

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EndolucinBeta, 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 40 GBq lutetu chlorku (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej ART – (w określonym dniu i określonym czasie), odpowiadających 10 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) (w roztworze kwasu solnego).

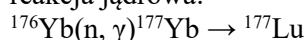
Czas ART został zdefiniowany jako godz. 12:00 (południe) w planowanym dniu radioznakowania, zgodnie ze wskazaniem klienta i może przypadać między 0 a 7. dniem od dnia produkcji.

Każda fiolka o objętości 2 ml zapewnia aktywność od 3 do 80 GBq, odpowiadającą 0,73 – 19 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) w czasie ART. Objętość wynosi 0,075-2 ml.

Każda fiolka o objętości 10 ml zapewnia aktywność od 8 do 150 GBq, odpowiadającą 1,9 – 36 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) w ART. Objętość wynosi 0,2-3,75 ml.

Aktywność właściwa (^{177}Lu) wynosi 4 110 GBq/mg lutetu. Aktywność właściwa produktu leczniczego w czasie ART jest podana na etykiecie i zawsze jest większa niż 3 000 GBq/mg lutetu.

Chlorek lutetu (^{177}Lu) bez dodanego nośnika (n.c.a.) jest wytwarzany poprzez napromienianie iterbu (^{176}Yb) wysoce wzbogaconego (> 99 %) w źródła neutronów za pomocą strumienia neutronów termicznych o gęstości od 10^{13} do $10^{16} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. W procesie napromieniania zachodzi następująca reakcja jądrowa:



Wytworzony iterb (^{177}Yb) o okresie półtrwania wynoszącym 1,9 godz. rozpada się do lutetu (^{177}Lu). W procesie chromatograficznym nagromadzony lutet (^{177}Lu) zostaje chemicznie oddzielony od oryginalnego materiału docelowego.

Lutet (^{177}Lu) emituje zarówno cząstki β^- o średniej energii, jak i kwanty promieniowania gamma widoczne w badaniach obrazowych oraz charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym 6,647 dnia. W tabeli 1 przedstawiono główne poziomy emisji promieniowania lutetu (^{177}Lu).

Tabela 1: Główne poziomy emisji promieniowania lutetu (^{177}Lu)

Promieniowanie	Energia (keV)*	Zawartość (%)
Beta (β^-)	47,66	11,61
Beta (β^-)	111,69	9,0
Beta (β^-)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

* średnie energie podano dla cząstek beta

Lutet (^{177}Lu) rozpada się przez emisję promieniowania beta do stabilnego hafnu (^{177}Hf).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Prekursor radiofarmaceutyku, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy EndolucinBeta jest prekursorem radiofarmaceutyku i z tego względu nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów. Przeznaczony jest do stosowania wyłącznie w celu radioznakowania produktów leczniczych (molekuł nośnikowych), specjalnie opracowanych i dopuszczonych do stosowania w celu znakowania chlorkiem lutetu (^{177}Lu).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy EndolucinBeta może być stosowany wyłącznie przez fachowy personel medyczny posiadających doświadczenie w zakresie radioznakowania *in vitro*.

Dawkowanie

Ilość produktu leczniczego EndolucinBeta niezbędnego do radioznakowania oraz dawka produktu leczniczego radioznakowanego lutetem (^{177}Lu) podawanego następnie pacjentowi zależą od rodzaju radioznakowanego produktu leczniczego oraz zamierzonego sposobu jego użycia. Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Dzieci i młodzież

Szczegółowe informacje na temat stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) u dzieci i młodzieży dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

Sposób podawania

Produkt leczniczy EndolucinBeta przeznaczony jest do radioznakowania *in vitro* produktów leczniczych, które są następnie podawane pacjentom określoną drogą podania.

Produktu leczniczego EndolucinBeta nie należy podawać bezpośrednio pacjentowi.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona lub podejrzewana ciąża, lub jeśli ciąży nie można wykluczyć (patrz punkt 4.6).

Informacje na temat przeciwwskazań do stosowania poszczególnych produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualne uzasadnienie korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione możliwą

korzyścią. Podawana aktywność powinna być w każdym przypadku tak mała, jak to możliwe do uzyskania wymaganego efektu terapeutycznego.

Produkt leczniczy EndolucinBeta nie jest przeznaczony do bezpośredniego podania pacjentowi, lecz powinien być używany do celów radioznakowania molekuł nośnikowych, takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy, witaminy lub inne substraty.

Zaburzenie czynności nerek i hematologiczne

W tej populacji pacjentów należy starannie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, gdyż możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie. Zaleca się przeprowadzenie indywidualnych pomiarów dozymetrycznych promieniowania dla poszczególnych narządów, które mogą nie być docelowymi narządami poddawanyemu leczeniu.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka

Przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki (AML) zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych izotopem lutetu (^{177}Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynych (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę, rozważając bilans korzyści i ryzyka, zwłaszcza u pacjentów z możliwymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza ekspozycja na chemioterapeutyki (takie jak produkty alkilujące).

Mielosupresja

Niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia i rzadziej neutropenia mogą wystąpić podczas terapii radioligandami znakowanymi lutetem (^{177}Lu). Większość działań niepożądanych jest łagodna i przemijająca, ale w niektórych przypadkach pacjenci wymagali transfuzji krwi i płytek krwi. U niektórych pacjentów może to dotyczyć więcej niż jednej linii komórek i opisywano pancytopenię wymagającą przerwania leczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać morfologię krwi i monitorować ją regularnie podczas leczenia.

Napromienianie nerek

Radioznakowane analogi somatostatyny są usuwane przez nerki. Nefropatię spowodowaną promieniowaniem zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynych z użyciem innych radioizotopów. Czynność nerek, w tym wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR), należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia oraz należy rozważyć zastosowanie ochrony nerek, zgodnie z wytycznymi klinicznymi produktu leczniczego znakowanego radionuklidem.

Hepatotoksyczność

Po wprowadzeniu produktu do obrotu i w piśmiennictwie zgłoszono przypadki hepatotoksyczności u pacjentów z przerzutami do wątroby poddawanych terapii guzów neuroendokrynych z użyciem radionuklidów znakowanymi lutetem (^{177}Lu) celowanych na receptory peptydowe. W trakcie leczenia należy regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiły ww. reakcje, konieczne może być zmniejszenie dawki.

Zespoły uwalniania hormonów

Odnotowano przypadki przelomu rakowiakowego i innych zespołów związanych z uwalnianiem hormonów z guzów neuroendokrynych hormonalnie czynnych po zastosowaniu terapii z użyciem radionuklidów znakowanymi lutetem (^{177}Lu) celowanych na receptory peptydowe, które mogą być związane z napromienianiem komórek guza. Zgłoszone działania niepożądane obejmują nagłe zaczerwienienie twarzy i biegunkę związane z niedociśnieniem. W niektórych przypadkach (np. u pacjentów z niedostateczną farmakologiczną kontrolą działań niepożądanych) należy rozważyć obserwację pacjentów podczas dobowej hospitalizacji. W przypadku kryzysów hormonalnych leczenie może obejmować: podanie dożylnie dużej dawki analogów somatostatyny, podanie dożylnie płynów, podanie kortykosteroidów i skorygowanie zaburzeń elektrolitowych u pacjentów, u których występuje biegunka i (lub) wymioty.

Zespół rozpadu guza (TLS)

Zespół rozpadu guza (TLS) zgłoszono po terapii radioligandami znakowanymi lutetem (^{177}Lu). Pacjenci z niewydolnością nerek w wywiadzie oraz z nowotworem o dużej masie mogą być narażeni na większe ryzyko i powinni być leczeni przy zachowaniu większej ostrożności. Czynności nerek, a także równowagę elektrolitową należy ocenić podczas wizyty początkowej oraz w trakcie leczenia.

Wynacznienie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wynacznienia ligandów znakowanych lutetem (^{177}Lu). W przypadku wynacznienia należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego oraz niezwłocznie poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej oraz radiofarmaceutę. Postępowanie powinno być zgodne z lokalnymi protokołami.

Ochrona radiologiczna

Oszacowanie emisji z punktów źródłowych pokazuje, że średnia moc dawki 20 godzin po podaniu dawki 7,3 GBq radiofarmaceutyku znakowanego produktem leczniczym EndolucinBeta (radioaktywność reszkowa 1,5 GBq), na jaką narażona jest osoba znajdująca się w odległości 1 metra od środka ciała pacjenta o promieniu brzuszonym wynoszącym 15 cm, to 3,5 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$. Dwukrotne zwiększenie odległości od pacjenta do 2 metrów zmniejsza moc dawki czterokrotnie, do wartości 0,9 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$. Ta sama dawka u pacjenta z promieniem brzuszonym wynoszącym 25 cm daje moc dawki rzędu 2,6 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$ przy odległości 1 m. Próg uznany ogólnie za dopuszczalny do wypisania ze szpitala leczonego pacjenta wynosi 20 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$. W większości krajów limit ekspozycji dla personelu szpitala ustalono na tym samym poziomie jak dla ogółu społeczeństwa i wynosi on 1 mSv/rok. Przy założeniu średniej mocy dawki na poziomie 3,5 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$ pozwoliłoby to personelowi szpitala pracować około 300 godzin/rok w bliskim otoczeniu pacjentów leczonych radiofarmaceutykami znakowanymi produktem leczniczym EndolucinBeta bez stosowania środków ochrony indywidualnej przeciw promieniowaniu. Naturalnie oczekuje się, że personel zakładu medycyny nuklearnej będzie stosował standardowe środki ochrony radiologicznej. Wszelkie inne osoby przebywające w bliskim otoczeniu leczonego pacjenta należy poinformować o możliwych metodach zmniejszenia ekspozycji na promieniowanie emitowane przez pacjenta.

Szczególne ostrzeżenia

Informacje o specjalnych ostrzeżeniach i szczególnych środkach ostrożności dotyczących stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) dostępne są również w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Informacje na temat środków ostrożności dla krewnych, opiekunów oraz personelu szpitala zamieszczono w punkcie 6.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji chlorku lutetu (^{177}Lu) z innymi produktami leczniczymi.

Informacje dotyczące interakcji w związku z użyciem produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Jeśli zachodzi potrzeba podania produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) kobiecie w wieku

rozrodczym, konieczne jest ustalenie, czy nie jest ona w ciąży. Jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka w przewidywanym terminie, należy uznać, że jest ona w ciąży do chwili, gdy ciąża nie zostanie wykluczona. W razie wątpliwości dotyczących możliwej ciąży (jeśli u kobiety nie wystąpiła miesiączka, jeśli miesiączki są bardzo nieregularne, itp.), należy zaproponować pacjentce alternatywne metody terapii, bez użycia promieniowania jonizującego (jeśli takie istnieją). Ciążę należy wykluczyć za pomocą odpowiedniego, zatwierdzonego testu przed podaniem produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu).

Ciąża

Ze względu na zagrożenie dla płodu związane z ekspozycją na promieniowanie jonizujące stosowanie produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) jest przeciwwskazane w przypadku stwierdzenia podejrzenia ciąży, lub jeśli ciąża nie wykluczono (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Przed podaniem preparatów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć ewentualne odroczenie podania radiofarmaceutyku do chwili zakończenia karmienia piersią oraz wybór najkorzystniejszego preparatu radiofarmaceutycznego pod względem przenikania aktywności do mleka. Jeśli podanie produktu leczniczego uznano za konieczne, należy zaprzestać karmienia piersią i odrzucić cały ściągnięty pokarm.

Płodność

Biorąc pod uwagę dane pochodzące z piśmiennictwa oraz przyjmując podejście konserwatywne (maksymalna dawka dla pacjenta wynosząca 10 GBq, średnia wydajność znakowania oraz brak dodatkowych środków zabezpieczających), można uznać, że produkty lecznicze znakowane lutetem (^{177}Lu) nie mają szkodliwego wpływu na reprodukcję, w tym na uszkodzenia w procesie spermatogenezy w męskich jądrach ani na uszkodzenia genetyczne w męskich jądrach lub żeńskich jajnikach.

Dalsze informacje dotyczące stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) w odniesieniu do płodności przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Informacje dotyczące wpływu produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące w wyniku podania znakowanego lutetem (^{177}Lu) produktu leczniczego przygotowanego w drodze radioznakowania produktem leczniczym EndolucinBeta są zależne od zastosowanego produktu leczniczego. Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do radioznakowania.

Narażenie na promieniowanie jonizujące jest powiązane z ryzykiem wywołania chorób nowotworowych i wad wrodzonych.

Dawka promieniowania pochłonięta w wyniku terapeutycznej ekspozycji może prowadzić do zwiększonej zachorowalności na choroby nowotworowe i do zwiększenia występowania mutacji.

W każdym przypadku należy ocenić ryzyko stosowania produktu leczniczego, czyli czy zagrożenie wynikające z napromieniowania jest mniejsze niż ryzyko wynikające z samej choroby.

Działania niepożądane podzielono na grupy zgodnie z konwencją częstości występowania według MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową (zespołem mielodysplastycznym) (patrz punkt 4.4)	Ostra białaczka szpikowa (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Trombocytopenia Leukopenia Limfopenia	Neutropenia		Pancytopenia
Zaburzenia endokrynologiczne				Przełom rakowiaka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zespół rozpadu guza
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty			Suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie			

Opis wybranych działań niepożądanych

Wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami otrzymujących radioligandy znakowane lutetem (^{177}Lu) celowane na specyficzny antygen błony sterca (PSMA) zgłaszano suchość w jamie ustnej, która była przemijająca.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Wśród pacjentów otrzymujących terapię z użyciem radionuklidów znakowanych lutetem (^{177}Lu) celowanych na receptory peptydowe w leczeniu guzów neuroendokrynnych obserwowano łysienie, opisywane jako łagodne i przemijające.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Obecność wolnego chlorku lutetu (^{177}Lu) w organizmie w wyniku nieumyślnego podania produktu leczniczego EndolucinBeta prowadzi do nasilonego działania toksycznego na szpik kostny i uszkodzenia hematopoetycznych komórek macierzystych. Dlatego w przypadku nieumyślnego podania produktu leczniczego EndolucinBeta radiotoksyczność w organizmie pacjenta musi zostać zmniejszona przez natychmiastowe podanie (tj. w ciągu 1 godz.) substancji chelatujących, takich jak sole wapniowo-sodowe Ca-DTPA lub Ca-EDTA, w celu przyspieszenia eliminacji radionuklidu z organizmu.

Placówki medyczne stosujące produkt leczniczy EndolucinBeta do znakowania molekuł nośnikowych dla celów terapeutycznych muszą dysponować następującymi substancjami:

- Ca-DTPA (dietylenodiaminoocetan trisodu wapnia) lub
- Ca-EDTA (etylenodiaminoocetan disodu wapnia).

Powyższe produkty chelatujące eliminują radiotoksyczność lutetu (^{177}Lu) poprzez wymianę jonów wapnia w kompleksie na jony lutetu (^{177}Lu). Dzięki zdolności do tworzenia rozpuszczalnych w wodzie kompleksów z ligandami chelatującymi (DTPA, EDTA) kompleksy lutetu (^{177}Lu) są szybko usuwane przez nerki.

Jeden gram substancji chelatującej należy podać w postaci powolnego, trwającego 3–4 minuty dożylnego wstrzyknięcia lub wlewu (1 g na 100–250 ml roztworu glukozy lub 9 mg/ml [0,9 %] roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań).

Skuteczność chelatowania jest największa bezpośrednio po podaniu lub w ciągu jednej godziny od podania, kiedy radionuklid ciągle jeszcze krąży lub dostępny jest w płynach tkankowych i osoczu. Nawet po upływie więcej niż 1 godziny od ekspozycji nie należy rezygnować z podania czynnika chelatującego, który jednak będzie miał ograniczoną skuteczność. Dożylne podawanie znakowanego produktu leczniczego nie powinno trwać dłużej niż 2 godziny.

Należy zawsze monitorować parametry krwi pacjenta i natychmiast podjąć stosowne działania w przypadku wystąpienia objawów radiotoksyczności.

Toksyczność wolnego lutetu (^{177}Lu) z powodu jego uwalniania się *in vivo* ze znakowanych produktów leczniczych do organizmu w trakcie terapii może zostać zmniejszona poprzez podanie czynników chelatujących.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne terapeutyczne preparaty radiofarmaceutyczne, kod ATC: V10X

Właściwości farmakodynamiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu. Stosowne informacje dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Lutet (^{177}Lu) emituje cząstki β o średniej maksymalnej energii (0,498 MeV) przy maksymalnej

penetracji tkanki na głębokość około 2 mm. Lutet (^{177}Lu) emituje również niskoenergetyczne promieniowanie γ , które umożliwia scyntyografię, badania biodystrybucji i dozymetrii z użyciem tych samych produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego EndolucinBeta we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży na podstawie tego, że określony produkt leczniczy nie niesie ze sobą istotnych korzyści terapeutycznych w stosunku do istniejącego leczenia w przypadku dzieci i młodzieży. Uchylenie obowiązku nie obejmuje jednak zastosowań terapeutycznych produktu leczniczego, gdy jest połączony z molekułą nośnikową (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży można znaleźć w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu.

Dystrybucja po nieumyślnym dożylnym podaniu chlorku lutetu (^{177}Lu)

U samców i samic szczurów chlorek lutetu (^{177}Lu) jest szybko usuwany z krwi po dożylnym podaniu: po 5 minutach od podania wstrzyknięcia we krwi wykrywa się jedynie 1,52 % poziomu podanej aktywności (%ID) (co odpowiada 0,08 %ID/g), a po upływie 1 godziny od podania dawki nie stwierdza się aktywności powyżej poziomu podstawowego. Chlorek lutetu (^{177}Lu) ulega dystrybucji głównie do wątroby, śledziony i kości. Po jednej godzinie nagromadzona w wątrobie ilość stanowi 9,56 % podanej aktywności na jeden gram (%ID/g), natomiast w śledzionie: 5,26 %ID/g. Zawartość w kościach zwiększa się z 0,01 %ID/g po 5 minutach do 0,23 %ID/g po 12 godzinach. W ciągu kolejnych 28 dni obserwuje się dalszy wychwytywanie lutetu (^{177}Lu) w kościach, który jest kompensowany częściowo rozkładem radioaktywnym. Uwzględniając okres półtrwania radioaktywnego izotopu lutetu (^{177}Lu) wynoszący 6,647 dnia, radioaktywność utrzymująca się w kościach po 28 dniach wynosi jedynie około 0,06 %ID/g.

Wydalanie z kałem i moczem jest powolne. W wyniku wydalania i rozkładu radioaktywnego całkowita radioaktywność pozostała w organizmie po 28 dniach stanowi około 1,8 % podanej dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości toksykologiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu.

Toksyczność nieradioaktywnego chlorku lutetu była przedmiotem badań na różnych ssakach i z wykorzystaniem różnych dróg podania. Po podaniu dootrzewnowym wartość LD_{50} u myszy wyniosła około 315 mg/kg. U kotów nie obserwowano żadnego wpływu farmakologicznego na czynność układu oddechowego i układu krążenia w przypadku dożylnego podania dawki kumulacyjnej wynoszącej do 10 mg/kg. Wysoka dawka 10 GBq chlorku lutetu (^{177}Lu) zawiera 2,4 μg lutetu, co odpowiada dawce u człowieka wynoszącej 0,034 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Ta dawka jest o około 7 rzędów wielkości niższa od wartości LD_{50} po podaniu dootrzewnowym u myszy i o ponad 5 rzędów wielkości niższa od poziomu NOEL obserwowanego u kotów. Dlatego można wykluczyć toksyczność jonów lutetu w produktach leczniczych znakowanych produktem EndolucinBeta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas chlorowodorowy, rozcieńczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Radioznakowanie produktów leczniczych takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy, witaminy lub inne substraty chlorku lutetu (^{177}Lu) jest bardzo czułe na obecność śladowych zanieczyszczeń metalami.

Stąd bardzo ważne jest, aby wszelkie naczynia szklane, igły do strzykawek itp., używane do sporządzania radioznakowanego produktu leczniczego, zostały uprzednio dokładnie wyczyszczone w celu wyeliminowania możliwości wystąpienia takich śladowych zanieczyszczeń metalami. W celu zminimalizowania śladowych zanieczyszczeń metalami należy używać tylko igieł odpornych na rozcieńczone kwasy (np. innych niż metalowe).

Nie mieszać niniejszego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi innymi niż produkt leczniczy do znakowania, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Do 9 dni od daty produkcji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda pobrania produktu leczniczego z fiolki lub wstrzyknięcia innej substancji do fiolki nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy użyć natychmiast.

Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu leczniczego odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

Przechowywanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

Brak specjalnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I o pojemności 2 ml lub 10 ml - odpowiednio - w kształcie litery V lub z płaskim dnem, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej oraz zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem.

Fiolki znajdują się w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia ochrony i są zapakowane w metalową puszkę i zewnętrzne pudełko kartonowe.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy EndolucinBeta nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów.

Ostrzeżenie ogólne

Preparaty radiofarmaceutyczne mogą być odbierane, przygotowywane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby w odpowiednich warunkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie preparatów radiofarmaceutycznych regulują rozporządzenia i (lub) odpowiednie pozwolenia wydawane przez właściwe organy.

Przygotowanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się w sposób odpowiadający zarówno wymaganiom ochrony radiologicznej, jak i tym dotyczącym jakości produktów farmaceutycznych. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Instrukcja dotycząca sporządzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeżeli w dowolnym momencie sporządzania produktu leczniczego dojdzie do uszkodzenia pojemnika, nie należy stosować produktu.

Produkt leczniczy należy podawać w sposób minimalizujący ryzyko jego zanieczyszczenia oraz narażenia operatorów na promieniowanie. Należy obowiązkowo stosować odpowiednią osłonę.

Wskaźniki dawki powierzchniowej oraz dawka skumulowana zależą od wielu czynników. Pomiary wykonywane w placówce oraz podczas pracy mają krytyczne znaczenie i należy je wykonywać w celu dokładnego określenia i poinformowania o ogólnej dawce promieniowania przyjętego przez personel. Zaleca się, aby fachowy personel medyczny ograniczył czas bliskiego kontaktu z pacjentami, którym wstrzyknięto radiofarmaceutyki znakowane lutetem (^{177}Lu). Do monitorowania pacjentów zaleca się stosowanie systemu monitorów telewizyjnych. Biorąc pod uwagę okres półtrwania lutetu (^{177}Lu), jest to szczególnie zalecane dla uniknięcia skażenia wewnętrznego. Z tego względu w przypadku każdego bezpośredniego kontaktu z radiofarmaceutyką (fiolką i strzykawką) i pacjentem obowiązkowe jest stosowanie rękawic ochronnych (lateksowych lub nitylowych) wysokiej jakości. Nie ma konkretnych zaleceń w celu zminimalizowania narażenia na promieniowanie w wyniku wielokrotnego narażenia poza ścisłym przestrzeganiem powyższych zasad.

Podawanie radiofarmaceutyków stwarza ryzyko dla innych osób związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem spowodowanym rozlaniem moczu, wymiocin itp. W związku z tym należy zastosować środki ochrony radiologicznej zgodne z krajowymi przepisami.

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 lipca 2016 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Dawka promieniowania pochłonięta przez poszczególne narządy w wyniku dożylnego podania produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) zależy od typu cząsteczki poddanej radioznakowaniu.

Informacje dotyczące dozymetrii radiacyjnej każdego produktu leczniczego po podaniu produktu leczniczego radioznakowanego są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w Ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Poniższa tabela dozymetryczna umożliwia ocenę udziału niezwiązanego lutetu (^{177}Lu) w dawce promieniowania przyjętej po podaniu produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) lub w wyniku przypadkowego dożylnego wstrzyknięcia produktu leczniczego EndolucinBeta.

Szacunkowe dane dozymetryczne opierają się na badaniu biodystrybucji u szczurów, przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi MIRD nr 16, a obliczenia przeprowadzono przy użyciu oprogramowania OLINDA 1.1. Punkty czasowe pomiarów były następujące: 5 minut, 1 godzina, 12 godzin, 2 dni, 7 dni i 28 dni.

Tabela 2: Szacunkowe dawki promieniowania pochłoniętego przez dany narząd i dawki skuteczne (mSv/MBq) po nieumyślnym dożylnym podaniu $^{177}\text{LuCl}_3$ w różnych grupach wiekowych u ludzi, na podstawie danych z badań na szczurach (n = 24)

Narząd	Dawka pochłonięta na jednostkę podanej radioaktywności (mSv/MBq)				
	Dorośli (73,7 kg)	15 lat (56,8 kg)	10 lat (33,2 kg)	5 lat (19,8 kg)	1 rok (9,7 kg)
Nadnercza	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Mózg	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Piersi	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Ściana dolnej części jelita grubego	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Jelito cienkie	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Ściana żołądka	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Ściana górnej części jelita grubego	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Ściana serca	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Nerki	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Wątroba	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Płuca	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Mięśnie	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Jajniki	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Trzustka	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Szpipek kostny czerwony	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Preosteoblasty	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Skóra	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Śledziona	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Jądra	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Grasica	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Tarczycyca	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Ściana pęcherza moczowego	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435

Macica	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Reszta organizmu	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Dawka skuteczna (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

Dawka skuteczna u dorosłej osoby o masie ciała wynoszącej 73,7 kg w następstwie nieumyślnego dożylnego wstrzyknięcia aktywności 1 GBq wyniosłaby 534 mSv.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Przed użyciem produktu leczniczego należy sprawdzić opakowanie oraz poziom radioaktywności. Aktywność można zmierzyć za pomocą komory jonizacyjnej.

Lutet (^{177}Lu) jest źródłem promieniowania beta (-) oraz gamma. Pomiary aktywności przy użyciu komory jonizacyjnej są bardzo wrażliwe na czynniki geometryczne, dlatego powinny być wykonywane wyłącznie w odpowiednio zwalidowanych warunkach geometrycznych.

Należy zachować ogólne środki ostrożności dotyczące sterylności i radioaktywności.

Produkt leczniczy należy pobrać z fiolki w warunkach aseptycznych. Fiolki można otwierać dopiero po uprzednim zdezynfekowaniu korka. Roztwór należy pobrać z fiolki przez korek przy użyciu jednodawkowej strzykawki pokrytej odpowiednią osłoną ochronną i sterylnej igły jednorazowego użytku, bądź za pomocą zarejestrowanego automatycznego systemu podawania.

W przypadku uszkodzenia fiolki nie należy stosować produktu leczniczego.

Środek kompleksujący i inne odczynniki należy dodać do fiolki z chlorkiem lutetu (^{177}Lu). Wolny lutet (^{177}Lu) jest wychwytywany i gromadzony w kościach. Może to skutkować rozwojem kostniakomięsaków. Przed dożylnym podaniem koniugatów znakowanych lutetem (^{177}Lu) zaleca się dodanie środka wiążącego, np. DTPA, aby utworzył on kompleks z potencjalnie występującym wolnym lutetem (^{177}Lu) umożliwiającą szybkie wydalenie lutetu (^{177}Lu) przez nerki.

Należy zapewnić odpowiednią kontrolę czystości radiochemicznej gotowych do użycia preparatów radiofarmaceutycznych uzyskanych poprzez radioznakowanie produktem leczniczym EndolucinBeta. Graniczne poziomy zanieczyszczeń radiochemicznych należy ustalić, uwzględniając radiotoksyczny potencjał lutetu (^{177}Lu). W konsekwencji należy zminimalizować ilość wolnego, niezwiązanego lutetu (^{177}Lu).

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUSZKA METALOWA I PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EndolucinBeta 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór
Chlorek lutetu (^{177}Lu)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 40 GBq chlorku lutetu (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (ART).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas chlorowodorowy, rozcieńczony

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór.

OBJĘTOŚĆ: ...ml
AKTYWNOŚĆ: ...GBq/fiolka w ART ART: {DD/MM/RRRR 12:00 CET}
Aktywność ...GBq/mg w ART
swoista:

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania po radioznakowaniu *in vitro*.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

Przechowywać zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi substancji radioaktywnych.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ITM Medical Isotopes GmbH D-85748 Garching/Niemcy

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OSŁONA OŁOWIANA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EndolucinBeta 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór
Chlorek lutetu (^{177}Lu)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Jeden ml roztworu zawiera 40 GBq chlorku lutetu (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (ART).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas chlorowodorowy, rozcieńczony

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór.

OBJĘTOŚĆ: ...ml
AKTYWNOŚĆ: ...GBq/fiolka w ART ART: {DD/MM/RRRR 12:00 CET }
Aktywność ...GBq/mg w ART
swoista:

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania po radioznakowaniu *in vitro*.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

Przechowywać zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi substancji radioaktywnych.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Niemcy

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA (2 ml, 10 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

EndolucinBeta 40 GBq/ml

Chlorek lutetu (¹⁷⁷Lu)

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP {DD/MM/RRRR, gg:00 CET}

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

OBJĘTOŚĆ: ...ml

AKTYWNOŚĆ: ...GBq/fiolka

ART: {DD/MM/RRRR 12:00 CET}

6. INNE



ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching
Niemcy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacje dla pacjenta

EndolucinBeta, 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór Chlorek lutetu (^{177}Lu)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku wyznakowanego lekiem EndolucinBeta, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował badanie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek EndolucinBeta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku wyznakowanego lekiem EndolucinBeta
3. Jak stosować leki wyznakowane lekiem EndolucinBeta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek EndolucinBeta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest EndolucinBeta i w jakim celu się go stosuje

EndolucinBeta jest lekiem radiofarmaceutycznym, który nie jest przeznaczony do samodzielnego stosowania. Należy go stosować po wyznakowaniu nim innych leków (leków nośnikowych).

EndolucinBeta to typ leku określany jako prekursor radiofarmaceutyku. Zawiera on substancję czynną, chlorek lutetu (^{177}Lu), która emituje promieniowanie beta, zapewniając efekt miejscowego napromieniania. To napromienianie jest stosowane w leczeniu określonych chorób.

Lek EndolucinBeta należy połączyć przed podaniem z lekiem nośnikowym w procesie określanym jako radioznakowanie. Następnie lek nośnikowy przenosi lek EndolucinBeta do ogniska chorobowego w organizmie.

Te leki nośnikowe opracowano specjalnie do stosowania w połączeniu z chlorkiem lutetu (^{177}Lu) i mogą to być substancje zaprojektowane w celu rozpoznawania określonego typu komórek w organizmie.

Stosowanie leków radioznakowanych lekiem EndolucinBeta jest związane z ekspozycją na pewną dawkę radioaktywności. Lekarz prowadzący i lekarz medycyny nuklearnej uznali, że korzyść kliniczna wynikająca z zabiegu z zastosowaniem leku radiofarmaceutycznego przewyższa ryzyko wynikające z napromieniania.

Należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta do leku, który będzie radioznakowany lekiem EndolucinBeta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta

Leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta nie wolno stosować:

- jeśli pacjent ma uczulenie na chlorek lutetu (^{177}Lu) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z Ulotką dla pacjenta do leku, który będzie radioznakowany lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek EndolucinBeta nie jest przeznaczony do bezpośredniego podawania pacjentom.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta:

- jeśli u pacjenta występuje niewydolność nerek lub choroba szpiku kostnego.

Leczenie lutetem (^{177}Lu) może prowadzić do wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość),
- zmniejszenie liczby płytek we krwi (trombocytopenia), które pełnią ważną rolę w zatrzymaniu krwawienia,
- zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, limfopenia lub neutropenia), które pełnią ważną rolę w ochronie organizmu przed zakażeniem.

Większość tych zdarzeń jest łagodna i przemijająca. U niektórych pacjentów opisywano zmniejszoną liczbę wszystkich 3 rodzajów krwinek (czerwonych krwinek, płytek krwi i białych krwinek - pancytopenię), wymagającą przerwania leczenia.

Ponieważ lutet (^{177}Lu) może czasami wpływać na komórki krwi, lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem leczenia i będzie je wykonywać w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli wystąpi duszność, zasinienie, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł lub gorączka.

Podczas celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny stosowanej w leczeniu guzów neuroendokrynych, radioznakowane analogi somatostatyny są wydalane przez nerki. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia przez pacjenta i w trakcie leczenia lekarz przeprowadzi badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek.

Leczenie lutetem (^{177}Lu) może spowodować zaburzenia czynności wątroby. W celu monitorowania czynności wątroby w trakcie leczenia lekarz prowadzący przeprowadzi badanie krwi.

Produkty lecznicze znakowane radioaktywnie produktem lutet (^{177}Lu) mogą być podawane bezpośrednio do żyły pacjenta za pośrednictwem rurki nazywanej kaniulą. Zgłaszano przypadki wycieku płynu do otaczającej tkanki (wynacznienie). Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent odczuwa obrzęk lub ból w ramieniu.

Po leczeniu guzów neuroendokrynych lutetem (^{177}Lu) u pacjentów mogą wystąpić objawy związane z uwalnianiem hormonów z komórek guza, co określa się mianem przełomu rakowiakowego. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli czuje się słabo lub ma zawroty głowy lub gdy występują u niego nagłe zaczerwienienia twarzy lub biegunka po leczeniu.

Leczenie lutetem (^{177}Lu) może spowodować wystąpienie zespołu rozpadu guza (TLS) wskutek szybkiego rozpadu komórek guza. Może to prowadzić do nieprawidłowych wyników badań krwi, nieregularnej pracy serca, niewydolności nerek lub napadów drgawkowych w ciągu tygodnia od zastosowania leczenia. Lekarz przeprowadzi badania krwi w celu monitorowania pacjenta pod kątem wystąpienia TLS. Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpią skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie lub duszności.

Dodatkowe ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawiono w Ulotce dla pacjenta do leku, który będzie radioznakowany lekiem EndolucinBeta.

Dzieci i młodzież

Lek EndolucinBeta nie należy podawać bezpośrednio dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia.

Leki radioznakowane lekiem EndolucinBeta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, ponieważ mogą one zakłócać badanie.

Nie ma danych na temat możliwych interakcji chlorku lutetu (^{177}Lu) z innymi lekami, ponieważ nie przeprowadzono stosownych badań.

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli istnieje możliwość, że pacjentka jest w ciąży, jeżeli opóźnia się krwawienie miesięczkowe lub jeżeli pacjentka karmi piersią, należy poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem leków radioznakowanych lekiem EndolucinBeta.

W razie wątpliwości ważne jest skonsultowanie się z lekarzem specjalistą medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował badanie.

Jeśli pacjentka jest w ciąży

Leków radioznakowanych lekiem EndolucinBeta nie wolno podawać, jeśli pacjentka jest w ciąży.

Jeśli pacjentka karmi piersią

Pacjentka zostanie poproszona o zaprzestanie karmienia piersią.

Możliwość powrotu do karmienia piersią należy uzgodnić z lekarzem medycyny nuklearnej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Leki stosowane w skojarzeniu z lekiem EndolucinBeta mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy dokładnie zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta tego leku.

3. Jak stosować leki radioznakowane lekiem EndolucinBeta

Istnieją ścisłe przepisy dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania radiofarmaceutyków. Leki radioznakowane lekiem EndolucinBeta można stosować wyłącznie w specjalnie kontrolowanych miejscach. Lek ten mogą przygotowywać i podawać wyłącznie osoby z odpowiednim przeszkoleniem i kwalifikacjami w zakresie bezpieczeństwa jego stosowania. Osoby te podejmują specjalne środki ostrożności w celu bezpiecznego stosowania leku i na bieżąco informują pacjenta o swoich działaniach.

Lekarz medycyny nuklearnej nadzorujący zabieg zdecyduje o dawce leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta, jaką należy zastosować w danym przypadku. Będzie to najmniejsza dawka niezbędna do uzyskania odpowiedniego wyniku, w zależności od leku przyjętego w połączeniu z lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta oraz powodu jego zastosowania.

Podanie leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta oraz przeprowadzenie badania

Lek radiofarmaceutyczny EndolucinBeta może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z innym lekiem (lekiem nośnikowym), specjalnie opracowane i dopuszczone do stosowania w celu znakowania za pomocą radionuklidu (^{177}Lu). Sposób podania produktu będzie zależał od rodzaju użytego leku nośnikowego. Należy zapoznać się z treścią Ulotki dla pacjenta tego leku.

Czas trwania badania

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o standardowym czasie trwania badania.

Po podaniu leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o ewentualnych środkach ostrożności, jakie należy podjąć po przyjęciu leku radioznakowanego lekiem radiofarmaceutycznym EndolucinBeta. Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza medycyny nuklearnej.

Podanie większej niż zalecana dawki leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta

Lek radioznakowany lekiem EndolucinBeta jest podawany przez lekarza medycyny nuklearnej

w warunkach ścisłej kontroli, więc istnieje bardzo niewielka możliwość podania większej dawki. Jednak w przypadku przedawkowania lub nieumyślnego dożylnego wstrzyknięcia niewyznakowanego leku zostanie wdrożone odpowiednie leczenie pozwalające wyeliminować radionuklid z organizmu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leków wyznakowanych lekiem EndolucinBeta należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek radioznakowany lekiem EndolucinBeta może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących lek z lutetem (^{177}Lu) zgłaszano suchość w jamie ustnej, która była przemijająca.

Do bardzo często występujących działań niepożądanych (mogą występować u więcej niż 1 pacjenta na 10) należy:

- zmniejszenie liczby komórek krwi (płytki, krwinki czerwone lub białe)
- nudności
- wymioty

Działania niepożądane zgłaszane wśród pacjentów leczonych z powodu guzów neuroendokrynych:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 pacjenta na 10):

- łagodne, przemijające wypadanie włosów

Często (mogą występować u 1 pacjenta na 10):

- rak szpiku kostnego (zespół mielodysplastyczny)
- zmniejszona liczba białych krwinek (neutropenia)

Niezbyt często (mogą występować u 1 pacjenta na 100):

- rak szpiku kostnego (ostra białaczka szpikowa)

Nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- przełom rakowiakowy
- zespół rozpadu guza (szybki rozpad komórek guza)
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek, płytek krwi i białych krwinek (pancytopenia)
- suchość w ustach

Przypadki raka szpiku kostnego (zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej) zgłaszano kilka lat po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych izotopem lutetu (^{177}Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynych.

Podanie leku radioznakowanego lekiem EndolucinBeta wiąże się z dostarczeniem pewnej dawki promieniowania jonizującego (radioaktywności), które niesie ze sobą niewielkie ryzyko wystąpienia nowotworu oraz powstania wad wrodzonych. We wszystkich przypadkach potencjalne korzyści z przyjęcia leku radioznakowanego przewyższają ryzyko związane z przyjętą dawką promieniowania.

Szczegółowe informacje są dostępne w Ulotce dla pacjenta danego leku przeznaczonego do radioznakowania.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania”

wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek EndolucinBeta

Lek nie jest przechowywany przez pacjenta. Ten lek jest przechowywany w odpowiednim miejscu pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Leki radiofarmaceutyczne należy przechowywać zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi ochrony radiologicznej oraz materiałów promieniotwórczych.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Lek EndolucinBeta nie należy stosować po upływie terminu ważności (dacie i godzinie) zamieszczonego na etykiecie po skrócie „EXP”.

Lek EndolucinBeta należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, które zapewnia ochronę przed promieniowaniem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera EndolucinBeta

- Substancja czynna to lutetu chlorek (^{177}Lu).
Jeden ml sterylne roztworu zawiera 40 GBq lutetu chlorku (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (odpowiadających 10 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) (w postaci chlorku). (GBq: gigabekerel to jednostka miary radioaktywności).
- Pozostały składnik to kwas chlorowodorowy, rozcieńczony.

Jak wygląda EndolucinBeta i co zawiera opakowanie

EndolucinBeta to prekursor radiofarmaceutyczny w postaci roztworu. Lek jest dostępny jako przejrzysty i bezbarwny roztwór w bezbarwnej fiolce ze szkła typu I o pojemności 2 ml lub 10 ml - odpowiednio - w kształcie litery V lub z płaskim dnem, zamkniętej korkiem z gumy bromobutylovej oraz zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę umieszczoną w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia ochrony i zapakowaną w puszkę metalową i pudełko kartonowe.

Jedna fiolka zawiera objętość od 0,075 do 3,75 ml roztworu (odpowiadającą aktywności od 3 do 150 GBq w czasie aktywności referencyjnej). Objętość zależy od dawki leku wyznakowanego lekiem EndolucinBeta, niezbędnej do podania przez lekarza medycyny nuklearnej.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching
Niemcy
Tel.: + 49-89-289 139-08
info@itm.ag

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pełna Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) EndolucinBeta jest dostępna jako oddzielny dokument dołączony do opakowania produktu leczniczego, a jej zadaniem jest przekazanie personelowi medycznemu innych, dodatkowych informacji naukowych i praktycznych dotyczących stosowania tego preparatu radiofarmaceutycznego.

Należy zapoznać się z ChPL.