

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Theralugand 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 40 GBq lutetu (^{177}Lu) chlorku w czasie aktywności referencyjnej (ang. activity reference time, ART), odpowiadających maksymalnie 10 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) (w postaci chlorku).

Czas ART jest ustalony w planowanym dniu radioznakowania, zgodnie ze wskazaniem klienta i może wynosić do 10 dni, zaczynając od dnia produkcji.

Każda fiolka o objętości 3 ml zapewnia aktywność od 4 do 120 GBq w czasie ART. Objętość wynosi od 0,1 do 3 ml.

Każda fiolka o objętości 10 ml zapewnia aktywność od 12 do 200 GBq w czasie ART. Objętość wynosi od 0,3 do 5 ml.

Aktywność właściwa roztworu prekursora radiofarmaceutyku w czasie ART wynosi powyżej 3 000 GBq/mg.

Radionuklid lutet (^{177}Lu) bez dodanego nośnika (n.c.a) jest wytwarzany poprzez napromienianie neutronowe wysoce wzbogaconego ($\geq 99\%$) iterbu (^{176}Yb), co prowadzi do następującej reakcji jądrowej:



Lutet (^{177}Lu) jest następnie chemicznie oddzielany od napromieniowanego materiału docelowego w procesie chromatograficznym.

Okres półtrwania lutetu (^{177}Lu) wynosi 6,647 dnia. Rozpada się przez emisję promieniowania beta do stabilnego hafnu (^{177}Hf). Oprócz cząstek beta (β^-) o średniej energii emitowane są również widoczne w badaniach obrazowych kwanty promieniowania gamma o niskiej energii. 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^-)	47,23	11,66
Beta (β^-)	111,20	8,89
Beta (β^-)	148,84	79,44
Gamma	112,95	6,23
Gamma	208,37	10,41

* średnie energie podano dla cząstek beta

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 Theralugand 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 lutetu chlorkiem (^{177}Lu).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Ilość produktu leczniczego Theralugand niezbędnego do radioznakowania oraz dawka produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) podawanego następnie pacjentowi zależą od rodzaju przeznaczonego do radioznakowania 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 Theralugand przeznaczony jest do radioznakowania *in vitro* produktów leczniczych, które są następnie podawane pacjentom określoną drogą podania.

Produktu leczniczego Theralugand nie należy podawać bezpośrednio pacjentowi.

Instrukcja dotycząca przygotowania roztworu prekursora radiofarmaceutyku 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 brak wykluczenia ciąży (patrz punkt 4.6).

Informacje na temat przeciwwskazań do stosowania poszczególnych produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) poprzez radioznakowanie produktem leczniczym Theralugand 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 Theralugand 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.

Zaburzenia 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 poddawanych leczeniu.

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka szpikowa

Przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki szpikowej (AML) zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych izotopem lutetu (^{177}Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynnych (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę, rozważając stosunek korzyści do 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 neuroendokrynnych 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 celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych lutetem (^{177}Lu) stosowanej w leczeniu guzów neuroendokrynnych. 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 przełomu rakowiakowego i innych zespołów związanych z uwalnianiem hormonów z guzów neuroendokrynnych hormonalnie czynnych po zastosowaniu celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych lutetem (^{177}Lu), co może 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 objawów) należy rozważyć obserwację pacjentów podczas dobowej hospitalizacji. W przypadku przełomów 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

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. Czynność nerek, a także równowagę elektrolitową należy ocenić podczas wizyty wstępnej oraz w trakcie leczenia.

Wynaczynienie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wynaczynienia ligandów znakowanych lutetem (^{177}Lu). W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) 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 7,4 GBq produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) (radioaktywność resztkowa 1,5 GBq), na jaką narażona jest osoba znajdująca się w odległości 1 metra od środka ciała pacjenta o promieniu brzuszynym wynoszącym 15 cm, to 3,5 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$. Dwukrotne zwiększenie odległości od pacjenta do 2 metrów zmniejsza moc dawki 4-krotnie, do wartości 0,9 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$. Ta sama dawka u pacjenta z promieniem brzuszynym wynoszącym 25 cm daje moc dawki rzędu 2,6 $\mu\text{Sv}/\text{godzinę}$ przy odległości 1 m. Proóg 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 produktami leczniczymi znakowanymi lutetem (^{177}Lu) 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 lutetu chlorku (^{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 wieku rozrodczym

W przypadku zamiaru podania radiofarmaceutyków 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 lub podejrzenia ciąży, lub jeśli ciąży nie wykluczono (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Przed podaniem preparatów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć ewentualne odroczenie podania radionuklidu 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

Nie badano wpływu lutetu chlorku (^{177}Lu) na płodność samców i samic u zwierząt. Można by wykazać niskie narażenie męskich i żeńskich narządów płciowych. Nie można wykluczyć, że produkty lecznicze znakowane lutetem (^{177}Lu) prowadzą do szkodliwego wpływu na reprodukcję, w tym na uszkodzenia w procesie spermatogenezy w męskich jądrach lub na uszkodzenia genetyczne w męskich jądrach lub żeńskich jajnikach.

Dalsze informacje dotyczące płodności oraz stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) u kobiet w wieku rozrodczym, w okresie ciąży i karmienia piersią przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w ulotce dla pacjenta 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 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 Theralugand 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 2: Zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania			
	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 rakowiakowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Zespół rozpadu guza
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Wymioty			Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie			

Opis wybranych działań niepożądanych

Suchość w jamie ustnej

Przemijającą suchość w jamie ustnej zgłaszano wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, otrzymujących znakowane lutetem (^{177}Lu) produktu leczniczego ukierunkowane na PSMA.

Łysienie

Wśród pacjentów otrzymujących celowaną terapię radioizotopową opartą na analogach somatostatyny znakowanych lutetem (^{177}Lu) 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 lutetu chlorku (^{177}Lu) w organizmie w wyniku nieumyślnego podania produktu leczniczego Theralugand prowadzi do nasilonego działania toksycznego na szpik kostny i uszkodzenia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Dlatego w przypadku nieumyślnego podania produktu leczniczego Theralugand radiotoksyczność w organizmie pacjenta musi zostać zmniejszona przez natychmiastowe podanie (tj. w ciągu 1 godz.) substancji chelatujących, takich jak sole wapniowo-sodowe CaDTPA lub CaEDTA, w celu przyspieszenia eliminacji radionuklidu z organizmu.

Placówki medyczne stosujące produkt leczniczy Theralugand 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 znakowanej biomolekuły do organizmu w trakcie terapii może zostać zmniejszona poprzez podanie czynników chelatujących.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Lutet (^{177}Lu) emituje cząstki beta (β^-) o umiarkowanej maksymalnej energii (0,498 MeV) przy maksymalnej penetracji tkanki na głębokość około 2 mm. Lutet (^{177}Lu) emituje również niskoenergetyczne promieniowanie gamma, 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 Theralugand 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 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) uzyskanych poprzez radioznakowanie lutetu chlorkiem (^{177}Lu) przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

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

Zaobserwowano szybkie wchłanianie po dożylnym podaniu szczurom 30 MBq lutetu chlorku (^{177}Lu), przy czym szczytowe stężenie lutetu (^{177}Lu) w osoczu krwi osiągnięto w ciągu 12 minut po wstrzyknięciu. Ogółem najwyższy wychwyt lutetu (^{177}Lu) wykryto w śledzionie, wątrobie i kościach. Po 1 godzinie od wstrzyknięcia lutet (^{177}Lu) gromadził się głównie w śledzionie i wątrobie, osiągając najwyższe wartości w tych narządach w dniu 2. u samców i w dniu 7. u samic szczurów. Wyrażna akumulacja w kościach wystąpiła po 12 godzinach od wstrzyknięcia i dalej wzrastała niestabilnie do dnia 35., w sposób oczywisty częściowo neutralizowana przez rozpad radioaktywny. Dystrybucja lutetu (^{177}Lu) do narządów rozrodczych była raczej niska we wszystkich analizowanych punktach czasowych po wstrzyknięciu.

Wydalanie lutetu (^{177}Lu) następowało głównie z moczem, przy czym zaobserwowano niewielkie wydalenie z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości toksykologiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) uzyskanych poprzez radioznakowanie lutetu chlorkiem (^{177}Lu) przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Toksyczność nieradioaktywnego lutetu chlorku była przedmiotem badań na różnych ssakach i z wykorzystaniem różnych dróg podania. Po podaniu dootrzewnowym wartość LD₅₀ 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 lutetu chlorku (¹⁷⁷Lu) zawiera 2,4 µg lutetu, co odpowiada dawce u człowieka wynoszącej 0,034 µg/kg. Ta dawka jest o około 7 rzędów wielkości niższa od wartości LD₅₀ 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 Theralugand.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas solny rozcieńczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Stąd bardzo ważne jest, aby wszelkie naczynia szklane, igły do strzykawek itp., używane do sporządzania produktu leczniczego znakowanego lutetem (¹⁷⁷Lu), 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 tego roztworu prekursora radiofarmaceutyku z innymi produktami leczniczymi, oprócz produktów leczniczych przeznaczonych do znakowania, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Do 10 dni od daty produkcji.

Okres ważności po pierwszym otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda pobrania produktu leczniczego z fiolki lub wstrzyknięcia innej substancji do fiolki nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, roztwór prekursora radiofarmaceutyku 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, aby uniknąć niepotrzebnej ekspozycji na promieniowanie.

Przechowywanie roztworu prekursora radiofarmaceutyku powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania roztworu prekursora radiofarmaceutyku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwna fiolka ze szkła typu I o pojemności 3 ml z dnem w kształcie litery V lub bezbarwna fiolka ze szkła typu I o pojemności 10 ml z płaskim dnem, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym karbowanym wieczkiem.

Fiolki znajdują się w ołowianym pojemniku z wkładką akrylową w celu zapewnienia ochrony i są zapakowane w metalową puszkę i zewnętrzne pudełko tekturowe.

Wielkość opakowania: 1 fiolka.

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

Produkt leczniczy Theralugand 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 doraźnego sporządzenia roztworu prekursora radiofarmaceutyku przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeżeli w dowolnym momencie sporządzania roztworu prekursora radiofarmaceutyku dojdzie do uszkodzenia pojemnika, nie należy stosować produktu.

Roztwór prekursora radiofarmaceutyku 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 radiofarmaceutykiem (fiolką i strzykawką) i pacjentem obowiązkowe jest stosowanie rękawic ochronnych (lateksowych lub nitrilowych) 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 resztki roztworu prekursora radiofarmaceutyku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolka 3 ml: EU/1/24/1852/001
Fiolka 10 ml: EU/1/24/1852/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

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

Informacje dotyczące dozymetrii radiacyjnej każdego produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) po podaniu produktu leczniczego radioznakowanego są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania.

Poniższe tabele dozymetryczne umożliwiają 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 Theralugand.

Szacunkowe dane dozymetryczne są ekstrapolowane z badania dystrybucji u szczurów. W badaniu stosowano pojedynczą dawkę 30 MBq produktu leczniczego Theralugand. Punkty czasowe pomiarów po wstrzyknięciu: 5 minut, 1 godzina, 12 godzin, 2 dni, 7 dni i 35 dni. Podane poniżej dawki promieniowania pochłoniętego przez dany narząd (mGy/MBq) dla modeli człowieka dorosłego, 15-letniego, 10-letniego, 5-letniego, 1-rocznego i noworodka płci męskiej i żeńskiej wyprowadzono z danych dotyczących dystrybucji u szczurów przy użyciu oprogramowania IDAC-Dose 2.1 v1.01 (dla dorosłych) i OLINDA/EXM v1.0 (dla dzieci i młodzieży). Współczynniki dawki skutecznej zależnej od płci (mSv/MBq) obliczono zgodnie z przepisami ICRP 60 (Międzynarodowa Komisja Ochrony Radiologicznej). Współczynnik uśrednionej dla płci dorosłych dawki skutecznej dla nieumyślnie wstrzykniętego lutetu chlorku (^{177}Lu), obliczony zgodnie z przepisami ICRP 103, wynosi 0,19 mSv/MBq.

W przypadku nieumyślnego bezpośredniego wstrzyknięcia lutetu chlorku (^{177}Lu) narządami o najwyższych dawkach pochłoniętych w oparciu o dane dotyczące szczurów byłyby wątroba, śledziona, kości i nerki.

Tabela 3: Szacunkowe dawki promieniowania pochłoniętego przez dany narząd i dawki skuteczne po nieumyślnym dożylnym podaniu $^{177}\text{LuCl}_3$ u kobiet, na podstawie danych z badań na szczurach (n = 18)

Narząd	Dawka pochłonięta na podaną jednostkę aktywności (mGy/MBq)					
	Dorosły ¹ (60 kg)	15 lat ² (50 kg)	10 lat ² (30 kg)	5 lat ² (17 kg)	1 rok ² (10 kg)	Noworodek ² (5 kg)
Tkanka						
tłuszczowa/pozostała	0,029	0,274	0,464	0,771	1,55	4,14
Nadnercza	0,199	0,184	0,266	0,365	0,565	0,549
Szpik kostny (czerwony)	0,479	0,229	0,394	0,799	1,97	6,73
Powierzchnia kości (śródkostna)	0,264	ND	ND	ND	ND	ND
Mózg	0,034	0,020	0,024	0,034	0,045	0,098
Ściana okrężnicy	0,043	0,062	0,110	0,185	0,359	0,865
Ściana serca	0,064	0,043	0,066	0,102	0,187	0,408
Nerki	0,276	0,356	0,511	0,76	1,39	3,72
Wątroba	2,28	2,93	4,6	6,95	13,8	33,2
Płuca	0,112	0,177	0,253	0,392	0,782	2,14
Mięśnie	0,036	0,029	0,051	0,131	0,255	0,386
Komórki						
kościotwórcze	6,66 ²	6,53	10,7	18,1	43,6	142,0
Jajniki	0,094	0,102	0,316	0,566	1,35	2,94
Trzustka	0,071	0,076	0,136	0,189	0,372	1,08
Gruzoły ślinowe	0,068	ND	ND	ND	ND	ND
Skóra	0,032	0,018	0,028	0,045	0,089	0,214
Ściana jelita cienkiego	0,064	0,075	0,132	0,220	0,43	1,08
Śledziona	2,61	3,98	6,31	10,1	19,1	53,2
Ściana żołądka	0,115	0,058	0,091	0,152	0,3	0,851
Grasica	0,048	0,026	0,03	0,039	0,061	0,132
Tarczycza	0,118	0,166	0,257	0,579	1,110	1,560
Ściana pęcherza moczowego	0,047	0,02	0,034	0,055	0,109	0,256
Macica/szyjka macicy	0,048	0,046	0,668	1,03	1,920	0,822
Dawka skuteczna ICRP 60³ (mSv/MBq)	0,304	0,325	0,55	0,91	1,97	5,27
Dawka skuteczna ICRP 103⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = nie określono, ponieważ narząd/tkanka/dane niedostępne w OLINDA/EXM v1.0.

¹ obliczenia wykonane w oprogramowaniu IDAC-Dose 2.1 v1.01.

² obliczenia wykonane w oprogramowaniu OLINDA/EXM v1.0.

³ dawki zależne od płci uzyskane zgodnie z publikacją ICRP nr 60.

⁴ dawka uśredniona dla płci uzyskana zgodnie z publikacją ICRP nr 103.

Tabela 4: Szacunkowe dawki promieniowania pochłoniętego przez dany narząd i dawki skuteczne po nieumyślnym dożylnym podaniu $^{177}\text{LuCl}_3$ u mężczyzn, na podstawie danych z badań na szczurach (n = 18)

Dawka pochłonięta na podaną jednostkę aktywności (mGy/MBq)						
Narząd	Dorosły ¹ (73 kg)	15 lat ² (50 kg)	10 lat ² (30 kg)	5 lat ² (17 kg)	1 rok ² (10 kg)	Noworodek ² (5 kg)
Tkanka		0,258				
tłuszczowa/pozostała	0,031		0,436	0,724	1,46	3,89
Nadnercza	0,172	0,245	0,355	0,488	0,749	0,625
Szypik kostny (czerwony)	0,293	0,174	0,297	0,594	1,46	5,0
Powierzchnia kości (śródkostna)	0,167	ND	ND	ND	ND	ND
Mózg	0,032	0,024	0,029	0,04	0,053	0,115
Ściana okrężnicy	0,053	0,08	0,14	0,234	0,462	1,15
Ściana serca	0,056	0,068	0,105	0,166	0,301	0,605
Nerki	0,289	0,465	0,668	0,994	1,82	4,94
Wątroba	1,06	1,77	2,77	4,19	8,33	20,0
Płuca	0,08	0,157	0,225	0,348	0,696	1,91
Mięśnie	0,034	0,045	0,087	0,26	0,515	0,725
Komórki kościotwórcze	5,27 ²	6,89	11,3	19,1	45,9	149,0
Trzustka	0,061	0,088	0,171	0,228	0,483	1,58
Gruzoły ślinowe	0,08	ND	ND	ND	ND	ND
Skóra	0,103	0,022	0,036	0,059	0,116	0,288
Ściana jelita cienkiego	0,068	0,105	0,184	0,307	0,607	1,56
Śledziona	0,91	1,67	2,65	4,24	8,0	22,3
Ściana żołądka	0,113	0,081	0,124	0,212	0,427	1,3
Jądra	0,035	0,077	0,579	0,675	0,919	1,35
Grasica	0,074	0,056	0,057	0,068	0,098	0,206
Tarczycza	0,144	0,252	0,392	0,888	1,710	2,39
Ściana pęcherza moczowego	0,071	0,031	0,052	0,083	0,166	0,407
Dawka skuteczna ICRP 60 ³ (mSv/MBq)	0,143	0,255	0,496	0,769	1,55	4,11
Dawka skuteczna ICRP 103 ⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = nie określono, ponieważ narząd/tkanka niedostępne w OLINDA/EXM v1.0.

¹ obliczenia wykonane w oprogramowaniu IDAC-Dose 2.1 v1.01.

² obliczenia wykonane w oprogramowaniu OLINDA/EXM v1.0.

³ dawki zależne od płci uzyskane zgodnie z publikacją ICRP nr 60.

⁴ dawka uśredniona dla płci uzyskana zgodnie z publikacją ICRP nr 103.

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PREPARATÓW 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 (β^-) 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 prekursora radiofarmaceutyku 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 roztworu prekursora radiofarmaceutyku.

Środek kompleksujący i inne odczynniki należy dodać do fiolki z lutetu chlorkiem (^{177}Lu).

Wolny lutet (^{177}Lu) jest wychwytywany i gromadzony w kościach. Może to skutkować rozwojem kostniakomięsaków. Przed dożylnym podaniem preparatów radiofarmaceutycznych znakowanych lutetem (^{177}Lu) zaleca się dodanie środka chelatującego, np. DTPA, aby utworzył on kompleks z potencjalnie występującym wolnym lutetem (^{177}Lu) umożliwiając jego szybkie wydalenie przez nerki.

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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) 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 (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
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**POJEMNIK OŁOWIANY I PUSZKA METALOWA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas solny rozcieńczony (0,04 mol/l)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Prekursor radiofarmaceutyku, roztwór

1 fiolka

Aktywność: {Y} GBq/fiolkę

Objętość: {Z} ml

ART: {DD/MM/YYYY (XXh CET / XXh CEST)}

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do radioznakowania *in vitro*.

Nieprzeznaczony do bezpośredniego podawania pacjentom.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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

**Produkt
radioaktywny**



8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {DD/MM/YYYY (XXh CET / XXh CEST)}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, aby uniknąć niepotrzebnej ekspozycji na promieniowanie.

Przechowywanie roztworu prekursora radiofarmaceutyku powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu prekursora radiofarmaceutyku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolka 3 ml: EU/1/24/1852/001
Fiolka 10 ml: EU/1/24/1852/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

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**

WKŁADKA AKRYŁOWA POJEMNIKA OŁOWIANEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do radioznakowania *in vitro*.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nieprzeznaczony do bezpośredniego podawania pacjentom.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {DD/MM/YYYY (XXh CET / XXh CEST)}

4. NUMER SERII

Lot

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

Obj.: {Z} ml
Akt.: {Y} GBq/fiolkę
ART: {DD/MM/YYYY (XXh CET / XXh CEST)}

6. INNE



Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Niemcy

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA (3 ml, 10 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

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

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do radioznakowania *in vitro*.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {DD/MM/YYYY (XXh CET / XXh CEST)}

4. NUMER SERII

Lot

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

Obj.: {Z} ml
Akt.: {Y} GBq/fiolkę
ART: {DD/MM/YYYY (XXh CET / XXh CEST)}

6. INNE



Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Niemcy

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacje dla pacjenta

Theralugand 40 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyku, roztwór Lutetu chlorek (^{177}Lu)

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek 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 Theralugand i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Theralugand
3. Jak stosować lek radioznakowany lekiem Theralugand
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Theralugand
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Lek ten to typ leku określany jako prekursor radiofarmaceutyku. Zawiera on substancję czynną, lutetu chlorek (^{177}Lu), która emituje promieniowanie beta minus.

Lek Theralugand nie jest przeznaczony do stosowania jako samodzielny lek, ale przed użyciem musi być połączony z innymi lekami (tzw. lekami nośnikowymi). Ten proces, w którym nośnik leku jest znakowany związkiem radioaktywnym, nazywany jest radioznakowaniem.

Leki nośnikowe są stosowane z określonym związkiem, w tym przypadku lutetu chlorkiem (^{177}Lu), aby osiągnąć określony cel. Mogą to być substancje, które zostały zaprojektowane do rozpoznawania określonego typu komórek w organizmie. Kiedy taki radioznakowany lutetem (^{177}Lu) lek nośnikowy jest podawany pacjentowi, przenosi on promieniowanie do miejsca, w którym znajdują się te komórki, w celu leczenia choroby lub uzyskania obrazów na ekranie, które są wykorzystywane do rozpoznania lub zlokalizowania choroby.

Stosowanie leku radioznakowanego ^{177}Lu jest związane z ekspozycją na radioaktywność. Lekarz prowadzący i lekarz medycyny nuklearnej uznali, że korzyść kliniczna wynikająca z zastosowania leku radioznakowanego ^{177}Lu przewyższa ryzyko wynikające z napromieniowania.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta leku radioznakowanego ^{177}Lu .

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Theralugand

Kiedy nie wolno stosować leku Theralugand

- jeśli pacjent ma uczulenie na lutetu chlorek (^{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 leku radioznakowanego ^{177}Lu .

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lutetu chlorek (^{177}Lu) nie jest przeznaczony do bezpośredniego podawania pacjentom. Naturalnie oczekuje się, że personel szpitala będzie stosował standardowe środki ochrony radiologicznej. Wszelkie inne osoby przebywające w bliskim kontakcie z leczonym pacjentem należy poinformować o możliwych metodach zmniejszenia ekspozycji na promieniowanie pochodzące od pacjenta.

Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku leków radioznakowanych ^{177}Lu :

- jeśli u pacjenta występują problemy z nerkami lub choroba hematologiczna (problemy z krwią lub tkankami krwiotwórczymi, takimi jak szpik kostny). U pacjentów z tymi chorobami możliwa jest zwiększona ekspozycja na promieniowanie, co prowadzi do większego ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane). Lekarz rozważy oczekiwane korzyści ze stosowania leku w stosunku do możliwego ryzyka i może przerwać leczenie, jeśli wystąpią określone działania niepożądane.
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość),
- zmniejszenie liczby płytek we krwi (małopłytkowość), 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).

U pacjentów z pancytopenią należy przerwać leczenie.

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.

W przypadku stosowania lutetu chlorku (^{177}Lu) do radioznakowania leków nośnikowych, zwanych analogami somatostatyny, stosowanych w leczeniu nowotworów, zwanych guzami neuroendokrynnymi, radioznakowany lek nośnikowy jest wydalany przez nerki. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia przez pacjenta i w trakcie leczenia lekarz przeprowadzi badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek.

Leczenie lekami radioznakowanymi ^{177}Lu może wpływać na sposób, w jaki działa wątroba. W takim przypadku mogą u pacjenta wystąpić niektóre z następujących objawów: żółtaczka, ból brzucha (szczególnie w prawej górnej części brzucha), nudności, wymioty, zmęczenie, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu oraz krwawienie lub siniaczenie łatwiejsze niż zwykle. W celu kontrolowania czynności wątroby w trakcie leczenia lekarz prowadzący przeprowadzi badanie krwi.

Leki nośnikowe znakowane lutetem (^{177}Lu) mogą być podawane bezpośrednio do żyły pacjenta za pośrednictwem rurki nazywanej kaniulą. Zgłaszano przypadki wycieku płynu do otaczającej tkanki (wyciek). Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk lub ból w ramieniu.

Po leczeniu guzów neuroendokrynnych lekami radioznakowanymi lutetem (^{177}Lu) u pacjentów mogą wystąpić objawy związane z uwalnianiem hormonów z komórek guza, co określa się mianem przełomu rakowiakowego. Należy poinformować lekarza, jeśli po leczeniu wystąpią omdlenia, zawroty głowy lub uderzenia gorąca (nagle zaczerwienienie skóry, zwykle twarzy lub szyi) lub biegunka.

Leczenie lekami znakowanymi lutetem (^{177}Lu) może spowodować zespół rozpadu guza (TLS), czyli stan występujący 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 można znaleźć w ulotce dla pacjenta leku radioznakowanego ^{177}Lu .

Dzieci i młodzież

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat powinni porozmawiać z lekarzem medycyny nuklearnej. Lek radioznakowany ^{177}Lu może być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta tego leku.

Leki radioznakowane lekiem Theralugand 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 miesięczne lub jeżeli pacjentka karmi piersią, należy poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej przed otrzymaniem leków radioznakowanych ^{177}Lu .

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

Jeśli pacjentka jest w ciąży

Leków radioznakowanych ^{177}Lu nie wolno podawać, jeśli pacjentka jest w ciąży.

Jeśli pacjentka karmi piersią

Pacjentka zostanie poproszona o przerwanie karmienia piersią podczas leczenia lekami radioznakowanymi ^{177}Lu . Należy zapytać się lekarza medycyny nuklearnej, kiedy można ponownie rozpocząć karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek radioznakowany ^{177}Lu może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy dokładnie zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta tego leku.

3. Jak stosować lek radioznakowany lekiem Theralugand

Istnieją ścisłe przepisy dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania radiofarmaceutyków. Leki radioznakowane ^{177}Lu 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 ilości leku radioznakowanego ^{177}Lu , jaką należy zastosować w danym przypadku. Będzie to najmniejsza dawka niezbędna do uzyskania odpowiedniego wyniku, w zależności od podawanego leku radioznakowanego ^{177}Lu oraz powodu jego zastosowania.

Podanie leku radioznakowanego lekiem Theralugand oraz przeprowadzenie badania

Lek Theralugand może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z innym lekiem (lekiem nośnikowym), specjalnie opracowanym i dopuszczonym do łączenia (radioznakowania) lutetu chlorkiem (^{177}Lu). Sposób podania tego leku będzie zależał od rodzaju 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 Theralugand

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o ewentualnych środkach ostrożności, jakie należy podjąć po przyjęciu leku radioznakowanego ^{177}Lu . W razie pytań należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku radioznakowanego lekiem Theralugand

Lek radioznakowany ^{177}Lu jest podawany przez lekarza medycyny nuklearnej w warunkach ścisłej kontroli, więc istnieje bardzo niewielka możliwość podania większej dawki. Jednak w przypadku przedawkowania pacjent otrzyma odpowiednie leczenie zgodnie z potrzebą.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań dotyczących stosowania leków radioznakowanych ^{177}Lu należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek radioznakowany ^{177}Lu może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

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

- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia)
- Zmniejszenie liczby limfocytów, innego rodzaju białych krwinek (limfopenia)
- Zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość)

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- Rodzaj nowotworu, w którym szpik kostny nie wytwarza wystarczającej liczby zdrowych krwinek lub płytek krwi (zespół mielodysplastyczny)
- Zmniejszenie liczby neutrofilów, rodzaju białych krwinek (neutropenia)

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- Szybko rozwijający się nowotwór, w którym w szpiku kostnym i krwi znajduje się zbyt wiele mieloblastów (rodzaj niedojrzałych białych krwinek) (ostra białaczka szpikowa)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Przełom rakowiakowy
Przełom rakowiakowy jest połączeniem objawów spowodowanych uwalnianiem serotoniny i innych substancji z rakowiaków. Do objawów może należeć zaczerwienienie twarzy, płaskie naczyniaki (małe skupiska rozszerzonych naczyń krwionośnych) na skórze, biegunka, trudności z oddychaniem, szybkie tętno i nagłe spadki ciśnienia krwi powodujące zawroty głowy i uczucie oszołomienia.

- Zespół rozpadu guza
Zespół rozpadu guza jest stanem, w którym komórki nowotworowe rozpadają się i uwalniają swoją zawartość do krwiobiegu, co może uszkodzić takie narządy jak serce, nerki i wątroba. Do objawów mogą należeć nudności, wymioty, osłabienie, zmęczenie, skurcze mięśni, napady padaczkowe lub zmiany w oddawaniu moczu.
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, płytek krwi i białych krwinek (pancytopenia)

Przypadki raka szpiku kostnego (zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej) zgłaszano kilka lat po leczeniu lekami nośnikowymi znakowanymi lutetem (^{177}Lu) w przypadku guzów neuroendokrynnych.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- Nudności
- Wymioty
- Łagodne, przemijające wypadanie włosów (łysienie)
Łysienie zgłaszano wśród pacjentów otrzymujących celowaną terapię radioizotopową opartą na analogach somatostatyny znakowanych lutetem (^{177}Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynnych (guzów, które powstają z komórek uwalniających hormony do krwi w odpowiedzi na sygnał z układu nerwowego).

Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Suchość w jamie ustnej (zgłaszano wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących leczenie z lutetem (^{177}Lu) i była ona przemijająca.

Po podaniu leku radioznakowanego ^{177}Lu dostarczy on pewną ilość promieniowania jonizującego (radioaktywności), co oznacza, że istnieje ryzyko wystąpienia nowotworu oraz powstania wad wrodzonych. We wszystkich przypadkach potencjalne korzyści z przyjęcia leku radioznakowanego przewyższają ryzyko związane z przyjętą dawką promieniowania.

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta leku radioznakowanego ^{177}Lu .

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Działania niepożądane można 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 Theralugand

Lek nie będzie przechowywany przez pacjenta. Ten lek jest przechowywany w odpowiednim miejscu pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Preparaty 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.

Nie stosować leku Theralugand po upływie terminu ważności (dacie i godzinie) zamieszczonego na etykiecie po: „Termin ważności (EXP)”. Lek Theralugand 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 lek Theralugand

- Substancją czynną leku jest lutetu chlorek (^{177}Lu).
1 ml sterylnego roztworu zawiera 40 GBq lutetu chlorku (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (odpowiadających maksymalnie 10 mikrogramom lutetu (^{177}Lu) (w postaci chlorku).
(GBq: gigabekerel to jednostka miary radioaktywności).
- Pozostały składnik to: kwas solny rozcieńczony.

Jak wygląda Theralugand i co zawiera opakowanie

Theralugand to prekursor radiofarmaceutyku, roztwór. Lek jest dostępny jako przejrzysty i bezbarwny roztwór w bezbarwnej fiolce ze szkła typu I o pojemności 3 ml lub 10 ml, odpowiednio z dnem w kształcie litery V lub z płaskim dnem, zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym karbowanym wieczkiem.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę umieszczoną w ołowianym pojemniku z wkładką akrylową w celu zapewnienia ochrony i zapakowaną w puszkę metalową i pudełko tekturowe.

Jedna fiolka zawiera objętość od 0,1 do 5 ml roztworu (odpowiadającą aktywności od 4 do 200 GBq w czasie ART). Objętość zależy od ilości leku łączonego z lekiem Theralugand, niezbędnej do podania przez lekarza medycyny nuklearnej.

Podmiot odpowiedzialny

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Niemcy

Wytwórca

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pełna Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Theralugand 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.