-03	5,00 E-03	6,26 E-03	9,83 E-03	1,32 E-02	4,51 E-02
Tynntarmvegg	9,89 E-03	2,52 E-02	4,32 E-02	7,24 E-02	1,34 E-01	3,80 E-01
Hud	1,77 E-03	2,22 E-03	3,56 E-03	5,57 E-03	8,47 E-03	2,71 E-02
Milt	1,60 E-02	1,98 E-02	3,35 E-02	5,61 E-02	9,85 E-02	2,97 E-01
Magesekkevegg	3,87 E-02	4,73 E-02	8,48 E-02	1,42 E-01	2,78 E-01	7,53 E-01
Testikler	1,73 E-03	2,43 E-03	5,33 E-03	6,61 E-03	6,68 E-03	2,09 E-02
Thymus	3,29 E-03	3,57 E-03	5,92 E-03	9,54 E-03	1,47 E-02	4,89 E-02
Skjoldbruskkjertel	4,69 E-03	5,29 E-03	7,67 E-03	1,26 E-02	1,85 E-02	6,96 E-02
Tunge	3,02 E-03	4,90 E-03	6,68 E-03	1,05 E-02	1,36 E-02	4,42 E-02
Tonsiller	3,88 E-03	5,18 E-03	6,99 E-03	1,05 E-02	1,37 E-02	5,01 E-02
Urinblærevegg	1,79 E-03	2,02 E-03	3,00 E-03	4,44 E-03	8,66 E-03	1,90 E-02
Urinledere	3,03 E-03	4,23 E-03	6,75 E-03	1,25 E-02	2,17 E-02	6,13 E-02
Livmor	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant

Målorgan	Voksne	15 år gammel	10 år gammel	5 år gammel	1 år gammel	Nyfødt
Hele kroppen	1,80 E-03	1,89 E-03	2,93 E-03	4,52 E-03	7,61 E-03	1,66 E-02
Effektiv dose	2,26 E-02	2,87 E-02	4,75 E-02	8,34 E-02	1,68 E-01	4,61 E-01

*ET1-basalceller – Endotelin-1-basalceller

**ET2-basalceller – Endotelin-2-basalceller

Tabell 3 Estimerte normaliserte absorberte doser for organer [mGy/MBq] og normalisert effektiv dose [mSv/MBq] for ¹⁷⁷LuCl₃ hos kvinnelige modeller, beregnet ved hjelp av MIRD-S-verdimetoden (Medical Internal Radiation Dose)

Målorgan	Voksne	15 år gammel	10 år gammel	5 år gammel	1 år gammel	Nyfødt
Fettvev	1,60 E-03	2,09 E-03	3,13 E-03	5,31 E-03	9,04 E-03	2,29 E-02
Binyrer	2,90 E-02	2,56 E-02	4,21 E-02	7,00 E-02	1,30 E-01	3,58 E-01
Alveolært-interstitielt vev	2,85 E-02	3,06 E-02	5,06 E-02	8,43 E-02	1,61 E-01	4,73 E-01
Bronkioler, sekretoriske celler	2,17 E-02	1,83 E-02	3,03 E-02	5,06 E-02	1,08 E-01	2,96 E-01
Hjerne	5,16 E-03	5,14 E-03	8,55 E-03	8,51 E-03	1,98 E-02	5,58 E-02
Bryst	2,02 E-03	3,06 E-03	4,72 E-03	8,74 E-03	1,23 E-02	4,04 E-02
Bronkier, basalceller	2,98 E-02	1,68 E-02	2,78 E-02	4,64 E-02	1,00 E-01	2,65 E-01
Bronkier, sekretoriske celler	2,95 E-02	1,68 E-02	2,78 E-02	4,64 E-02	1,00 E-01	2,65 E-01
Endosteum	9,68 E-02	4,26 E-02	8,91 E-02	2,41 E-01	6,76 E-01	6,44 E-01
ET1-basalceller*	3,51 E-03	2,16 E-03	1,89 E-03	4,56 E-03	6,37 E-03	1,66 E-02
ET2-basalceller**	3,43 E-03	6,22 E-03	7,95 E-03	1,25 E-02	1,76 E-02	3,72 E-02
Øyelinser	1,91 E-03	1,59 E-03	2,39 E-03	3,23 E-03	3,73 E-03	8,73 E-03
Galleblærevegg	1,98 E-02	1,16 E-02	1,58 E-02	2,36 E-02	3,97 E-02	8,49 E-02
Hjertevegg	2,14 E-02	2,00 E-02	3,31 E-02	5,44 E-02	9,86 E-02	2,87 E-01
Nyrer	1,31 E-01	1,50 E-01	2,40 E-01	4,06 E-01	8,53 E-01	2,50 E+00
Venstre tykktarmvegg	1,29 E-02	1,44 E-02	2,46 E-02	4,08 E-02	7,09 E-02	2,07 E-01
Lever	2,14 E-01	2,49 E-01	4,01 E-01	6,78 E-01	1,36 E+00	3,57 E+00
Ekstrathorakale lymfeknuter	1,91 E-03	5,16 E-03	7,32 E-03	1,07 E-02	1,39 E-02	4,04 E-02
Systemiske lymfeknuter	5,08 E-03	3,07 E-03	4,98 E-03	8,42 E-03	1,36 E-02	3,36 E-02
Thorakale lymfeknuter	5,32 E-03	6,48 E-03	8,95 E-03	1,56 E-02	2,45 E-02	5,42 E-02
Muskel	6,31 E-03	7,34 E-03	1,22 E-02	2,16 E-02	4,79 E-02	9,73 E-02
Munnslimhinne	6,15 E-03	5,68 E-03	8,79 E-03	1,52 E-02	1,66 E-02	5,06 E-02
Øsofagus	9,38 E-03	8,30 E-03	1,42 E-02	2,30 E-02	3,17 E-02	1,15 E-01
Eggstokker	4,74 E-03	3,17 E-03	4,25 E-03	7,54 E-03	1,47 E-02	5,69 E-02
Hypofyse	9,20 E-03	4,30 E-03	6,90 E-03	1,05 E-02	2,28 E-02	4,99 E-02
Pankreas	1,64 E-02	1,64 E-02	2,57 E-02	4,13 E-02	6,95 E-02	2,04 E-01
Prostata	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
Rød benmarg	2,65 E-02	3,84 E-02	4,11 E-02	9,45 E-02	2,27 E-01	7,13 E-01
Høyre tykktarmvegg	1,36 E-02	1,53 E-02	2,65 E-02	4,39 E-02	7,44 E-02	2,15 E-01
Rektosigmoid tykktarmvegg	9,34 E-03	9,95 E-03	1,74 E-02	2,80 E-02	4,73 E-02	1,37 E-01
Spyttkjertler	3,18 E-03	4,16 E-03	6,23 E-03	9,74 E-03	1,31 E-02	4,48 E-02
Tynntarmvegg	9,21 E-03	2,68 E-02	4,32 E-02	7,24 E-02	1,34 E-01	3,80 E-01

Målorgan	Voksne	15 år gammel	10 år gammel	5 år gammel	1 år gammel	Nyfødt
Hud	2,06 E-03	2,16 E-03	3,56 E-03	5,57 E-03	8,47 E-03	2,71 E-02
Milt	1,91 E-02	2,03 E-02	3,35 E-02	5,61 E-02	9,85 E-02	2,97 E-01
Magesekkevegg	4,84 E-02	5,17 E-02	8,48 E-02	1,42 E-01	2,78 E-01	7,53 E-01
Testikler	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant	Ikke relevant
Thymus	3,01 E-03	3,63 E-03	5,94 E-03	9,57 E-03	1,48 E-02	4,91 E-02
Skjoldbruskkjertel	4,88 E-03	4,65 E-03	7,67 E-03	1,26 E-02	1,84 E-02	6,96 E-02
Tunge	3,31 E-03	4,22 E-03	6,73 E-03	1,05 E-02	1,38 E-02	4,46 E-02
Tonsiller	3,02 E-03	4,91 E-03	6,94 E-03	1,04 E-02	1,36 E-02	4,97 E-02
Urinblærevegg	2,14 E-03	1,93 E-03	2,90 E-03	4,60 E-03	8,83 E-03	1,69 E-02
Urinledere	3,88 E-03	5,04 E-03	6,82 E-03	1,27 E-02	2,18 E-02	6,20 E-02
Livmor	1,88 E-03	1,08 E-02	1,70 E-02	8,36 E-03	2,39 E-02	6,71 E-02
Hele kroppen	1,60 E-03	1,97 E-03	2,88 E-03	4,45 E-03	7,52 E-03	1,65 E-02
Effektiv dose	2,90 E-02	3,06 E-02	4,75 E-02	8,34 E-02	1,69 E-01	4,64 E-01

*ET1-basalceller – Endotelin-1-basalceller

**ET2-basalceller – Endotelin-2-basalceller

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Før bruk må emballasje og radioaktivitet kontrolleres. Aktivitet kan måles ved hjelp av et ioniseringskammer.

Lutetium (^{177}Lu) er en beta/gamma-emitter. Aktivitetsmålinger ved hjelp av et ioniseringskammer er svært følsomme for geometriske faktorer og skal derfor kun utføres under geometriske forhold som er tilstrekkelig validerte.

Vanlige forholdsregler for sterilitet og radioaktivitet skal følges.

Uttrekking skal utføres under aseptiske forhold. Hetteglassene må ikke åpnes før proppen er desinfisert, stamopløsningen til radioaktive legemidler skal trekkes opp gjennom proppen ved bruk av en sprøyte for én enkelt dose utstyrt med egnet strålingsvern og en steril engangskanyle.

Ikke bruk legemiddelet hvis hetteglassets integritet er kompromittert.

Den kompleksdannende forbindelsen og andre reagenser skal tilsettes hetteglasset med lutetiumklorid (^{177}Lu).

Fritt lutetium (^{177}Lu) tas opp og akkumuleres i skjelettet. Dette kan potensielt føre til osteosarkom. Det anbefales å tilsette et kelaterende stoff slik som DTPA, før intravenøs administrering av lutetiummerkede (^{177}Lu) radiofarmaka, slik at disse danner et kompleks med fritt lutetium (^{177}Lu), dersom dette er til stede, og dette fører til dens raske renale utskillelse.

Tilstrekkelig kvalitetskontroll av den radiokjemiske renheten av radiofarmaka som er klar til bruk, oppnådd etter radioaktiv merking med Ilumira skal sikres. Grenser for radiokjemiske urenheter skal settes med hensyn til det radiotoksikologiske potensialet til lutetium (^{177}Lu). Fritt ikke-bundet lutetium (^{177}Lu) skal derfor minimeres.

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road
Portmarnock, D13 WC83
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemiddelet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDDELET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ilumira 37 GBq/ml stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning
lutetiumklorid (¹⁷⁷Lu)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml av oppløsningen inneholder 37 GBq lutetiumklorid (¹⁷⁷Lu) ved tidspunktet for kalibrering (CAL).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Fortynnet saltsyre Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning

1 hetteglass
2 hetteglass
3 hetteglass
4 hetteglass

ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:00 CET}

Spesifikk aktivitet ved CAL: ...GBq/mg

Volum: ...ml	Volum: ...ml	Volum: ...ml	Volum: ...ml
Aktivitet ved ART: ...GBq/hetteglass	Aktivitet ved ART: ...GBq/hetteglass	Aktivitet ved ART: ...GBq/hetteglass	Aktivitet ved ART: ...GBq/hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For radioaktiv merking *in vitro*

IKKE TILTENKT FOR DIREKTE ADMINISTRASJON TIL PASIENTER

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

Radioaktiv

**8. UTLØPSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, 19:00 CET}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar i originalpakningen for å unngå unødvendig strålingseksponering.

Radioaktive legemidler oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfallsstoffer bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18 SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BLYBEHOLDER

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Ilumira 37 GBq/ml stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning
lutetiumklorid (^{177}Lu)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml av oppløsningen inneholder 37 GBq lutetiumklorid (^{177}Lu) ved tidspunktet for kalibrering (CAL).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Fortynnet saltsyre. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning

1 hetteglass

Volum: ...ml

Aktivitet ved ART: ...GBq/hetteglass

ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:00 CET}

Spesifikk aktivitet ved CAL: ...GBq/mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For radioaktiv merking *in vitro*

IKKE TILTENKT FOR DIREKTE ADMINISTRASJON TIL PASIENTER

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDDELET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

Radioaktiv

**8. UTLØPSDATO**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, 19:00 CET}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar i originalpakningen for å unngå unødvendig strålingseksponering.

Radioaktive legemidler oppbevares i samsvar med nasjonale forskrifter for radioaktive stoffer.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfallsstoffer bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18 SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS (2 ml, 10 ml)

1. LEGEMIDDELETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ilumira 37 GBq/ml stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning
lutetiumklorid (¹⁷⁷Lu)

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, 19:00 CET}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Volum: ...ml

Aktivitet ved ART: ...GBq/hetteglass

ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:00 CET}

6. ANNET



MIAS Pharma Limited

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg Informasjon til pasienten

Ilumira 37 GBq/ml stamopløsning til radioaktive legemidler, oppløsning lutetiumklorid (^{177}Lu)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemiddelet sammen med Ilumira. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør din nukleærmedisinske lege som har tilsyn med prosedyren hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt din nukleærmedisinske lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ilumira er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ilumira
3. Hvordan du bruker legemiddelet radioaktivt merket med Ilumira
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ilumira
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ilumira er og hva det brukes mot

Dette legemiddelet er et preparat som kalles en stamopløsning til radioaktive legemidler. Det inneholder virkestoffet lutetiumklorid (^{177}Lu), som avgir beta-minus-stråling.

Ilumira er ikke beregnet for å brukes alene, men må kombineres med andre legemidler (såkalte bærerlegemidler) før det kan brukes. Prosessen der bærerlegemiddelet er merket med en radioaktiv forbindelse, kalles radioaktiv merking.

Bærerlegemidler brukes med en bestemt forbindelse, i dette tilfellet lutetiumklorid (^{177}Lu), for å oppnå et bestemt mål. Det kan være stoffer som er utviklet for å gjenkjenne en spesiell type celler i kroppen. Når et slikt bærerlegemiddel som er radioaktivt merket med lutetium (^{177}Lu), gis til en pasient, bærer det strålingen der disse cellene befinner seg, for å behandle en sykdom eller for å få bilder på en skjerm som brukes til å diagnostisere eller finne en sykdom.

Bruk av legemidler merket radioaktivt med ^{177}Lu , vil medføre at man utsettes for radioaktivitet. Legen og den nukleærmedisinske legen har kommet fram til at de medisinske fordelene ved å bruke et legemiddel radioaktivt merket med ^{177}Lu , oppveier risikoen fra strålingen.

For mer informasjon kan du se pakningsvedlegget til legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu .

2. Hva du må vite før du bruker Ilumira

Bruk ikke Ilumira dersom

- du er allergisk overfor lutetiumklorid (^{177}Lu) eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemiddelet (listet opp i avsnitt 6)
- du er gravid eller tror du kan være gravid

For mer informasjon kan du se pakningsvedlegget til legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu .

Advarsler og forsiktighetsregler

Lutetiumklorid (^{177}Lu) skal ikke gis direkte til pasienter. Sykehuspersonalet forventes å bruke standard stråleverntiltak. Enhver annen person som har nærkontakt med pasienten som behandles, skal informeres om muligheter for å redusere eksponeringen som følge av stråling fra pasienten.

Vis spesiell forsiktighet med legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu

- dersom du har nyreproblemer eller problemer med blodet eller bloddannende vev, som beinmarg (en hematologisk sykdomstilstand). Det er mulig at pasienter med disse sykdomstilstandene utsettes for økt eksponering for stråling, noe som fører til en større risiko for enkelte bivirkninger (se avsnitt 4. Mulige bivirkninger). Legen din vil vurdere de forventede fordelene ved legemiddelet mot de mulige risikoene og kan stoppe behandlingen hvis visse bivirkninger oppstår.
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- redusert antall blodplater (trombocytopeni), disse er viktige for å stanse blødning
- redusert antall hvite blodceller (leukopeni, lymfopeni eller nøytropeni) som er viktig for å beskytte kroppen mot infeksjon.

De fleste av disse tilfellene er milde og forbigående. Redusert antall av alle 3 typer blodceller (røde blodceller, blodplater og hvite blodceller – pancytopeni) har blitt beskrevet for noen pasienter. Behandlingen må stoppes hos pasienter med pancytopeni.

Siden lutetium (^{177}Lu) noen ganger kan påvirke blodcellene dine, vil legen ta blodprøver før du starter og ved regelmessige intervaller i løpet av behandlingen. Kontakt legen din hvis du opplever kortpustethet, blåmerker, blødninger fra nese, blødning fra tannkjøttet eller hvis du får feber.

Når lutetiumklorid (^{177}Lu) brukes til å radioaktivt merke bærerlegemidler som kalles somatostatinanaloger for å behandle krefttyper som starter i spesialiserte celler som kalles neuroendokrine celler (neuroendokrine svulster), skilles radioaktivt merkede legemiddelet ut av nyrene. Legen din vil derfor ta blodprøver for å måle nyrefunksjonen før du starter og under behandlingen.

Behandling med legemidler som radioaktivt merket med ^{177}Lu , kan påvirke måten leveren din virker på. I så fall kan du oppleve noen av de følgende symptomene: at huden og øynene blir gulaktig (gulstott), magesmerter (spesielt i den øvre delen av magen på høyre side), kvalme, oppkast, tretthet, dårlig matlyst, mørk urin og at du begynner å blø eller får blåmerker lettere enn vanlig. Legen vil ta en blodprøve for å sjekke leverfunksjonen din under behandlingen.

Lutetiummerkede (^{177}Lu) legemidler kan gis direkte inn i blodåren gjennom en hul nål som kalles kanyler. Det har vært rapporter om lekkasje av væske ut i det omkringliggende vevet (ekstravasasjon). Fortell legen dersom du får hevelser eller smerter i armen.

Etter at neuroendokrine svulster er behandlet med legemidler som er radioaktivt merket med ^{177}Lu , kan du få symptomer forbundet med frigjøring av hormoner fra tumorcellene, kjent som en karsinoid krise. Fortell legen dersom du føler deg svak eller svimmel eller opplever rødming (plutselig rødming i huden, vanligvis i ansiktet eller halsen) eller diaré etter behandlingen.

Behandling med legemidler radioaktivt merket med ^{177}Lu , kan forårsake tumorlysesyndrom, en sykdomstilstand som kommer av hurtig nedbryting av tumorceller. Dette kan føre til unormale blodprøveresultater, uregelmessig hjerterytme, nyresvikt eller anfall innen en uke etter behandling. Legen din vil utføre blodprøver for å overvåke deg for dette syndromet. Fortell legen din hvis du har muskeltremor, muskelsvakhet, forvirring eller kortpustethet.

Se også pakningsvedlegget til legemiddelet radioaktivt merket med ^{177}Lu for ytterligere advarsler og forsiktighetsregler.

Barn og ungdom

Snakk med din nukleærmedisinske lege hvis du er under 18 år.

Legemidler som er radioaktivt merket med ^{177}Lu , kan brukes hos barn og ungdom under 18 år. Les pakningsvedlegget til det aktuelle legemiddelet.

Andre legemidler og legemidler radiomerket med Ilumira

Snakk med din nukleærmedisinske lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, da disse kan påvirke prosedyren.

Det er ukjent om lutetiumklorid (^{177}Lu) kan påvirke andre legemidler, da dette ikke er spesielt undersøkt.

Graviditet og amming

Snakk med din nukleærmedisinske lege før du blir gitt et legemiddel radioaktivt merket med ^{177}Lu dersom det er en mulighet for at du er gravid, hvis du ikke har hatt menstruasjon når du skulle, eller hvis du ammer.

Dersom du er i tvil er det viktig at du rådfører deg med nukleærmedisinsk lege som har tilsyn med prosedyren.

Dersom du er gravid

Legemidler radioaktivt merket med ^{177}Lu , skal ikke gis hvis du er gravid.

Dersom du ammer

Du vil bli bedt om å slutte å amme under behandling med legemidler radioaktivt merket med ^{177}Lu . Spør din nukleærmedisinske lege om når du kan gjenoppta ammingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Legemiddelet radioaktivt merket med ^{177}Lu , kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Les pakningsvedlegget til det andre legemiddelet nøye.

3. Hvordan du bruker legemiddelet radioaktivt merket med Ilumira

Det er strenge lover for bruk, håndtering og destruksjon av radioaktive legemidler. Legemidler som er merket radioaktivt med ^{177}Lu , vil bare bli brukt på spesielle, kontrollerte områder. Dette legemiddelet vil kun bli håndtert og gitt til deg av personer som har fått opplæring og som er kvalifisert til å bruke det på en trygg måte. Disse personene vil utvise forsiktighet og sørge for sikker bruk av dette legemiddelet, og de vil holde deg oppdatert om hva de foretar seg.

Den nukleærmedisinske legen som har tilsyn med prosedyren, vil bestemme hvilken mengde som skal gis av legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu i ditt tilfelle. Dette vil være den minste mengden som er nødvendig for å oppnå riktig resultat, og er avhengig av legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu , som du blir gitt, og hva det brukes til.

Hvordan legemiddelet som er radioaktivt merket med Ilumira gis og gjennomføring av prosedyren

Ilumira må kun brukes i kombinasjon med et annet legemiddel (bærerlegemiddel) som er spesielt utviklet og godkjent for bruk sammen med (radioaktivt merket) lutetiumklorid (^{177}Lu). Måten dette blir gitt på, er avhengig av typen bærerlegemiddel. Les pakningsvedlegget til det andre legemiddelet.

Varighet av prosedyren

Din nukleærmedisinske lege vil informere deg om hvor lenge prosedyren vanligvis varer.

Etter at legemiddelet som er radioaktivt merket med Ilumira er gitt

Din nukleærmedisinske lege vil informere deg dersom du trenger å ta noen spesielle forholdsregler etter å ha fått legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu . Kontakt din nukleærmedisinske lege hvis du har noen spørsmål.

Hvis du har fått for mye legemiddel som er radioaktivt merket med Ilumira

Siden legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu , håndteres av en nukleærmedisinsk lege under strengt kontrollerte forhold, er det kun en svært liten sjanse for overdosering. I tilfelle overdosering vil du imidlertid få egnet behandling.

Dersom du har flere spørsmål om bruken av legemiddelet radioaktivt merket med ^{177}Lu , snakk med nukleærmedisinsk lege som har tilsyn med prosedyren.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu , forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige.

Hvis du opplever noen av de følgende bivirkningene, **må du si fra til legen din umiddelbart.**

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- reduserte verdier av røde blodceller (anemi)
- reduserte verdier av hvite blodceller (leukopeni)
- reduserte verdier av lymfocytter, en annen type hvit blodcelle (lymfopeni)
- reduserte verdier av blodplater (trombocytopeni)

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- en type kreft der beinmargen ikke lager nok friske blodceller eller blodplater (myelodysplastisk)
- reduserte verdier av nøytrofiler, en type hvite blodceller (nøytropeni)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- en hurtigvoksende krefttype der for mange myeloblaster (en type umoden hvit blodcelle) blir funnet i beinmargen og blodet (akutt myelogen leukemi)

Ikke kjent (forekommer hos et ukjent antall personer)

- Karsinoid krise
Karsinoid krise er en kombinasjon av symptomer forårsaket av frigivelse av serotonin og andre stoffer fra karsinoide tumorer. Symptomer kan omfatte rødming i ansiktet, flate angiomer (små ansamlinger av utvidede blodkar) i huden, diaré, pustevansker, rask puls og plutselige fall i blodtrykket, som forårsaker svimmelhet og ørhet.
- Tumorlysesyndrom
tumorlysesyndrom er en sykdomstilstand der tumorceller brytes ned og frigir innholdet sitt i blodstrømmen, noe som kan skade organer som hjertet, nyrene og leveren. Symptomer kan omfatte kvalme, oppkast, svakhet, tretthet, muskelkramper, anfall eller endringer i urinvolum.
- redusert antall røde blodceller, blodplater og hvite blodceller (pancytopeni)

Det er rapportert beinmargskreft (myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi) hos pasienter flere år etter behandling med lutetiummerkede (^{177}Lu) bærerlegemidler for nevroendokrine svulster.

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme
- oppkast
- lett, forbigående hårtap (alopesi)
Alopesi har blitt rapportert blant pasienter som har fått lutetiumbasert (^{177}Lu) peptidreseptor radioaktiv nuklidterapi for nevroendokrine svulster (tumorer som dannes fra celler som avgir hormoner i blodet i respons på et signal fra nervesystemet)

Ikke kjent (forekommer hos et ukjent antall personer)

- munntørrhet (rapportert blant pasienter med prostatakreft som fikk behandling med lutetium (^{177}Lu), og var midlertidig)

Etter at legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu er gitt, vil det avgi visse mengder ioniserende stråling (radioaktivitet) som betyr at det er en risiko for kreft og utvikling av arvelige skader. I alle tilfeller skal mulige fordeler ved å få et legemiddel radioaktivt merket være overveiende større enn risikoen ved stråling.

For mer informasjon kan du se pakningsvedlegget til legemiddelet som er radioaktivt merket med ^{177}Lu .

Melding av bivirkninger

Kontakt din nukleærmedisinske lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemiddelet.

5. Hvordan du oppbevarer Ilumira

Du skal ikke trenge å oppbevare dette legemiddelet. Spesialisert helsepersonell har ansvar for oppbevaring av legemiddelet i egnede lokaler. Oppbevaring av radioaktive legemidler vil skje i samsvar med nasjonale forskrifter om radioaktive materialer.

Påfølgende informasjon er kun beregnet for spesialister:

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Ilumira etter utløpsdatoen og klokkeslettet som er angitt på etiketten etter EXP. Ilumira skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot stråling.

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ilumira

- Virkestoff er lutetiumklorid (^{177}Lu).
1 ml steril oppløsning inneholder 37 GBq lutetiumklorid (^{177}Lu) ved referansetidspunktet for aktivitet (CAL), tilsvarende maksimalt 9 mikrogram lutetium (^{177}Lu) (som klorid). (GBq: Gigabecquerel er enheten som brukes som mål på radioaktivitet).
- Andre innholdsstoffer er fortynnet saltsyre og vann.

Hvordan Ilumira ser ut og innholdet i pakningen

Ilumira er en stamoppløsning til radioaktive legemidler, oppløsning. Det er en klar og fargeløs oppløsning i 2 ml eller 10 ml fargeløst hetteglass av type I med henholdsvis konisk eller flat bunn, lukket med en fluorpolymerbelagt brombutylgummipropp og aluminiumsforsegling.

Hetteglassene er ligger i en blybeholder for beskyttende skjerming og pakket i en yttereske.

Pakningsstørrelser

2 ml hetteglass: 1, 2, 3 eller 4 hetteglass

10 ml hetteglass: 1, 2, 3 eller 4 hetteglass

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Volumet i et hetteglass varierer fra 0,05-6,6 ml oppløsning (tilsvarende 1,8-244,2 GBq ved ART). Volumet er avhengig av mengden legemiddel kombinert med Ilumira som kreves for administrering av nukleærmedisinske legen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Nederland

Tilvirker

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road
Portmarnock, D13 WC83
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Fullstendig preparatomtale for Ilumira følger med som et separat dokument i pakningen til legemiddelet, med det formålet å gi helsepersonell vitenskapelig og praktisk tilleggsinformasjon om bruken av dette radioaktive legemiddelet.

Se preparatomtalen.