ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursor radiofarmaceutic soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține clorură de lutețiu (^{177}Lu) cu activitate de 40 GBq la ora și data de referință, corespunzând unei cantități de lutețiu 10 micrograme (^{177}Lu) (sub formă de clorură).
Data și ora de referință pentru activitate este 12:00 (după amiaza) în ziua programată pentru marcarea radioactivă, astfel cum este indicată de către client, și poate fi între 0 și 7 zile începând cu data fabricației.

Fiecare flacon de 2 ml conține o activitate situată în intervalul 3-80 GBq, corespunzând unei cantități de lutețiu 0,73-19 micrograme (^{177}Lu) la data și ora de referință pentru activitate. Volumul este de 0,075-2 ml.

Fiecare flacon de 10 ml conține o activitate situată în intervalul 8-150 GBq, corespunzând unei cantități de lutețiu 1,9-36 micrograme de (^{177}Lu) la data și ora de referință pentru activitate. Volumul este de 0,2-3,75 ml.

Activitatea specifică teoretică este de 4110 GBq/mg de lutețiu (^{177}Lu). Activitatea specifică a medicamentului la data și ora de referință este indicată pe etichetă și este întotdeauna mai mare de 3000 GBq/mg.

Fără purtător adăugat Clorura de lutețiu (^{177}Lu) se produce prin iradierea yterbiului (^{176}Yb) puternic îmbogățit (> 99 %) în surse de neutroni cu un flux de neutroni termici cuprins între 10^{13} și 10^{16} cm^{-2} s^{-1}. La iradiere se produce următoarea reacție nucleară:
$^{176}Yb(n, \gamma)^{177}Yb \rightarrow {}^{177}Lu$

Yterbiul (^{177}Yb) produs, cu o perioadă de înjumătățire de 1,9 h, se dezintegrează în lutețiu (^{177}Lu). Lutețiul (^{177}Lu) acumulat se separă chimic, printr-un proces cromatografic, de materialul țintă inițial. Lutețiul (^{177}Lu) emite atât particule beta de energie medie, cât și fotoni gama care permit realizarea de imagini și are o perioadă de înjumătățire de 6,647 zile. Emisiile de radiații primare ale lutețiului (^{177}Lu) sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: Date principale privind emisia de radiații a lutețiului (^{177}Lu)

Radiație	Energie (keV)*	Abundență (%)
Beta (β^-)	47,66	11,61
Beta (β^-)	111,69	9,0
Beta (β^-)	149,35	79,4
Gama	112,9498	6,17
Gama	208,3662	10,36

* energiile medii sunt menționate pentru particulele beta

Lutețiul (^{177}Lu) se dezintegrează prin emisie de radiație beta în hafniu (^{177}Hf) stabil.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Precursor radiofarmaceutic, soluție.
Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EndolucinBeta este un precursor radiofarmaceutic și nu este destinat pentru administrarea directă la pacienți. Se utilizează numai pentru marcarea radioactivă a moleculelor purtătoare care au fost dezvoltate și autorizate special pentru marcarea radioactivă cu clorură de lutețiu (^{177}Lu).

4.2 Doze și mod de administrare

EndolucinBeta se va utiliza numai de către specialiști cu experiență în marcarea radioactivă *in vitro*.

Doze

Cantitatea de EndolucinBeta necesară pentru marcarea radioactivă și cantitatea de medicament marcat radioactiv cu lutețiu (^{177}Lu) care se administrează ulterior vor depinde de medicamentul marcat radioactiv și de utilizarea prevăzută pentru acesta. Consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului specific care urmează să fie marcat radioactiv.

Copii și adolescenți
Pentru informații suplimentare privind utilizarea medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu) la copii și adolescenți, consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv.

Mod de administrare

EndolucinBeta este destinat marcării radioactive *in vitro* a medicamentelor care sunt administrate ulterior pe calea de administrare aprobată.

EndolucinBeta nu trebuie administrat direct pacientului.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină cunoscută sau suspectată sau când nu este exclusă posibilitatea existenței unei sarcini (vezi pct. 4.6)

Pentru informații privind contraindicațiile medicamentelor specifice marcate cu lutețiu (^{177}Lu), preparate prin marcarea radioactivă cu EndolucinBeta, consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului specific care urmează să fie marcat radioactiv.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Justificarea raportului beneficiu/risc pentru fiecare caz în parte

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie justificată de beneficiul potențial. În fiecare caz, activitatea administrată trebuie să fie cât mai mică posibil pentru a obține efectul terapeutic necesar.

EndolucinBeta nu este destinat administrării directe la pacienți, ci trebuie să se utilizeze pentru marcarea radioactivă a moleculelor purtătoare, cum ar fi anticorpii monoclonali, peptidele, vitaminele sau alte substraturi.

Insuficiența renală și tulburările hematologice

Trebuie acordată o atenție deosebită raportului beneficiu-risc la acești pacienți, deoarece este posibilă existența unui risc sporit de expunere la radiații. Se recomandă realizarea unor estimări privind dozimetria individuală a radiațiilor asupra organelor specifice, care este posibil să nu fie organe țintă pentru terapie.

Sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută
Au fost observate sindrom mielodisplazic (SMD) și leucemie mieloidă acută (LMA) după terapia cu radionuclidul lutețiu (^{177}Lu) a receptorilor peptidici pentru tumorile neuroendocrine (vezi pct. 4.8). Trebuie să se țină cont de acest lucru atunci când se analizează raportul beneficiu-risc, în special la pacienții cu factori de risc posibili, precum expunerea anterioară la agenți chimioterapeutici (cum ar fi agenții de alchilare).

Mielosupresie
În timpul terapiei cu radioligand cu lutețiu (^{177}Lu) pot apărea anemie, trombocitopenie, leucopenie, limfopenie și, mai puțin frecvent, neutropenie. Majoritatea evenimentelor sunt ușoare și tranzitorii, dar, în unele cazuri, pacienții au necesitat transfuzii de sânge și de trombocite. La unii pacienți, pot fi afectate mai multe linii celulare și a fost descrisă pancitopenie care a impus întreruperea tratamentului. Trebuie să se realizeze o hemoleucogramă la momentul inițial și apoi acest aspect trebuie monitorizat cu regularitate pe durata tratamentului, în conformitate cu ghidurile clinice.

Iradiere renală
Analogii somatostatinei marcați radioactiv se excretă prin rinichi. A fost raportată nefropatie indusă de radiație după terapia cu radionuclizi a receptorilor peptidici pentru tumorile neuroendocrine în care s-au utilizat alți radioizotopi. Funcția renală, inclusiv rata de filtrare glomerulară (RFG), trebuie evaluată la momentul inițial și pe durata tratamentului și trebuie să se aibă în vedere protecția renală, în conformitate cu ghidul clinic privind medicamentele marcate radioactiv.

Hepatotoxicitate

Au fost raportate cazuri de hepatotoxicitate după punerea pe piață și în literatura de specialitate la pacienții cu metastaze hepatice la care s-a administrat terapia cu radionuclidul lutețiu (^{177}Lu) a receptorilor peptidici pentru tumori neuroendocrine. Funcția hepatică trebuie monitorizată cu regularitate în timpul tratamentului. Poate fi necesară reducerea dozei la pacienții afectați.

Sindroame de eliberare de hormoni

Au existat raportări de criză carcinoidă și alte sindroame asociate cu eliberarea de hormoni din tumorile neuroendocrine funcționale după terapia cu radionuclidul lutețiu (^{177}Lu) a receptorilor peptidici, acestea putând fi corelate cu iradierea celulelor tumorale. Simptomele raportate includ eritem facial tranzitoriu și diaree asociate cu hipotensiune arterială. În unele cazuri, trebuie avută în vedere ținerea pacienților sub observație prin internare peste noapte (de exemplu, la pacienții cu control farmacologic precar al simptomelor). În caz de crize hormonale, tratamentele pot include: analogi de somatostatină administrați intravenos în doză mare, lichide administrate intravenos, corticosteroizi și corectarea tulburărilor electrolitice la pacienții cu diaree și/sau vărsături.

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală a fost raportat în urma terapiei cu radioligand cu Lutețiu (^{177}Lu). Pacienții cu antecedente de insuficiență renală și încărcătură tumorală crescută se pot afla la risc mai crescut și trebuie tratați cu precauție sporită. Funcția renală, precum și echilibrul electrolitic trebuie evaluate la inițierea și în timpul tratamentului.

Extravazare

Au existat raportări de extravazare a liganzilor marcați cu lutețiu (^{177}Lu) după punerea pe piață. În caz de extravazare, perfuzarea medicamentului trebuie oprită imediat și medicul de medicină nucleară și radiofarmacistul trebuie să fie informați prompt. Abordarea terapeutică se va stabili în conformitate cu protocoalele locale.

Protecția împotriva radiațiilor

Aproximarea pentru o sursă punctuală arată că debitul mediu de doză absorbită de o persoană aflată la 1 metru distanță de centrul corpului pacientului cu o rază abdominală de 15 cm este de 3,5 µSv/h la 20 de ore după administrarea unei doze de 7,3 GBq de medicament radiofarmaceutic marcat cu EndolucinBeta (radioactivitate reziduală de 1,5 GBq). Dublarea distanței față de pacient la 2 metri reduce debitul de doză cu un factor de 4, la 0,9 µSv/h. Aceeași doză la un pacient cu o rază abdominală de 25 cm produce un debit de doză, la 1 metru, de 2,6 µSv/h. Pragul general acceptat pentru externarea pacientului din spital este de 20 µSv/h. În cele mai multe țări, limita de expunere pentru personalul medical este stabilită la același nivel cu cea pentru publicul general, la 1 mSv/an. La expunerea la un debit mediu de doză de 3,5 µSv/h, personalul medical va putea lucra aproximativ 300 de ore/an în imediata apropiere a pacienților tratați cu medicamente radiofarmaceutice marcate cu EndolucinBeta, fără a purta echipament de protecție împotriva radiațiilor. Evident, se așteaptă ca personalul de medicină nucleară să poarte echipament standard de protecție împotriva radiațiilor. Orice altă persoană aflată în imediata apropiere a pacientului tratat trebuie să fie informată cu privire la posibilitățile pe care le are pentru reducerea expunerii datorate radiației emise de către pacient.

Atenționări specifice

Pentru informații privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizarea medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu), consultați și rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv.

Măsuri suplimentare de precauție pentru rude, îngrijitori și personalul medical sunt prezentate la pct. 6.6.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile clorurii de lutețiu (^{177}Lu) cu alte medicamente.

Pentru informații privind interacțiunile asociate utilizării medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu), consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Pacientele cu potențial fertil trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive în timpul tratamentului cu medicamente marcate cu EndolucinBeta și timp de 7 luni după ultima doză.
În cazurile în care trebuie să se administreze medicamente radiofarmaceutice unei femei de vârstă fertilă, este important să se determine dacă este sau nu gravidă. Până la proba contrarie, trebuie să se presupună că orice femeie căreia i-a întârziat menstruația este gravidă. Dacă există dubii cu privire la prezența posibilă a unei sarcini (dacă femeii i-a întârziat menstruația, dacă menstruația este foarte neregulată etc.), pacientei trebuie să i se ofere tehnici alternative, care nu utilizează radiația ionizantă (dacă acestea există). Înainte de utilizarea medicamentelor marcate cu ^{177}Lu, posibilitatea de sarcină trebuie exclusă prin efectuarea unui test adecvat/validat.

Bărbații cu potențial fertil

Pacienții bărbații care au partenere femei cu potențial fertil trebuie sfătuiți să utilizeze o metodă contraceptivă de barieră (de exemplu, prezervativ) împreună cu altă metodă contraceptivă foarte eficace, în timpul tratamentului cu medicamente marcate cu EndolucinBeta și timp de 4 luni după ultima doză.

Sarcina

Utilizarea medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu) este contraindicată în timpul sarcinii cunoscute sau suspectate sau când posibilitatea existenței unei sarcini nu este exclusă, din cauza riscului expunerii fătului la radiații ionizante (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Înainte de a administra medicamente radiofarmaceutice unei femei care alăptează, se va lua în considerare posibilitatea de a amâna administrarea radionuclidului până în momentul în care aceasta întrerupe alăptarea, precum și alegerea celor mai adecvate medicamente radiofarmaceutice, ținând cont de activitatea excretată în laptele matern. Dacă administrarea este considerată necesară, alăptarea va fi întreruptă, iar laptele secretat în această perioadă nu va fi folosit.

Fertilitatea

În conformitate cu raportările din literatura de specialitate și considerând o abordare prudentă (doza maximă pe pacient de 10 GBq, eficiență medie a marcării și nicio măsură suplimentară), se poate considera că medicamentele marcate cu ^{177}Lu nu determină toxicitate pentru reproducere, inclusiv afectarea spermatogenezei în testiculele bărbaților sau leziuni genetice ale testiculelor bărbaților sau ovarelor femeilor.

Informații suplimentare privind utilizarea medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu) referitoare la fertilitate sunt prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje după tratamentul cu medicamente marcate cu lutețiu (^{177}Lu) vor fi prezentate în rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse care pot apărea în urma administrării unui medicament marcat cu lutețiu (^{177}Lu), preparat prin marcarea radioactivă cu EndolucinBeta, vor depinde de medicamentul în cauză. Informațiile respective vor fi prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv.

Expunerea la radiații ionizante este asociată cu inducerea cancerului și cu un potențial de apariție a malformațiilor ereditare. Doza de radiație care rezultă din expunerea în scop terapeutic poate determina o incidență mai mare a cancerului și a mutațiilor. În toate cazurile, este necesar să se asigure că riscurile pe care le presupune radiația sunt mai mici decât cele pe care le presupune boala în sine.

Reacțiile adverse sunt împărțite pe grupe conform convențiilor MedDRA privind frecvența: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Citopenie refractară cu displazie multiliniară (sindrom mielodisplazic) (vezi pct. 4.4)	Leucemie mieloidă acută (vezi pct. 4.4)	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie Trombocitopenie Leucopenie Limfopenie	Neutropenie		Pancitopenie
Tulburări endocrine				Criză carcinoidă
Tulburări metabolice și de nutriție				Sindrom de liză tumorală
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături			Xerostomie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

A fost raportată xerostomie în rândul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare, metastatic cărora li s-au administrat radioliganzi marcați cu lutețiu (^{177}Lu) orientați spre antigenul de membrană specific prostatic (PSMA), și aceasta a fost tranzitorie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: Alopecia, descrisă ca fiind ușoară și temporară, a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat terapie cu radionuclidul lutețiu (^{177}Lu) a receptorilor peptidici pentru tumorile neuroendocrine.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Prezența clorurii de lutețiu (^{177}Lu) libere în organism după o administrare accidentală a EndolucinBeta va duce la creșterea toxicității medulare și la afectarea severă a celulelor stem hematopoietice. Prin urmare, în cazul administrării accidentale a EndolucinBeta, radiotoxicitatea pentru pacient trebuie

redusă prin administrarea imediată (adică în decurs de 1 oră) de medicamente care conțin chelatori, precum Ca-DTPA sau Ca-EDTA pentru accelerarea eliminării radionuclidului din organism.

Următoarele preparate trebuie să fie disponibile în instituțiile medicale care folosesc EndolucinBeta pentru marcarea moleculelor purtătoare în scopuri terapeutice:
- Ca-DTPA (dietilen-triamino-pentaacetat de calciu trisodic) sau
- Ca-EDTA (etilen-diamino-tetraacetat de calciu disodic)

Acești agenți chelatori ajută la eliminarea efectului radiotoxic al lutețiului (^{177}Lu) printr-un schimb între ionul de calciu din complex și ionul de lutețiu (^{177}Lu). Datorită capacității liganzilor chelatori (DTPA, EDTA) de a forma complecși hidrosolubili, complecșii și lutețiul (^{177}Lu) legat sunt eliminaţi rapid pe cale renală.

Trebuie să se administreze 1 gram de agenți chelatori prin injectare intravenoasă lentă, timp de 3-4 minute, sau prin perfuzie (1 g la 100-250 ml de glucoză sau soluție de 9 mg/ml (0,9 %) de clorură de sodiu pentru preparate injectabile).

Eficacitatea chelării este maximă imediat sau în decurs de o oră de la expunere când radionuclidul circulă în lichidele interstițiale și plasmă sau este accesibil acestora. Cu toate acestea, un interval post-expunere > 1 oră nu trebuie să împiedice administrarea și acțiunea efectivă a unui chelator cu o eficacitate redusă. Administrarea intravenoasă nu trebuie prelungită pe o perioadă mai mare de 2 ore.

În orice caz, parametri sangvini ai pacientului trebuie monitorizați și trebuie luate imediat măsuri adecvate dacă apar semne de radiotoxicitate.

Toxicitatea lutețiului (^{177}Lu) liber din cauza eliberării *in vivo* de biomoleculele marcate din organism în timpul terapiei ar putea fi redusă prin administrarea ulterioară de agenți chelatori.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente radiofarmaceutice utilizate în scop terapeutic, codul ATC: V10X

Proprietățile farmacodinamice ale medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu) preparate prin marcare radioactivă cu EndolucinBeta, înainte de administrare, vor depinde de natura medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv. Consultați rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul medicamentului specific care urmează să fie marcat radioactiv.

Lutețiul (^{177}Lu) emite particule β cu o energie maximă moderată (0,498 MeV) cu o penetrare maximă a țesutului de aproximativ 2 mm. De asemenea, lutețiul (^{177}Lu) emite radiații γ de energie joasă care permit realizarea de studii scintigrafice, de biodistribuție și de dozimetrie cu aceleași medicamente marcate cu lutețiu (^{177}Lu).

<u>Copii și adolescenți</u>

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu EndolucinBeta la toate subgrupele de copii și adolescenți în temeiul faptului că medicamentul specific nu prezintă niciun beneficiu terapeutic semnificativ față de tratamentele existente pentru pacienții copii și adolescenți. Derogarea nu se extinde însă la alte utilizări terapeutice ale medicamentului atunci când este legat de o moleculă purtătoare (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu) preparate prin marcare radioactivă cu EndolucinBeta, înainte de administrare, vor depinde de natura medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv.

Distribuția după o administrare intravenoasă accidentală a clorurii de lutețiu (^{177}Lu)

În urma administrării intravenoase la șobolani, masculi și femele, clorura de lutețiu (^{177}Lu) se elimină rapid din sânge: la 5 minute după injecție, numai 1,52 % din activitatea injectată (%ID) se regăsește în sânge (corespunzând la 0,08 %ID/g), iar la 1 oră după administrare nu mai rămâne nicio activitate peste nivelurile de referință. Clorura de lutețiu (^{177}Lu) se distribuie în principal în ficat, splină și oase. După o oră, cantitatea din ficat reprezintă 9,56 % din activitatea injectată pe gram (%ID/g), iar în splină 5,26 %ID/g. În oase, conținutul crește de la 0,01 %ID/g după 5 minute la 0,23 %ID/g după 12 ore. În următoarele 28 de zile se poate observa o absorbție suplimentară de ^{177}Lu în oase, care este compensată parțial prin dezintegrarea radioactivă. Având în vedere perioada de înjumătățire radioactivă a ^{177}Lu de 6,647 zile, radioactivitatea care rămâne în oase după 28 de zile este de numai circa 0,06 %ID/g.
Eliminarea prin materii fecale și urină este lentă. Ca urmare a eliminării și a dezintegrării radioactive, radioactivitatea totală care rămâne în organism după 28 de zile este de aproximativ 1,8 % din doza injectată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Proprietățile toxicologice ale medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu) preparate prin marcare radioactivă cu EndolucinBeta, înainte de administrare, vor depinde de natura medicamentului care urmează să fie marcat radioactiv.

Toxicitatea clorurii de lutețiu neradioactive a fost studiată la diferite specii de mamifere, utilizând diferite căi de administrare. S-a constatat că DL50 intraperitoneal la șoarece este de aproximativ 315 mg/kg. La pisică, nu au fost observate efecte farmacologice asupra respirației și funcției cardiovasculare până la o doză intravenoasă cumulată de 10 mg/kg. O doză mare de 10 GBq clorură de lutețiu (^{177}Lu) conține 2,4 µg lutețiu, ceea ce corespunde unei doze de 0,034 µg/kg la om. Această doză este cu aproximativ 7 ordine de mărime mai mică decât DL50 intraperitoneal la șoarece și cu mai mult de 5 ordine de mărime mai mică decât NOEL observat la pisică. Prin urmare, toxicitatea ionilor metalici de lutețiu din medicamentele marcate cu EndolucinBeta poate fi exclusă.

6. INFORMAȚII FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric, diluat

6.2 Incompatibilități

Marcarea radioactivă a medicamentelor, cum sunt anticorpii monoclonali, peptidele, vitaminele sau alte substraturi, cu clorură de lutețiu (^{177}Lu) este foarte sensibilă la prezența urmelor de impurități metalice.

Este important ca toate articolele de sticlărie, acele de seringă etc., utilizate la prepararea medicamentului marcat radioactiv să fie curățate foarte bine pentru a se asigura că nu prezintă astfel de urme de impurități metalice. Se vor utiliza doar ace de seringă (de exemplu, nemetalice) cu rezistență demonstrată la acizi diluați, pentru a reduce la minimum cantitatea de urme de impurități metalice.

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente în afara celor care urmează să fie marcate radioactiv.

6.3 Perioada de valabilitate

Până la 9 zile de la data producției.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de extragere din flacon sau orice introducere în flacon elimină riscul de contaminare microbiană.
Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de păstrare în cursul utilizării și condițiile înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a preveni expunerea inutilă la radiații.

Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice trebuie să respecte reglementările naționale pentru materiale radioactive.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră de tip I, de 2 ml sau de 10 ml, cu fund în formă de V, respectiv plat, cu un dop de cauciuc bromobutilic, închis cu un sigiliu din aluminiu.

Flacoanele sunt introduse într-un recipient de plumb pentru ecranarea de protecție și sunt ambalate într-o cutie metalică și o cutie de carton.

Mărimea ambalajului: 1 flacon

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

EndolucinBeta nu este destinat pentru administrarea directă la pacienți.

Atenționare generală

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie recepționate, utilizate și administrate doar de persoane autorizate, în unități clinice specifice. Primirea, păstrarea, utilizarea, transferul și eliminarea acestora sunt supuse reglementărilor și/sau autorizațiilor corespunzătoare din partea organizațiilor oficiale competente.

Medicamentele radiofarmaceutice trebuie preparate astfel încât să satisfacă atât cerințele de siguranță privind radiațiile, cât și pe cele privind calitatea farmaceutică. Trebuie luate măsuri adecvate privind asepsia.

Pentru instrucțiuni privind prepararea extemporanee a medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 12.

Dacă, în orice moment pe parcursul preparării acestui medicament, integritatea recipientului este compromisă, acesta nu trebuie utilizat.

Procedurile de administrare trebuie efectuate astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare a medicamentului și iradierea persoanelor care efectuează administrarea. Ecranarea adecvată este obligatorie.

Debitul dozei de suprafață și doza acumulată depind de mulți factori. Este esențial să se efectueze măsurători la locul respectiv și în timpul lucrului, iar aceste activități trebuie exersate pentru

determinarea mai precisă și instructivă a dozei totale de radiații față de personal. Se recomandă ca personalul medico-sanitar să reducă timpul de contact cu pacienții injectați cu medicamente radiofarmaceutice pe bază de lutețiu (^{177}Lu). Se recomandă utilizarea sistemelor de supraveghere televizată în vederea monitorizării pacienților. Dat fiind că perioada de înjumătățire a lutețiului (^{177}Lu) este mare, se recomandă în mod special să se evite contaminarea internă. De aceea, este obligatoriu să se utilizeze mănuși de protecție de bună calitate (latex/nitril) în cazul oricărui contact direct cu medicament radiofarmaceutic (flacon/seringă) și cu pacientul. Nu există nicio recomandare specifică pentru reducerea la minimum a expunerii la radiații prin expuneri repetate, exceptând respectarea strictă a celor de mai sus.

Administrarea medicamentelor radiofarmaceutice supune celelalte persoane la riscuri prin radiații externe sau contaminării prin urină, vomă etc. Prin urmare, trebuie luate precauțiile de protecție împotriva radiațiilor, în conformitate cu reglementările naționale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching/Munich
Germania

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Flaconul de 2 ml: EU/1/16/1105/001
Flaconul de 10 ml: EU/1/16/1105/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 6 iulie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

11. DOZIMETRIE

Doza de radiație absorbită de diferitele organe în urma administrării intravenoase a medicamentului marcat cu lutețiu (^{177}Lu) depinde de molecula specifică care urmează să fie marcată radioactiv.

Informațiile privind dozimetria radiațiilor pentru fiecare medicament în parte, în urma administrării medicamentului marcat radioactiv, sunt disponibile în rezumatul caracteristicilor produsului/prospectul respectivului medicament care urmează să fie marcat radioactiv.

Tabelul de dozimetrie de mai jos este prezentat în scopul evaluării contribuției pe care o are lutețiul (^{177}Lu) neconjugat la doza de radiații, după administrarea unui medicament marcat cu lutețiu (^{177}Lu) sau la cea rezultată din injectarea intravenoasă accidentală cu EndolucinBeta.

Estimările dozimetrice se bazează pe un studiu privind biodistribuția la șobolan realizat în

conformitate cu metoda MIRD nr. 16 (MIRD pamphlet no. 16), iar calculele au fost realizate folosind pachetul software OLINDA 1.1. Intervalele de timp pentru măsurători au fost 5 minute, 1 oră, 12 ore, 2 zile, 7 zile și 28 de zile.

Tabelul 2: Dozele de radiații estimate absorbite de organe și dozele efective (mSv/MBq) după administrarea intravenoasă accidentală a $^{177}LuCl_3$ pentru diferite grupe de vârstă la om, pe baza datelor colectate la șobolan (n = 24)

	Doza absorbită pe unitate de radioactivitate administrată (mSv/MBq)				
Organ	**Adult (73,7 kg)**	**15 ani (56,8 kg)**	**10 ani (33,2 kg)**	**5 ani (19,8 kg)**	**1 an (9,7 kg)**
Glande suprarenale	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Creier	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Sâni	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Peretele vezicii biliare	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Peretele porțiunii inferioare a intestinului gros	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Intestin subțire	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Peretele stomacului	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Peretele porțiunii superioare a intestinului gros	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Peretele cardiac	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Rinichi	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Ficat	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Plămâni	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Mușchi	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Ovare	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Pancreas	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Măduva roșie	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Celule osteogene	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Piele	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Splină	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Testicule	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Timus	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Tiroidă	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Peretele vezicii urinare	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Uter	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Restul organismului	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Doza efectivă (mSv/MBq)	**0,534**	**0,721**	**1,160**	**1,88**	**3,88**

Doza efectivă pentru un adult de 73,7 kg, rezultată în urma unei injectării intravenoase accidentale a unei activități de 1 GBq, ar fi de 534 mSv.

12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE

Înainte de utilizare, trebuie verificate ambalajul și radioactivitatea. Activitatea se poate măsura utilizând o cameră de ionizare.

Lutețiul (^{177}Lu) este un emițător de radiații beta(-)/gama. Măsurătorile activității utilizând o cameră de ionizare sunt foarte sensibile la factorii geometrici și, prin urmare, trebuie efectuate numai în condiții

geometrice validate corespunzător.

Trebuie respectate măsurile de precauție uzuale privind asepsia și radioactivitatea.

Extragerea medicamentului trebuie realizată numai în condiții aseptice. Flacoanele nu trebuie deschise înainte de dezinfectarea dopului, soluția trebuie extrasă prin dop, folosind o seringă pentru o doză unică, prevăzută o ecranare de protecție adecvată, și un ac steril de unică folosință sau folosind un sistem de administrare automată autorizat.

Dacă integritatea flaconului este compromisă, medicamentul nu trebuie utilizat.

Agentul de complexare și ceilalți reactivi trebuie adăugați în flaconul cu clorură de lutețiu (^{177}Lu). Lutețiul (^{177}Lu) liber este absorbit și se acumulează în oase. Aceasta ar putea duce la osteosarcom. Înainte de administrarea intravenoasă a conjugatelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu) se recomandă adăugarea unui agent de legare, cum ar fi DTPA, pentru a forma un complex cu lutețiul (^{177}Lu) liber, dacă este prezent, ducând la eliminarea rapidă pe cale renală a lutețiului (^{177}Lu).

Trebuie asigurat controlul adecvat al calității pentru puritatea radiochimică obținută după marcarea radioactivă cu EndolucinBeta a medicamentelor farmaceutice gata de utilizare. Trebuie stabilite limite pentru impuritățile radiochimice având în vedere potențialul radiotoxicologic al lutețiului (^{177}Lu). Prin urmare, lutețiul (^{177}Lu) liber, nelegat, trebuie redus la minimum.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE METAL ȘI CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursor radiofarmaceutic soluție
clorură de lutețiu (^{177}Lu)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de soluție conține clorură de lutețiu (^{177}Lu) cu activitatea de 40 GBq la data și ora de referință.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid clorhidric, diluat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Precursor radiofarmaceutic, soluție.

VOLUM:	…ml
ACTIVITATE:	…GBq/flacon la data și ora Data și ora de referință: {ZZ/LL/AAAA 12:00 CET} de referință
Activitate specifică:	…GBq/mg la data și ora de referință

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare după marcarea radioactivă *in vitro*.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (ALTE) ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ (NECESARE)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {ZZ/LL/AAAA, hh:00 CET}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a preveni expunerea inutilă la radiații.

A se păstra în conformitate cu reglementările locale privind substanțele radioactive.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich
Germania

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Flaconul de 2 ml: EU/1/16/1105/001
Flaconul de 10 ml: EU/1/16/1105/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

VAS DE PLUMB

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursor radiofarmaceutic soluție
clorură de lutețiu (^{177}Lu)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml de soluție conține clorură de lutețiu (^{177}Lu) cu activitatea de 40 GBq la data și ora de referință.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid clorhidric, diluat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Precursor radiofarmaceutic, soluție.

VOLUM:	…ml
ACTIVITATE:	…GBq/flacon la data și ora Data și ora de referință: {ZZ/LL/AAAA 12:00 CET} de referință
Activitate specifică:	…GBq/mg la data și ora de referință

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare după marcarea radioactivă *in vitro*.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ (ALTE) ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ (NECESARE)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {ZZ/LL/AAAA, hh:00 CET}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a preveni expunerea inutilă la radiații.

A se păstra în conformitate cu reglementările locale privind substanțele radioactive.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich
Germania

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Flaconul de 2 ml: EU/1/16/1105/001
Flaconul de 10 ml: EU/1/16/1105/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON(2 ml, 10 ml)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

EndolucinBeta 40 GBq/ml

clorură de lutețiu (^{177}Lu)

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {ZZ/LL/AAAA, hh:00 CET}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

VOLUM: …ml
ACTIVITATE: …GBq/flacon Data și ora de referință: {ZZ/LL/AAAA 12:00 CET}

6. ALTE INFORMAȚII

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich
Germania

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

EndolucinBeta 40 GBq/ml precursor radiofarmaceutic soluție
clorură de lutețiu (^{177}Lu)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra medicamentul combinat cu EndolucinBeta, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră de medicină nucleară care va supraveghea procedura.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului de medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EndolucinBeta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta
3. Cum să utilizați medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EndolucinBeta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EndolucinBeta și pentru ce se utilizează

EndolucinBeta nu este un medicament și nu trebuie utilizat singur. Acesta trebuie utilizat în combinație cu alte medicamente (medicamente transportoare).

EndolucinBeta este un tip de medicament denumit precursor radiofarmaceutic. Acesta conține substanța activă clorură de lutețiu (^{177}Lu) care emite radiații beta, permițând un efect localizat al radiației. Această radiație se utilizează pentru tratarea anumitor boli.

Înainte de administrare, EndolucinBeta trebuie combinat cu un medicament transportor în cadrul unei proceduri numite marcare radioactivă. După aceea, medicamentul transportor transferă EndolucinBeta la locul din organism unde este localizată boala.

Aceste medicamente transportoare au fost dezvoltate în mod special pentru a fi utilizate cu clorura de lutețiu (^{177}Lu) și pot fi substanțe care au fost proiectate pentru a recunoaște un anumit tip de celulă din organism.

Utilizarea unui medicament marcat radioactiv cu EndolucinBeta presupune expunerea la radioactivitate. Medicul dumneavoastră și medicul de medicină nucleară au considerat că beneficiul clinic pe care îl veți obține în urma acestei proceduri efectuate cu medicament radiofarmaceutic depășește riscul determinat de expunerea la radiații.

Citiți prospectul medicamentului care urmează a fi marcat radioactiv cu EndolucinBeta.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta

Medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta nu trebuie utilizat
- dacă sunteți alergic la clorura de lutețiu (^{177}Lu) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Pentru informații suplimentare, citiți prospectul medicamentului care urmează a fi marcat radioactiv cu EndolucinBeta.

Atenționări și precauții
EndolucinBeta nu trebuie administrat direct pacienților.
Aveți grijă deosebită când utilizați medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta:
- dacă aveți insuficiență renală sau boala măduvei osoase.

Tratamentul cu lutețiu (^{177}Lu) poate duce la următoarele reacții adverse:
- o reducere a numărului de celule sangvine roșii (anemie);
- o reducere a numărului de trombocite din sânge (trombocitopenie), care sunt importante pentru oprirea sângerării;
- o reducere a numărului de celule sangvine albe (leucopenie, limfopenie sau neutropenie), care sunt importante în protejarea organismului împotriva infecțiilor.

Majoritatea acestor evenimente sunt ușoare și numai temporare. La unii pacienți a fost descrisă o reducere a numărului tuturor celor 3 tipuri de celule sanguine (celule sangvine roșii, trombocite și celule sangvine albe – pancitopenie) impunând întreruperea tratamentului.

Deoarece lutețiul (^{177}Lu) poate uneori să vă afecteze globulele sangvine, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge înainte de a începe tratamentul și la intervale regulate pe durata tratamentului. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați prezentat dificultăți de respirație, vânătăi, sângerări din nas, sângerări ale gingiilor sau dacă faceți febră.

În timpul terapiei cu radionuclizi a receptorilor peptidici pentru tumorile endocrine, analogii marcați radioactiv ai somatostatinei se excretă prin rinichi. Prin urmare, medicul dumneavoastră va efectua o analiză de sânge pentru a vă măsura funcția renală înainte de a începe tratamentul și pe durata tratamentului.

Tratamentul cu lutețiu (^{177}Lu) poate cauza tulburări ale funcției ficatului. Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă monitoriza funcția ficatului în timpul tratamentului.

Medicamentele marcate cu lutețiu (^{177}Lu) vă pot fi administrate direct în venă printr-un tub cunoscut sub denumirea de canulă. Au fost raportate cazuri de scurgere a fluidului în țesutul înconjurător (extravazare). Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați umflare sau durere la nivelul brațului.

După ce tumorile neuroendocrine sunt tratate cu lutețiu (^{177}Lu), pacienții pot manifesta simptome asociate cu eliberarea de hormoni din celulele tumorale, fenomen cunoscut sub numele de criză carcinoidă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți senzație de leșin sau vă simțiți amețit, ori dacă prezentați înroșire trecătoare a feței sau diaree după tratament.

Tratamentul cu lutețiu (^{177}Lu) poate cauza sindrom de liză tumorală, pe seama descompunerii rapide a celulelor tumorale. Acest lucru poate duce la rezultate anormale ale analizelor de sânge, bătăi neregulate ale inimii, insuficiență renală sau convulsii, în interval de o săptămână de tratament. Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă monitoriza în scopul depistării acestui sindrom. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți crampe musculare, slăbiciune musculară, confuzie sau senzație de lipsă de aer.

Pentru atenționări și precauții suplimentare, citiți prospectul medicamentului care urmează a fi marcat radioactiv cu EndolucinBeta.

Copii și adolescenți
EndolucinBeta nu trebuie utilizat direct la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Medicamente marcate radioactiv cu EndolucinBeta împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului de medicină nucleară dacă luați, ați luat recent sau intenționați să luați orice alte medicamente, pentru că pot afecta procedura.
Nu se știe dacă clorura de lutețiu (^{177}Lu) poate interacționa cu alte medicamente, deoarece nu s-au efectuat studii specifice.

Sarcina și alăptarea
Trebuie să informați medicul de medicină nucleară înainte de administrarea medicamentelor marcate radioactiv cu EndolucinBeta dacă există posibilitatea să fiți gravidă, dacă v-a întârziat menstruația sau dacă alăptați.

Dacă nu sunteți sigură, este important să vă adresați medicului de medicină nucleară care va supraveghea procedura.

Dacă sunteți o pacientă femeie care poate rămâne gravidă
Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului cu medicamente marcate cu EndolucinBeta, și timp de 7 luni după încheierea tratamentului.

Dacă sunteți gravidă
Dacă sunteți gravidă, nu vi se pot administra medicamente marcate radioactiv cu EndolucinBeta.

Dacă alăptați
Vi se va cere să întrerupeți alăptarea.
Adresați-vă medicului de medicină nucleară pentru a afla când puteți relua alăptarea.

Dacă sunteți un pacient bărbat
Trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului cu medicamente marcate cu EndolucinBeta, și timp de 7 luni după încheierea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Medicamentele utilizate în combinație cu EndolucinBeta v-ar putea afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Citiți cu atenție prospectul medicamentului respectiv.

3. Cum să utilizați medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta

Există reglementări stricte privind administrarea, manipularea și eliminarea radiofarmaceuticelor. Medicamentele marcate radioactiv cu EndolucinBeta vor fi utilizate numai în zone speciale, controlate. Acest medicament va fi manipulat și vă va fi administrat de către persoane care au instructajul și calificarea necesare pentru a-l utiliza în condiții de siguranță. Aceste persoane vor avea o grijă deosebită să utilizeze acest medicament în condiții de siguranță și vă vor informa cu privire la acțiunile lor.

Medicul de medicină nucleară care supraveghează procedura va decide asupra cantității de medicament marcat radioactiv cu EndolucinBeta care se va utiliza în cazul dumneavoastră. Aceasta va fi cantitatea minimă necesară pentru obținerea rezultatului corespunzător, în funcție de medicamentul pe care îl luați în asociere cu EndolucinBeta și de utilizarea prevăzută.

Administrarea medicamentului marcat radioactiv cu EndolucinBeta și efectuarea procedurii
EndolucinBeta trebuie utilizate numai în asociere cu un alt medicament (medicament transportor) care a fost dezvoltat și autorizat special pentru a fi combinat cu clorura de lutețiu (^{177}Lu). Administrarea va depinde de tipul de medicament transportor. Citiți prospectul medicamentului respectiv.

Durata procedurii
Medicul de medicină nucleară vă va informa despre durata uzuală a procedurii.

După administrarea medicamentului marcat radioactiv cu EndolucinBeta
Medicul de medicină nucleară vă va informa dacă este necesar să luați măsuri speciale de precauție după ce vi s-a administrat medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta. Contactați medicul de medicină nucleară dacă aveți întrebări.

Dacă vi s-a administrat mai mult medicament marcat radioactiv cu EndolucinBeta decât trebuie

Deoarece medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta este manipulat de un medic de medicină nucleară în condiții strict controlate, este foarte puțin probabil să vi se administreze o supradoză. Cu toate acestea, în caz de supradozaj sau de injectare intravenoasă accidentală a medicamentului nemarcat, veți primi tratamentul corespunzător care va elimina radionuclidul din organism.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea medicamentului marcat radioactiv cu EndolucinBeta, adresați-vă medicului de medicină nucleară care supraveghează procedura.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, medicamentul marcat radioactiv cu EndolucinBeta poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Uscăciunea gurii a fost raportată în rândul pacienților cu cancer de prostată cărora li s-a administrat tratament cu lutețiu (^{177}Lu), și aceasta a fost temporară.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):
- Reducere a numărului de celule din sânge (trombocite, celule roșii sau celule albe)
- Greață
- Vărsături

Reacții adverse raportate la pacienții tratați pentru tumori neuroendocrine:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):
- Pierdere ușoară și temporară a părului

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):
- Cancer al măduvei osoase (sindrom mielodisplazic)
- Număr redus de celule sangvine albe (neutropenie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):
- Cancer al măduvei osoase (leucemie mieloidă acută)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):
- Criză carcinoidă
- Sindrom de liză tumorală (descompunerea rapidă a celulelor tumorale)
- Număr redus de celule sangvine roșii, trombocite și celule sangvine albe (pancitopenie)
- Gură uscată

Cancerul măduvei osoase (sindrom mielodisplazic și leucemie mieloidă acută) a fost raportat la pacienți după mai mulți ani de la terapia cu radionuclidul lutețiu (^{177}Lu) a receptorilor peptidici pentru tumori neuroendocrine.

După administrarea medicamentului marcat radioactiv cu EndolucinBeta, acesta va furniza anumite cantități de radiații ionizante (radioactivitate), care pot induce un anumit risc de cancer și de apariție a malformațiilor ereditare. În toate cazurile, riscul pe care îl presupun radiațiile este depășit de beneficiul potențial al administrării medicamentului marcat radioactiv.

Pentru mai multe informații, citiți prospectul medicamentului specific care urmează să fie marcat radioactiv.

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului de medicină nucleară. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța

acestui medicament.

5. Cum se păstrează EndolucinBeta

Nu va trebui să păstrați acest medicament. Acest medicament se păstrează sub responsabilitatea specialistului, în spații corespunzătoare. Păstrarea medicamentelor radiofarmaceutice se va realiza în conformitate cu reglementările naționale pentru materiale radioactive.

Următoarele informații sunt destinate numai medicului specialist:

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

EndolucinBeta nu trebuie utilizat după data și ora expirării înscrise pe etichetă după EXP.
EndolucinBeta se va păstra în ambalajul original care asigură protecție împotriva radiațiilor.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EndolucinBeta

- Substanța activă este clorura de lutețiu (^{177}Lu).
  1 ml de soluție sterilă conține clorură de lutețiu (^{177}Lu) cu activitate de 40 GBq la data și ora de referință, corespunzând unei cantități de 10 micrograme de lutețiu (^{177}Lu) (sub formă de clorură).
  (GBq: GigaBecquerel este unitatea de măsură pentru radioactivitate).
- Celălalt component este acidul clorhidric, diluat.

Cum arată EndolucinBeta și conținutul ambalajului
EndolucinBeta este un precursor radiofarmaceutic, soluție. Acesta se prezintă sub forma unei soluții limpezi și incolore într-un flacon de sticlă de tip I de 2 ml sau de 10 ml, cu fund în formă de V, respectiv plat, cu un dop de cauciuc bromobutilic, închis cu un sigiliu din aluminiu.
Fiecare ambalaj conține 1 flacon introdus într-un recipient de plumb pentru ecranarea de protecție și este ambalat într-o cutie metalică și o cutie de carton.

Volumul fiecărui flacon variază între 0,075-3,75 ml soluție (corespunzând unei activități de 3-150 GBq la data și ora de referință). Volumul depinde de cantitatea de medicament combinată cu EndolucinBeta necesară pentru a fi administrată de medicul de medicină nucleară.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul
ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching/Munich
Germania
info@itm-radiopharma.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu/.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Rezumatul complet al caracteristicilor produsului (RCP) pentru EndolucinBeta este furnizat ca document separat în ambalajul medicamentului, în scopul de a oferi profesioniștilor din domeniul sănătății informații științifice și practice suplimentare despre administrarea și utilizarea acestui medicament radiofarmaceutic.

Consultați RCP-ul.