

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 51,8 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) no tempo de referência de atividade (TRA), correspondendo a um máximo de 12,6 microgramas de lutécio (^{177}Lu) (na forma de cloreto).

O TRA é definido como o final de produção. A atividade específica mínima do lutécio (^{177}Lu) é de 3.000 GBq/mg no TRA.

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém um volume que varia entre 0,1 ml e 4 ml, correspondentes a uma atividade que varia entre 5,2 e 207,2 GBq no TRA.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém um volume que varia entre 0,1 ml e 8 ml, correspondentes a uma atividade que varia entre 5,2 e 414,4 GBq no TRA.

A atividade na data e hora encomendada pelo cliente, indicada como CAL (calibração), é determinada pelo tempo decorrido desde o TRA e a semivida do lutécio (^{177}Lu).

O lutécio (^{177}Lu) tem uma semivida de 6,7 dias. O lutécio (^{177}Lu) sem adição de um transportador (*no carrier added*, n.c.a.) é produzido através da irradiação de neutrões de itérbio (^{176}Yb) enriquecido. O lutécio (^{177}Lu) decai por emissão de radiação β -menos para háfnio (^{177}Hf) estável, com a β -menos mais abundante (79,3%) a possuir uma energia máxima de 497 keV. Além disso, é emitida radiação gama de baixa intensidade, por exemplo a 113 keV (6,2%) e 208 keV (11%).

Para consultar a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para precursor radiofarmacêutico.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev é um precursor radiofarmacêutico e não se destina a uma utilização direta nos doentes. Este medicamento destina-se apenas a ser utilizado para a marcação radioativa de moléculas transportadoras desenvolvidas e autorizadas especificamente para a marcação radioativa com cloreto de lutécio (^{177}Lu).

4.2 Posologia e modo de administração

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev só deve ser utilizado por especialistas com experiência na marcação radioativa *in vitro*.

Posologia

A quantidade de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev necessária para a marcação radioativa e a quantidade de medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) que é subsequentemente administrada dependerá do medicamento marcado radioativamente e da utilização pretendida para o mesmo. Consulte o Resumo

das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

População pediátrica

Para obter informações adicionais sobre a utilização pediátrica de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

Modo de administração

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev destina-se à marcação radioativa *in vitro* de medicamentos que são subsequentemente administrados pela via de administração autorizada.

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev não deve ser administrado diretamente ao doente.

Para instruções acerca da preparação do medicamento antes da administração, ver secção 12.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Gravidez confirmada ou suspeita ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída (ver secção 4.6).

Para obter informações sobre as contraindicações de medicamentos específicos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev, consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Justificação individual da relação benefício-risco

Em cada doente, a exposição à radiação deve ser justificada pelo benefício provável. A atividade administrada deve, em todos os casos, ser tão baixa quanto razoavelmente possível para alcançar o efeito terapêutico necessário.

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev não se destina a ser administrado diretamente ao doente, mas a ser utilizado para a marcação radioativa de moléculas transportadoras, tais como anticorpos monoclonais, péptidos, vitaminas ou outros substratos.

Insuficiência renal e afeções hematológicas

É necessária uma análise cuidadosa da relação benefício-risco nestes doentes, pois é possível uma exposição aumentada à radiação. É recomendado efetuar avaliações individuais de dosimetria da radiação de órgãos específicos que poderão não ser o órgão-alvo da terapia.

Síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda

A síndrome mielodisplásica (SMD) e a leucemia mieloide aguda (LMA) foram reportadas após terapêutica radiometabólica com recetores peptídicos marcados com lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos (ver secção 4.8). Tal deve ser tido em consideração na avaliação do benefício/risco, principalmente em doentes com eventuais fatores de risco, como a exposição prévia a agentes quimioterápicos (tais como os agentes alquilantes).

Mielosupressão

Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, com menor frequência, neutropenia, podem ocorrer durante a terapêutica com radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu). A maioria dos

acontecimentos são ligeiros e temporários, mas, nalguns casos, os doentes precisam de transfusões de sangue e plaquetas. Nalguns doentes, pode estar afetada mais do que uma linha celular e têm surgido descrições de pancitopenia que exige a descontinuação do tratamento. O perfil sanguíneo deve ser realizado no início de tratamento e monitorizado regularmente durante o tratamento, de acordo com as orientações clínicas.

Radiação renal

Os análogos da somatostatina marcados radioativamente são excretados pelos rins. Foi notificada nefropatia por radiação após terapêutica radiometabólica com peptídeos para tumores neuroendócrinos utilizando outros radioisótopos. A função renal deve ser avaliada no início e durante o tratamento, devendo ser ponderada a proteção renal, de acordo com as orientações.

Hepatotoxicidade

Foram notificados casos de hepatotoxicidade no contexto de pós-comercialização e na literatura em doentes com metástases hepáticas submetidos a tratamento com terapêutica radiometabólica com recetores lipídicos marcados com lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos. A função hepática deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento. Poderá ser necessária uma redução da dose nos doentes afetados.

Síndromes de libertação de hormonas

Foram notificados casos de crise carcinoide e outras síndromes associadas à libertação de hormonas de tumores neuroendócrinos funcionais no seguimento da terapêutica radiometabólica com recetores lipídicos marcados com lutécio (^{177}Lu), o que poderá estar relacionado com a irradiação de células tumorais. Os sintomas notificados incluem rubor e diarreia associados a hipotensão. Em alguns casos, deverá ser ponderada a observação dos doentes através de internamento até ao dia seguinte (por ex., doentes com controlo farmacológico dos sintomas insuficiente). Em caso de crises hormonais, os tratamentos podem incluir: análogos da somatostatina em doses elevadas por via intravenosa, fluidos intravenosos, corticosteroides e correção de distúrbios do equilíbrio eletrolítico em doentes com diarreia e/ou vômitos.

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral foi relatada após a terapêutica com radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu). Doentes com história de insuficiência renal e carga tumoral elevada podem apresentar maior risco e devem ser tratados com maior cautela. A função renal e o equilíbrio eletrolítico devem ser avaliados no início e durante o tratamento.

Extravasamento

Casos de extravasamento de radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu) foram reportados no período de pós-comercialização. Se ocorrer extravasamento, a perfusão do medicamento deve ser imediatamente interrompida e o médico de medicina nuclear e o farmacêutico com formação específica em radiofarmácia devem ser informados. A gestão da reação deve ser efetuada de acordo com as orientações locais.

Proteção contra a radiação

A aproximação de uma fonte pontual mostra que a taxa de dose média verificada 20 horas após a administração de uma dose de 7,3 GBq de um radiofármaco marcado com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev (radioatividade residual de 1,5 GBq) por uma pessoa a um 1 metro de distância do centro do corpo do doente com um raio abdominal de 15 cm é de 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. A duplicação da distância do doente para metros reduz a taxa de dose por um fator de 4, para 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. A mesma dose num doente com um raio abdominal de 25 cm origina uma taxa de dose a 1 metro de 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. O limiar geralmente aceite para a alta hospitalar do doente tratado é de 20 $\mu\text{Sv/h}$. Na maioria dos países, o limite de exposição para o pessoal hospitalar é definido como o mesmo que para o público

geral a 1 mSv/ano. Ao considerar a taxa de dose de 3,5 µSv/h como uma média, será possível ao pessoal hospitalar trabalhar cerca de 300 horas/ano na proximidade de doentes tratados com radiofármacos marcados com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billeev sem utilização de proteção contra radiações. Obviamente que se espera que o pessoal de medicina nuclear utilize proteção padrão contra radiações.

Qualquer outra pessoa na proximidade do doente tratado deve ser informada sobre as possibilidades de reduzir a sua exposição devido à radiação emitida a partir do doente.

Advertências específicas

Para obter informações relativas às advertências e precauções especiais de utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), consulte também o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

As precauções adicionais a adotar por familiares, prestadores de cuidados e pessoal hospitalar são apresentadas na secção 6.6.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação do cloreto de lutécio (^{177}Lu) com outros medicamentos.

Para obter informações sobre as interações associadas à utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Quando se pretende proceder à administração de radiofármacos a uma mulher com potencial para engravidar, é importante determinar se a mulher em causa está ou não grávida. Qualquer mulher que apresente um atraso na menstruação deve ser considerada grávida, até prova em contrário. Em caso de dúvida acerca de uma potencial gravidez (se a mulher apresentar um atraso na menstruação, se a menstruação for muito irregular, etc.), devem ser disponibilizadas à doente técnicas alternativas que não envolvam radiação ionizante (caso existam). Antes da utilização de medicamentos marcados com ^{177}Lu , é necessário excluir a possibilidade de gravidez através da realização de um teste adequado/validado.

Gravidez

A utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) é contraindicada em casos de gravidez confirmada ou suspeita ou quando a possibilidade de gravidez não foi excluída, devido ao risco das radiações ionizantes para o feto (ver secção 4.3).

Amamentação

Antes da administração de radiofármacos a uma mulher a amamentar, deve ser considerada a possibilidade de adiamento da administração do radionuclídeo até a mãe deixar de amamentar, sendo ainda necessário escolher os radiofármacos mais apropriados, tendo em conta a secreção da atividade radioativa no leite materno. Se a administração for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida e o leite materno recolhido deve ser eliminado.

Fertilidade

Os efeitos do cloreto de lutécio (^{177}Lu) sobre a fertilidade masculina e feminina não foram estudados em animais. Foi possível demonstrar a ocorrência de exposições reduzidas para órgãos sexuais masculinos e femininos. Não é possível excluir que os medicamentos marcados com ^{177}Lu causem

toxicidade reprodutiva, incluindo a ocorrência de lesões espermatogênicas nos testículos dos machos ou lesões genéticas nos testículos dos machos ou nos ovários das fêmeas.

O Resumo das Características do Medicamento do medicamento a ser marcado radioativamente contém informações adicionais sobre a utilização de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu), nomeadamente no que diz respeito à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas após o tratamento com medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) são especificados no Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas na sequência da administração de medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev dependem do medicamento específico a ser utilizado. Essas informações são fornecidas no Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento a ser marcado radioativamente.

A exposição a radiações ionizantes está associada à indução de neoplasias e a um potencial de desenvolvimento de deficiências hereditárias. A dose de radiação resultante da exposição terapêutica pode resultar numa incidência mais elevada de cancro e mutações. Em todos os casos, é necessário garantir que os riscos da radiação são inferiores aos da própria doença.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas encontram-se divididas em grupos de acordo com a Convenção MedDRA sobre frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)		Citopenia refratária com displasia multilinhagem (síndrome mielodisplásica) (ver secção 4.4)	Leucemia mieloide aguda (ver secção 4.4)	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia	Neutropenia		Pancitopenia
Doenças endócrinas				Crise carcinoide

Doenças do metabolismo e da nutrição				Síndrome de lise tumoral
Doenças gastrointestinais	Náuseas Vômitos			Boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia			

Descrição de reações adversas selecionadas

Boca seca

Foi notificada boca seca entre doentes com carcinoma da próstata metastático resistente a castração a receber radioligandos marcados com lutécio (^{177}Lu) dirigidos contra CPMRC e tal foi temporário.

Alopécia

A alopecia, descrita como ligeira e temporária, foi observada em doentes a receber terapêutica radiometabólica com peptídeos marcados com lutécio (^{177}Lu) para tumores neuroendócrinos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A presença de cloreto de lutécio (^{177}Lu) livre no organismo após uma administração acidental de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev provoca um aumento da toxicidade na medula óssea e danos nas células estaminais hematopoiéticas. Por conseguinte, em caso de administração acidental de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev, a radiotoxicidade para o doente tem de ser reduzida por meio da administração imediata (ou seja, no intervalo de 1 hora) de preparados que contenham quelantes, tais como Ca-DTPA ou Ca-EDTA, por forma a aumentar a eliminação do radionuclídeo do organismo.

Os seguintes preparados têm de estar disponíveis nas instituições médicas que utilizam Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev para a marcação radioativa de moléculas transportadoras para fins terapêuticos:

- Ca-DTPA (dietilenotriaminopenta-acetato de cálcio trissódico) ou
- Ca-EDTA (etilenodiaminotetra-acetato de cálcio dissódico)

Estes agentes quelantes ajudam à eliminação da radiotoxicidade do lutécio (^{177}Lu) através de uma permuta entre o ião de cálcio no complexo e o ião de lutécio (^{177}Lu). Graças à capacidade dos ligandos quelantes (DTPA, EDTA) para formar complexos hidrossolúveis, os complexos e o lutécio (^{177}Lu) ligado são rapidamente eliminados pelos rins.

Deve administrar-se 1 g dos agentes quelantes por injeção intravenosa lenta ao longo de 3-4 minutos ou por perfusão [solução injetável de 1 g em 100-250 ml de glicose ou 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9 %)].

A eficácia quelante é maior imediatamente após a exposição ou no intervalo de uma hora após a exposição, quando o radionuclídeo se encontra em circulação ou disponível nos fluidos tecidulares e no plasma. Contudo, um intervalo pós-exposição > 1 hora não impede a administração e a ação eficaz do quelante, mesmo com eficiência reduzida. A administração intravenosa não deve ser prolongada por mais de 2 horas.

Em qualquer caso, os parâmetros sanguíneos do doente têm de ser monitorizados e devem ser tomadas imediatamente medidas adequadas se existirem indícios de radiotoxicidade.

A toxicidade do lutécio (^{177}Lu) livre devido à libertação *in vivo* a partir da biomolécula marcada no organismo durante a terapêutica pode ser reduzida através da administração posterior de agentes quelantes.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros radiofármacos terapêuticos, código ATC: V10X

As propriedades farmacodinâmicas dos medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev, antes da administração, dependem da natureza do medicamento a ser marcado radioativamente. Consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

O lutécio (^{177}Lu) emite partículas β -menos de energia máxima moderada (0,498 MeV) com uma penetração máxima nos tecidos de aproximadamente 2 mm. O lutécio (^{177}Lu) também emite raios γ de baixa energia que permitem estudos cintigráficos, de biodistribuição e de dosimetria com os mesmos medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev em todos os subgrupos da população pediátrica com base no facto de o medicamento específico não representar um benefício terapêutico significativo relativamente aos tratamentos existentes para os doentes pediátricos. Contudo, esta dispensa não se estende a quaisquer utilizações terapêuticas do medicamento quando ligado a uma molécula transportadora (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas dos medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev, antes da administração, dependerão da natureza do medicamento a ser marcado radioativamente.

Distribuição após a administração inadvertida de cloreto de lutécio (^{177}Lu) por via intravenosa

Os dados de estudos realizados em ratinhos, ratos e coelhos indicam que mais de metade do lutécio (^{177}Lu) que entra na circulação sistémica é depositado no esqueleto, apenas com pequenas quantidades a serem distribuídas ao fígado e aos rins. O lutécio (^{177}Lu) tem uma semivida biológica entre 10 e 40 dias nos tecidos moles de ratinhos e ratos, mas apresenta uma semivida biológica muito longa no esqueleto. Contudo, estes valores de semivida elevados no esqueleto não são relevantes para o cloreto de lutécio (^{177}Lu) n. c. a., uma vez que decai completamente com uma semivida de 6,7 dias após a administração, prevenindo qualquer acumulação ao longo do tempo. Após a injeção do cloreto de lutécio (^{177}Lu) por via intravenosa, o lutécio (^{177}Lu) é predominante mas lentamente excretado na urina. Observa-se também alguma eliminação fecal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As propriedades toxicológicas dos medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) preparados por marcação radioativa com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev antes da administração, dependem da

natureza do medicamento a ser marcado radioativamente.

A toxicidade do cloreto de lutécio não radioativo foi estudada em diferentes espécies de mamíferos e utilizando diferentes vias de administração. Verificou-se que a DL50 intraperitoneal em ratinhos era aproximadamente de 315 mg/kg. Em gatos, não foram observados efeitos farmacológicos na respiração e na função cardiovascular até uma dose intravenosa cumulativa de 10 mg/kg. Uma dose elevada de 10 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) contém 2,4 µg de lutécio, correspondendo a uma dose para seres humanos de 0,034 µg/kg. Esta dose é aproximadamente 7 ordens de grandeza inferior à DL50 intraperitoneal em ratinhos e mais de 5 ordens de grandeza inferior ao NOEL observado em gatos. Por conseguinte, é possível excluir a toxicidade do ião metálico de lutécio de medicamentos marcados com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billeev.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido clorídrico, diluído

6.2 Incompatibilidades

A marcação radioativa de medicamentos, tais como anticorpos monoclonais, péptidos, vitaminas ou outros substratos, com cloreto de lutécio (^{177}Lu) é muito sensível à presença de vestígios de impurezas metálicas.

É importante que todos os utensílios de vidro, agulhas de seringas, etc. utilizados para a preparação do medicamento marcado radioativamente sejam minuciosamente limpos, para garantir a ausência total de vestígios de impurezas metálicas. Para minimizar os níveis de vestígios de impurezas metálicas, só devem ser utilizadas agulhas de seringa (por exemplo, não metálicas) com resistência comprovada ao ácido diluído.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos que não os medicamentos a serem marcados radioativamente.

6.3 Prazo de validade

Até 11 dias após a data de fabrico.

De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de extração do frasco para injetáveis ou qualquer inserção no frasco para injetáveis exclua o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para evitar uma exposição desnecessária à radiação.

A conservação dos radiofármacos deve ser feita de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I de 5 ml ou 10 ml de fundo cónico ou plano, respetivamente, fechado com uma rolha de borracha clorobutílica revestida com Teflon e selado com

uma cápsula de alumínio.

Os frascos para injetáveis são colocados num recipiente de chumbo para blindagem protetora e embalados numa caixa de polistireno e numa caixa de cartão externa.

Dimensão da embalagem:

5 ml frasco para injetáveis: 1, 2 ou 3 frascos para injetáveis

10 ml frasco para injetáveis: 1, 2 ou 3 frascos para injetáveis

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev não se destina a uma utilização direta nos doentes.

Advertência geral

Os radiofármacos só devem ser recebidos, utilizados e administrados por pessoas autorizadas, em ambientes clínicos designados. A sua receção, conservação, utilização, transferência e eliminação estão sujeitas aos regulamentos e/ou licenças adequadas da organização oficial competente.

Os radiofármacos devem ser preparados de forma a satisfazerem os requisitos tanto de segurança da radiação, como de qualidade farmacêutica. Devem ser tomadas precauções assépticas adequadas.

Para instruções acerca da preparação extemporânea do medicamento antes da administração, ver secção 12.

Se, em algum momento da preparação deste medicamento, a integridade deste recipiente for comprometida, o mesmo não deve ser utilizado.

Os procedimentos de administração devem ser efetuados de forma a minimizar o risco de contaminação do medicamento e a irradiação dos operadores. É obrigatória uma blindagem adequada.

As taxas de dose de superfície e a dose acumulada dependem de inúmeros fatores. As medições no local e durante o trabalho são essenciais e devem ser postas em prática para uma determinação mais precisa e didática da dose global de radiação para o pessoal. Os prestadores de cuidados de saúde são aconselhados a limitar o tempo de contacto próximo com os doentes injetados com radiofármacos marcados com lutécio (^{177}Lu). Recomenda-se a utilização de sistemas de ecrãs de televisão para monitorizar os doentes. Dada a longa semivida do lutécio (^{177}Lu), é particularmente recomendado evitar a contaminação interna. Por este motivo, é obrigatório o uso de luvas de proteção de alta qualidade (látex/nitrilo) em situações de contacto direto com o radiofármaco (frasco para injetáveis/seringa) e com o doente. Não existe qualquer recomendação específica para minimizar a exposição à radiação resultante da exposição repetida, exceto o cumprimento rigoroso das recomendações acima referidas.

A administração de radiofármacos cria riscos para outras pessoas resultantes da radiação externa ou contaminação decorrente de salpicos de urina, vómito, etc. Por conseguinte, devem ser tomadas precauções para a proteção contra a radiação, em conformidade com a regulamentação nacional.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

11. DOSIMETRIA

A dose de radiação recebida pelos diversos órgãos após a administração intravenosa de um medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) dependerá da molécula específica a ser marcada radioativamente.

Para obter informações sobre a dosimetria de radiação de cada medicamento diferente após a administração do preparado marcado radioativamente, consulte o Resumo das Características do Medicamento/Folheto Informativo do medicamento específico a ser marcado radioativamente.

As tabelas de dosimetria abaixo são apresentadas para avaliar a contribuição do lutécio (^{177}Lu) não conjugado para a dose de radiação após a administração de um medicamento marcado com lutécio (^{177}Lu) ou resultante de uma injeção intravenosa acidental de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev.

Os cálculos de dose (doses absorvidas normalizadas para os órgãos-alvo [mGy/MBq] e as doses eficazes normalizadas [mSv/MBq]) foram realizados na aplicação de cálculo de dosimetria Olinda/EXM 2, utilizando o valor \hat{A} médio (média dos valores \hat{A} obtidos em cada um dos estudos animais considerados) para cada órgão de origem após a administração de 1.000 MBq. As doses orgânicas são apresentadas nas listas em baixo para modelos de adultos de ambos os sexos, assim como para modelos de indivíduos de ambos os sexos de 15 anos, 10 anos, 5 anos, 1 ano e recém-nascidos, de acordo com a Publicação 89 da ICRP (Comissão Internacional de Proteção Radiológica).

Os resultados mostram as células osteogênicas, o fígado, os rins, a medula óssea e o baço como órgãos-alvo significativos para a biodistribuição do cloreto de lutécio (^{177}Lu).

Tabela 2: Estimativa das doses normalizadas de radiação absorvida pelos órgãos [mGy/MBq] e das doses efetivas normalizadas (mSv/MBq) em modelos de indivíduos do sexo masculino, calculada com a aplicação Olinda/EXM 2 de cálculo de dosimetria de $^{177}\text{LuCl}_3$.

Órgão-alvo	Adultos	15 anos de idade	10 anos de idade	5 anos de idade	1 ano de idade	Recém-nascido
Suprarrenais	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Cérebro	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Esófago	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Olhos	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Parede da vesícula biliar	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Cólon esquerdo	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02
Intestino delgado	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Parede do estômago	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Cólon direito	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Reto	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Parede cardíaca	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Rins	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Fígado	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Pulmões	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Pâncreas	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Próstata	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Glândulas salivares	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Medula óssea vermelha	02,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Células osteogênicas	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Baço	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Testículos	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Timo	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Tiroíde	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Parede da bexiga urinária	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Corpo total	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Dose efetiva [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tabela 3. Estimativa das doses normalizadas de radiação absorvida pelos órgãos [mGy/MBq] e das doses efetivas normalizadas (mSv/MBq) em modelos de indivíduos do sexo feminino, calculada com a aplicação Olinda/EXM 2 de cálculo de dosimetria de $^{177}\text{LuCl}_3$.

Órgão-alvo	Adultos	15 anos de idade	10 anos de idade	5 anos de idade	1 ano de idade	Recém-nascido
Suprarrenais	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Cérebro	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Mamas	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Esófago	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Olhos	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Parede da vesícula biliar	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Cólon esquerdo	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Intestino delgado	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Parede do estômago	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00

Órgão-alvo	Adultos	15 anos de idade	10 anos de idade	5 anos de idade	1 ano de idade	Recém-nascido
Cólon direito	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Reto	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Parede cardíaca	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Rins	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Fígado	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Pulmões	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Ovários	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Pâncreas	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01
Glândulas salivares	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Medula óssea	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Células osteogénicas	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Baço	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Timo	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Tiroide	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Parede da bexiga urinária	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Útero	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Corpo total	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Dose efetiva [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

12. INSTRUÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Antes da utilização, a embalagem e a radioatividade devem ser verificadas. A atividade pode ser medida com uma câmara de ionização.

O lutécio (^{177}Lu) é um emissor beta(-)/gama. As medições de atividade utilizando uma câmara de ionização são muito sensíveis a fatores geométricos e, por conseguinte, só devem ser realizadas em condições geométricas adequadamente validadas.

Devem ser respeitadas as precauções habituais relativas à esterilidade e radioatividade.

As extrações do frasco para injetáveis devem ser efetuadas sob condições assépticas. Os frascos para injetáveis não devem ser abertos antes de desinfetar a rolha, a solução deve ser extraída através da rolha utilizando uma seringa de dose única com a blindagem protetora adequada e uma agulha estéril descartável ou utilizando um sistema de aplicação automático autorizado.

Caso a integridade deste frasco para injetáveis seja comprometida, o medicamento não deve ser utilizado.

O agente complexante e outros reagentes devem ser adicionados ao frasco para injetáveis com cloreto de lutécio (^{177}Lu). O lutécio (^{177}Lu) livre é absorvido e acumula-se nos ossos. Isto pode resultar potencialmente em osteossarcomas. Recomenda-se a adição de um agente aglutinante, como o DTPA, antes da administração intravenosa dos conjugados marcados com lutécio (^{177}Lu), para formar um complexo com o lutécio (^{177}Lu) livre, se presente, o que provoca uma depuração renal rápida do lutécio (^{177}Lu).

Deve garantir-se um controlo de qualidade adequado da pureza radioquímica dos radiofármacos prontos a utilizar obtidos após a marcação radioativa com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev. Devem ser estabelecidos limites para as impurezas radioquímicas, reconhecendo o potencial radiotóxico do lutécio (^{177}Lu). Consequentemente, o lutécio (^{177}Lu) livre não ligado deve ser minimizado.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Áustria

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev 51,8 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico
cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 51,8 GBq de cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) no Tempo de Referência de Atividade (TRA).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido clorídrico, diluído

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para precursor radiofarmacêutico.

1 frasco para injetáveis

2 frascos para injetáveis

3 frascos para injetáveis

Vol.: ... ml	Vol.: ... ml	Vol.: ... ml
Atividade na CAL: ... GBq/frasco para injetáveis	Atividade na CAL: ... GBq/frasco para injetáveis	Atividade na CAL: ... GBq/frasco para injetáveis

CAL: {DD/MM/AAAA, hh:00 CET}

Atividade específico no TRA: ... GBq/mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para marcação radioativa *in vitro*.

NÃO SE DESTINA À ADMINISTRAÇÃO DIRETA A DOENTES.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO



8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD/MM/AAAA, hh:00 CET}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para evitar uma exposição desnecessária à radiação.

Conservar de acordo com os regulamentos locais para as substâncias radioativas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RECIPIENTE DE CHUMBO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico
cloreto de lutécio (^{177}Lu)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml de solução contém 51,8 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) no tempo de referência de atividade (TRA).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido clorídrico, solução

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para precursor radiofarmacêutico.

1 frasco para injetáveis

Vol.: ... ml

Atividade na CAL: ... GBq/frasco para injetáveis

CAL: {DD/MM/AAAA, hh:00 CET}

Atividade específico no TRA: ... GBq/mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para marcação radioativa *in vitro*.

NÃO SE DESTINA À ADMINISTRAÇÃO DIRETA A DOENTES.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO



8. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD/MM/AAAA, hh:00 CET}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para evitar uma exposição desnecessária à radiação.

Conservar de acordo com os regulamentos locais para as substâncias radioativas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS (5 ml, 10 ml)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/ml
cloreto de lutécio (^{177}Lu)

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL {DD/MM/AAAA, hh:00 CET}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

VOLUME: ...ml
ATIVIDADE na CAL: ...GBq/frasco para injetáveis
CAL: {DD/MM/AAAA hh:00 CET}

6. OUTROS



Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Seibersdorf Labor GmbH

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/ml solução para precursor radiofarmacêutico cloreto de lutécio (^{177}Lu)

Leia com atenção todo este folheto antes de receber este medicamento associado ao Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico de medicina nuclear. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev ser utilizado
3. Como utilizar o medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev e para que é utilizado

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev é um tipo de medicamento denominado precursor radiofarmacêutico. Contém a substância ativa cloreto de lutécio (^{177}Lu), que emite radiação beta-menos.

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev não se destina a ser utilizado individualmente. Antes da utilização, necessita de ser combinado com outros medicamentos (designados por esse motivo como medicamentos transportadores) que foram desenvolvidos especificamente para a utilização com cloreto de lutécio (^{177}Lu). Este procedimento é denominado marcação radioativa.

Estes medicamentos transportadores podem ser substâncias que foram concebidas para reconhecerem um tipo particular de célula no organismo. O medicamento transportador é administrado ao doente de acordo com as instruções do folheto informativo desse medicamento. Este transporta então a radiação para o local onde é necessária no organismo, para tratar patologias ou para a obtenção de imagiologia que é posteriormente utilizada no diagnóstico de doenças.

A utilização de um medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev implica uma exposição a radioatividade. O seu médico e o médico de medicina nuclear consideraram que o benefício clínico que obterá da utilização de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev é superior ao risco da radiação.

Para obter mais informações, consulte o Folheto Informativo do medicamento que é marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev.

2. O que precisa de saber antes de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev ser utilizado

O Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev não deve ser utilizado

- se tem alergia ao cloreto de lutécio (^{177}Lu) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- se está grávida ou se pensa estar grávida.

Consulte o Folheto Informativo do medicamento que é marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev para obter informações adicionais.

Advertências e precauções

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev não se destina a ser administrado diretamente aos doentes.

Tome especial cuidado com o medicamento que é marcado radioativamente com

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev:

- se tem insuficiência renal ou doença da medula óssea.

O tratamento com lutécio (^{177}Lu) pode levar aos seguintes efeitos indesejáveis:

- um menor número de glóbulos vermelhos (anemia),
- um menor número de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia), que são importantes para parar hemorragias (sangramentos),
- um menor número de glóbulos brancos (leucopenia, linfopenia ou neutropenia), que são importantes para proteger o organismo de infecções.

A maioria destes acontecimentos foram ligeiros e apenas temporários. Nalguns doentes, observou-se um número reduzido dos 3 tipos de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos - pancitopenia), exigindo descontinuação do tratamento em doentes com pancitopenia.

Dado que o lutécio (^{177}Lu) pode, por vezes, afetar as suas células sanguíneas, o seu médico fará análises ao sangue antes de iniciar o tratamento e depois em intervalos regulares. Fale com o seu médico se sentir falta de ar, sofrer contusões, hemorragias nasais, hemorragia das gengivas ou se desenvolver febre.

Quando este medicamento é utilizado para realizar a marcação radioativa de medicamentos transportadores denominados análogos da somatostatina utilizados para tratar tumores designados tumores neuroendócrinos, o medicamento transportador com marcação radioativa é excretado pelos rins. Assim, o seu médico pedirá análises ao sangue para avaliar a sua função renal antes de iniciar e durante o tratamento.

O tratamento com lutécio (^{177}Lu) pode afetar o funcionamento do seu fígado. O seu médico pedirá análises ao sangue para verificar a sua função hepática durante o tratamento.

Os medicamentos marcados com lutécio (^{177}Lu) podem ser administrados diretamente numa veia através de um tubo conhecido como cânula. Foram relatados casos de fuga do líquido para os tecidos circundantes (extravasamento). Informe o médico se apresentar algum inchaço ou dor no braço.

Após o tratamento de tumores neuroendócrinos com lutécio (^{177}Lu), poderá apresentar sintomas associados à libertação de hormonas das células tumorais, conhecidos como crise carcinoide. Informe o seu médico se sentir tonturas ou sensação de desmaio ou se apresentar vermelhidão ou diarreia após o tratamento.

O tratamento com lutécio (^{177}Lu) pode causar síndrome de lise tumoral, uma condição resultante da degradação rápida das células tumorais. Isto pode levar a resultados anómalos em análises ao sangue, batimento cardíaco irregular, insuficiência renal ou convulsões dentro de uma semana do tratamento. O seu médico solicitará a realização de análises ao sangue para monitorizar esta síndrome. Informe o seu médico se sentir câibras musculares, fraqueza muscular, confusão ou falta de ar.

Consulte o Folheto Informativo do medicamento que é marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev para advertências e precauções adicionais.

Crianças e adolescentes

Fale com o seu médico de medicina nuclear se tiver menos de 18 anos de idade.

O uso de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade depende do medicamento a ser radiomarcado com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev. Consulte o Folheto Informativo desse medicamento.

Outros medicamentos e medicamentos marcados radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev

Informe o seu médico de medicina nuclear se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, pois estes podem interferir com o procedimento.

Dado que não foram efetuados estudos específicos, não se sabe se o cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) interage com outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Deve informar o médico de medicina nuclear antes da administração de medicamentos marcados radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev se existir a possibilidade de estar grávida, se tiver um atraso na menstruação ou se estiver a amamentar.

Em caso de dúvida, é importante consultar o seu médico de medicina nuclear que irá supervisionar o procedimento.

Se está grávida

Os medicamentos marcados radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev não podem ser administrados durante a gravidez.

Se está a amamentar

Ser-lhe-á pedido que deixe de amamentar. Pergunte ao seu médico de medicina nuclear quando poderá retomar a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O medicamento utilizado em associação com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev poderá afetar a sua capacidade para conduzir veículos e utilizar máquinas. Leia com atenção o Folheto Informativo desse medicamento.

3. Como utilizar o medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev

Existem leis rigorosas relativas à utilização, manuseamento e eliminação dos radiofármacos. Os medicamentos marcados radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev só serão utilizados em zonas especiais controladas. Este medicamento só será manuseado e administrado por pessoas com formação e qualificação para uma utilização em segurança. Essas pessoas tomarão precauções especiais para uma utilização segura deste medicamento e irão mantê-lo informado das suas ações.

O médico de medicina nuclear que supervisiona o procedimento decidirá qual a quantidade de medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev a utilizar no seu caso. Será a menor quantidade necessária para conseguir o resultado apropriado, dependendo do medicamento que toma com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev e da sua utilização prevista.

Administração do medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev e realização do procedimento

Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev deve ser utilizado apenas em associação com outro medicamento (medicamento transportador) que tenha sido desenvolvido e autorizado especificamente para ser associado ao cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu). A administração dependerá do tipo de medicamento transportador. Leia o Folheto Informativo desse medicamento.

Duração do procedimento

O seu médico de medicina nuclear informá-lo-á sobre a duração habitual do procedimento.

Após a administração do medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev

O médico de medicina nuclear informá-lo-á se tiver de tomar precauções especiais depois de receber o medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev. Contacte o seu médico de medicina nuclear se tiver dúvidas.

Se receber mais medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev do que deveria

Dado que o medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev é manuseado por um médico de medicina nuclear em condições rigorosamente controladas, a hipótese de sobredosagem é muito pequena. Contudo, no caso de uma sobredosagem, receberá o tratamento apropriado conforme necessário.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização do medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev, fale com o seu médico de medicina nuclear responsável pela supervisão do procedimento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, o medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foi notificada boca seca entre doentes com cancro da próstata a receber tratamento com lutécio (¹⁷⁷Lu), tendo sido temporária.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de uma 1 pessoa em cada 10):

- Redução do número de células do sangue (plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos)
- Náuseas
- Vómitos

Efeitos indesejáveis reportados em doentes a receber terapêutica para tumores neuroendócrinos:

Muito frequentes (podem afetar mais de uma 1 pessoa em cada 10):

- Perda de cabelo ligeira, temporária

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Cancro na medula óssea (síndrome mielodisplásica)
- Um menor número de glóbulos brancos (neutropenia)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Cancro na medula óssea (leucemia mieloide aguda)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Crise carcinoide (libertação de hormonas pelas células tumorais)
- Síndrome de lise tumoral (degradação rápida de células tumorais)
- Um menor número de glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos (pancitopenia)
- Boca seca

O cancro na medula óssea (síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda) foi reportado em doentes vários anos após terem concluído a terapêutica com medicamentos transportadores radiomarcados com lutécio (¹⁷⁷Lu) para tumores neuroendócrinos.

Após a administração do medicamento marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev, este libertará determinadas quantidades de radiação ionizante (radioatividade), o que significa que existe um risco de cancro e de desenvolvimento de deficiências hereditárias. Em todos os casos, o potencial benefício de receber o medicamento marcado radioativamente é superior ao risco de radiação.

Para obter informações adicionais, consulte o Folheto Informativo do medicamento específico a ser

marcado radioativamente com Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico de medicina nuclear. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev

Não terá de conservar este medicamento. Este medicamento é conservado sob a responsabilidade do especialista em instalações apropriadas. A conservação dos radiofármacos será feita de acordo com os regulamentos nacionais relativos a materiais radioativos.

As informações seguintes destinam-se apenas ao especialista:

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev não pode ser utilizado após a data e hora do prazo de validade impresso no rótulo, após VAL.

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev será conservado na embalagem de origem que assegura proteção contra a radiação.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev

- A substância ativa é o cloreto de lutécio (^{177}Lu).
1 ml de solução estéril contém 51,8 GBq de cloreto de lutécio (^{177}Lu) no tempo de referência de atividade (TRA), correspondentes a um máximo de 12,6 microgramas de lutécio (^{177}Lu) (na forma de cloreto). (GBq: Giga Becquerel é a unidade de medida da radioatividade).
- O outro componente é ácido clorídrico, diluído.

Qual o aspeto de Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev e conteúdo da embalagem

Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev é uma solução para precursor radiofarmacêutico. Apresenta-se sob a forma de uma solução límpida e incolor num frasco para injetáveis transparente de vidro tipo I de 5 ml ou 10 ml, com um fundo cónico ou plano, respetivamente, fechado com uma rolha de borracha clorobutílica revestida com Teflon e selado com uma cápsula de alumínio.

Os frascos para injetáveis são colocados num recipiente de chumbo para blindagem protetora e embalados numa caixa de polistireno e numa caixa de cartão externa.

Dimensão da embalagem:

5 ml frasco para injetáveis: 1, 2 ou 3 frascos para injetáveis

10 ml frasco para injetáveis: 1, 2 ou 3 frascos para injetáveis

As embalagens poderão não ser comercializadas em todas as suas dimensões.

O volume de um frasco para injetáveis varia entre 0,1 e 8 ml de solução (correspondendo a 5,2-414,4 GBq no tempo de referência de atividade). O volume depende da quantidade de medicamento combinado com o Cloreto de lutécio (^{177}Lu) Billev necessária para administração pelo médico de medicina nuclear.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Dinamarca

Fabricante

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Áustria

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) completo de Cloreto de lutécio (¹⁷⁷Lu) Billev é fornecido como um documento separado na embalagem do medicamento, com o propósito de fornecer aos profissionais de saúde outras informações científicas e práticas adicionais relativas à administração e utilização deste radiofármaco.

Consulte o RCM.