

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/ml precursor radiofarmaceutic soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție conține clorură de lutețiu (^{177}Lu) 51,8 GBq la ora de referință pentru activitate (ORA), corespunzând unei cantități maxime de 12,6 micrograme de lutețiu (^{177}Lu) (sub formă de clorură).

ORA este definită drept sfârșitul producției. Activitatea specifică minimă este de 3000 GBq/mg lutețiu (^{177}Lu) la ORA.

Fiecare flacon de 5 ml conține un volum care variază de la 0,1 ml la 4 ml, corespunzător unei activități cuprinse între 5,2 și 207,2 GBq la ORA.

Fiecare flacon de 10 ml conține un volum care variază de la 0,1 ml la 8 ml, corespunzător unei activități cuprinse între 5,2 și 414,4 GBq la ORA.

Activitatea la data și ora comandată de client, indicată prin CAL (calibrare), este determinată de timpul scurs de la ORA și timpul de înjumătățire al lutețiului (^{177}Lu).

Lutețiul (^{177}Lu) are un timp de înjumătățire de 6,7 zile. Lutețiul (^{177}Lu) fără purtător adăugat este produs prin iradierea cu neutroni a iterbiului îmbogățit (^{176}Yb). Lutețiul (^{177}Lu) se descompune prin emisia β -minus la hafniu stabil (^{177}Hf), cel mai abundent β -minus (79,3%) având o energie maximă de 497 keV. De asemenea, este emisă energie gamma scăzută, de exemplu la 113 keV (6,2%) și 208 keV (11%).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Precursor radiofarmaceutic, soluție.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev se va utiliza numai de către specialiști cu experiență în marcarea radioactivă *in vitro*.

Doze

Cantitatea de Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev este destinat marcării radioactive *in vitro* a medicamentelor care sunt administrate ulterior pe calea de administrare aprobată.

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev, 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. Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 trebuie evaluată la momentul inițial și pe durata tratamentului și trebuie să se aibă în vedere protecția renală, în conformitate cu ghidul clinic.

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 $3,5 \mu\text{Sv/h}$ la 20 de ore după administrarea unei doze de 7,3 GBq de medicament radiofarmaceutic marcat cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev (radioactivitate reziduală de 1,5 GBq). Dublarea distanței față de pacient la 2 metri reduce debitul de doză cu un factor de 4, la $0,9 \mu\text{Sv/h}$. Aceeași doză la un pacient cu o rază abdominală de 25 cm produce un debit de doză, la 1 metru, de $2,6 \mu\text{Sv/h}$. Pragul general acceptat pentru externarea pacientului din spital este de $20 \mu\text{Sv/h}$. 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 $3,5 \mu\text{Sv/h}$, personalul medical va putea lucra aproximativ 300 de ore/an în imediata apropiere a pacienților tratați cu medicamente radiofarmaceutice marcate cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev, 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

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.

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

Efectele clorurii de lutețiu (^{177}Lu) asupra fertilității masculine și feminine nu au fost studiate la animale. Se pot demonstra expuneri scăzute pentru organele reproductive masculine și feminine. Nu se poate exclude că medicamentele marcate cu ^{177}Lu 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev, 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.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

Tabelul 1. Lista reacțiilor adverse

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 limfatic	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

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Xerostomie

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.

Alopecie

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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev va duce la creșterea toxicității medulare și la afectarea severă a celulelor stem hematopoietice. Prin urmare, în cazul administrării accidentale a Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev, 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

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 eliminați 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 marcarea radioactivă cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billeev, 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 -minus 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).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billeev 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 marcarea radioactivă cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billeev, 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)

Datele din experimentele la șoarece, șobolan și iepure indică faptul că mai mult de jumătate din lutețiul (^{177}Lu) care intră în circulația sistemică se depune în schelet, doar în cantități mici ajungând la ficat și rinichi. Lutețiul (^{177}Lu) are un timp de înjumătățire biologic între 10 și 40 de zile în țesutul moale la șoarece și șobolan, dar are un timp de înjumătățire biologic foarte lung în schelet. Cu toate acestea, aceste valori lungi ale timpului de înjumătățire în schelet nu au relevanță pentru clorura de lutețiu (^{177}Lu) n.c.a., deoarece aceasta se descompune complet, cu un timp de înjumătățire de 6,7 zile după administrare, prevenind astfel orice acumulare în timp.

După injectarea intravenoasă a clorurii de lutețiu (^{177}Lu), lutețiul (^{177}Lu) este excretat predominant, dar lent, în urină. Se observă, de asemenea, o anumită eliminare în fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Proprietățile toxicologice ale medicamentelor marcate cu lutețiu (^{177}Lu) preparate prin marcarea radioactivă cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billeev, 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 $\mu\text{g/kg}$ 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billeve (^{177}Lu) 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 11 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 transparentă de tip I, de 5 ml sau de 10 ml, cu fund fie conic, fie plat, cu un dop de cauciuc clorobutilic acoperit cu Teflon, închis cu un capac din aluminiu.

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

Mărimile de ambalaj:
5 ml flacon: 1, 2 sau 3 flacoane
10 ml flacon: 1, 2 sau 3 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danemarca

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

11. DOZIMETRIE

Doza de radiație absorbită de diferitele organe în urma administrării intravenoase a medicamentului marcat cu lutețiu (^{177}Lu) va 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.

Tabelele de dozimetrie de mai jos sunt prezentate 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billeev.

Calcululele dozei (doze normalizate absorbite pentru organele țintă [mGy/MBq] și doze normalizate eficace [mSv/MBq]) au fost efectuate în calculatorul de doză Olinda/EXM 2 utilizând valoarea medie $\bar{A}$ (media dintre valorile $\bar{A}$ obținute din fiecare studiu pe animale luat în considerare) pentru fiecare organ sursă după administrarea a 1000 MBq. Dozele la nivel de organe sunt enumerate mai jos pentru un model adult de sex masculin și feminin, precum și pentru modele de sex masculin și feminin cu vârsta de 15 ani, 10 ani, 5 ani, 1 an și nou-născuți, conform ICRP 89 (Comisia Internațională pentru Protecție Radiologică).

Rezultatele evidențiază celulele osteogene, ficatul, rinichii, măduva roșie și splina ca organe țintă semnificative pentru biodistribuția clorurii de lutețiu (^{177}Lu).

Tabelul 2. Dozele normalizate absorbite pentru organele țintă [mGy/MBq] și dozele normalizate eficace [mSv/MBq] la modele de sex masculin, așa cum au fost calculate cu calculatorul de doză Olinda/EXM 2 pentru $^{177}\text{LuCl}_3$

Organ țintă	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an	Nou-născut
Glande suprarenale	2,25E-02	2,78E-02	4,44E-02	6,60E-02	1,31E-01	2,31E-01
Creier	1,44E-02	7,41E-02	2,47E-02	3,69E-02	5,45E-02	1,30E-01
Esofag	1,08E-02	1,23E-02	1,75E-02	2,55E-02	3,78E-02	7,87E-02
Ochi	1,00E-02	1,21E-02	1,48E-02	2,03E-02	2,30E-02	4,02E-02
Peretele vezicii biliare	1,67E-02	1,98E-02	3,10E-02	4,90E-02	9,14E-02	2,22E-01
Colon stâng	9,62E-03	1,20E-02	1,94E-02	2,94E-02	4,99E-02	9,38E-02

Organ țintă	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an	Nou-născut
Intestin subțire	1,95E-01	2,53E-01	5,01E-01	7,43E-01	9,47E-01	2,16E+00
Peretele stomacului	8,24E-02	1,07E-01	1,85E-01	3,08E-01	5,82E-01	1,62E+00
Colon drept	8,16E-03	9,80E-03	1,60E-02	2,45E-02	4,11E-02	8,27E-02
Rect	6,95E-03	8,37E-03	1,31E-02	1,96E-02	3,13E-02	5,59E-02
Peretele inimii	3,93E-02	5,05E-02	8,46E-02	1,39E-01	2,59E-01	7,14E-01
Rinichi	2,91E-01	3,78E-01	6,57E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,86E+00
Ficat	3,98E-01	5,16E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,98E+00
Plămâni	9,22E-02	1,20E-01	2,06E-01	3,42E-01	6,47E-01	1,79E+00
Pancreas	2,83E-02	3,51E-02	5,85E-02	9,56E-02	1,79E-01	4,60E-01
Prostată	3,95E-03	5,24E-03	9,57E-03	1,21E-02	2,32E-02	4,01E-02
Glande salivare	6,43E-03	7,49E-03	9,02E-03	1,27E-02	1,69E-02	3,23E-02
Măduvă roșie	2,70E-01	3,38E-01	6,98E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Celule osteogene	4,28E+00	5,35E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Splină	2,45E-01	3,19E-01	5,53E-01	9,29E-01	1,76E+00	9,28E-02
Testicule	3,40E-03	3,99E-03	5,59E-03	8,02E-03	1,41E-02	2,87E-02
Timus	6,27E-03	7,74E-03	1,09E-02	1,75E-02	2,97E-02	6,92E-02
Glandă tiroidă	7,28E-03	8,04E-03	1,06E-02	1,51E-02	2,04E-02	4,22E-02
Peretele vezicii urinare	3,64E-03	4,78E-03	8,85E-03	1,10E-02	2,11E-02	3,57E-02
Corp întreg	1,21E-01	1,53E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,35E-01	1,84E+00
Doză eficace [mSv/MBq]	1,22E-01	1,55E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,73E+00

Tabelul 3. Dozele normalizate absorbite pentru organele țintă [mGy/MBq] și dozele normalizate eficace [mSv/MBq] la modele de sex feminin, așa cum au fost calculate cu calculatorul de doză Olinda/EXM 2 pentru $^{177}\text{LuCl}_3$

Organ țintă	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an	Nou-născut
Glande suprarenale	2,66E-02	2,93E-02	4,65E-02	7,15E-02	1,36E-01	2,50E-01
Creier	1,59E-02	1,71E-02	2,47E-02	3,72E-02	5,49E-02	1,31E-01
Sâni	4,10E-03	4,31E-03	-	-	-	-
Esofag	1,17E-02	1,24E-02	1,80E-02	2,67E-02	4,75E-02	1,25E-01
Ochi	1,06E-02	1,11E-02	1,48E-02	2,04E-02	2,30E-02	4,04E-02
Peretele vezicii biliare	1,34E-02	1,45E-02	2,28E-02	3,31E-02	6,25E-02	1,21E-01
Colon stâng	9,92E-03	1,07E-02	1,71E-02	2,58E-02	4,27E-02	9,56E-02
Intestin subțire	2,59E-01	2,67E-01	5,01E-01	7,44E-01	9,50E-01	2,17E+00
Peretele stomacului	9,99E-02	1,12E-01	1,84E-01	3,07E-01	5,81E-01	1,63E+00
Colon drept	8,06E-03	8,68E-03	1,41E-02	2,28E-02	4,30E-02	9,95E-02
Rect	7,22E-03	7,73E-03	1,25E-02	1,85E-02	2,99E-02	5,16E-02
Peretele inimii	4,52E-02	5,05E-02	8,92E-02	1,35E-01	2,23E-01	6,98E-01
Rinichi	3,53E-01	3,99E-01	6,58E-01	1,10E+00	2,08E+00	5,87E+00
Ficat	4,82E-01	5,45E-01	8,95E-01	1,50E+00	2,83E+00	7,99E+00
Plămâni	1,11E-01	1,25E-01	2,05E-01	3,42E-01	6,46E-01	1,79E+00
Ovare	7,16E-03	7,70E-03	1,15E-02	1,64E-02	2,76E-02	5,59E-02
Pancreas	3,55E-02	3,95E-02	6,28E-02	1,04E-01	1,87E-01	5,10E-01

Organ țintă	Adulți	15 ani	10 ani	5 ani	1 an	Nou-născut
Glande salivare	6,51E-03	6,66E-03	8,99E-03	1,26E-02	1,67E-02	3,23E-02
Măduvă roșie	3,09E-01	3,50E-01	6,97E-01	1,41E+00	3,44E+00	9,25E+00
Celule osteogene	3,79E+00	5,17E+00	8,72E+00	1,36E+01	2,92E+01	7,83E+01
Splină	2,98E-01	3,37E-01	5,54E-01	9,32E-01	1,76E+00	4,96E+00
Timus	7,49E-03	7,79E-03	1,16E-02	1,75E-02	2,86E-02	7,00E-02
Glandă tiroidă	7,37E-03	7,59E-03	1,04E-02	1,46E-02	1,97E-02	3,86E-02
Peretele vezicii urinare	4,40E-03	4,59E-03	8,53E-03	1,04E-02	2,02E-02	3,30E-02
Uter	6,00E-03	6,43E-03	9,67E-03	1,42E-02	2,38E-02	5,36E-02
Corp întreg	1,33E-01	1,55E-01	2,64E-01	4,20E-01	7,36E-01	1,85E+00
Doză eficientă [mSv/MBq]	1,32E-01	1,58E-01	2,76E-01	4,78E-01	1,02E+00	2,78E+00

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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 <http://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(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Austria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

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 ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billeev 51,8 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) 51,8 GBq la ora de referință pentru activitate (ORA).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid clorhidric, diluat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Precursor radiofarmaceutic soluție.

1 flacon

2 flacoane

3 flacoane

Vol.: ... ml	Vol.: ... ml	Vol.: ... ml
Activitatea la CAL: ... GBq/flacon	Activitatea la CAL: ... GBq/flacon	Activitatea la CAL: ... GBq/flacon

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

Activitate specifică la ORA: ... GBq/mg

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru marcarea radioactivă *in vitro*.

NU ESTE DESTINAT PENTRU ADMINISTRAREA DIRECTĂ LA PACIENȚI.

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

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danemarca

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. 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**

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billeve 51,8 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) 51,8 GBq la ora de referință pentru activitate (ORA).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid clorhidric, diluat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Precursor radiofarmaceutic soluție.

1 flacon

Vol.: ... ml

Activitatea la CAL: ... GBq/flacon

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

Activitate specifică la ORA: ... GBq/mg

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru marcare radioactivă *in vitro*.

NU ESTE DESTINAT PENTRU ADMINISTRAREA DIRECTĂ LA PACIENȚI.

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

Billev Pharma ApS
2970 Hørsholm
Danemarca

12. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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. 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 (5 ml, 10 ml)

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

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 51,8 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
ACTIVITATEA la CAL: ... GBq/flacon
CAL: {ZZ/LL/AAAA, hh:00 CET}

6. ALTE INFORMAȚII



Cilatus Manufacturing Services Ltd.
Seibersdorf Labor GmbH

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 51,8 GBq/ml precursor radiofarmaceutic soluție clorură de lutețiu (^{177}Lu)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament combinat cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev, 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 nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev
3. Cum să utilizați medicamentul marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev și pentru ce se utilizează

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev este un tip de medicament denumit precursor radiofarmaceutic. Acesta conține substanța activă clorură de lutețiu (^{177}Lu) care emite radiații beta-minus.

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev nu este destinat să fie utilizat singur. Înainte de administrare, trebuie combinat cu alte medicamente (denumite și medicamente transportoare) care au fost dezvoltate în mod special pentru a fi utilizate împreună cu clorura de lutețiu (^{177}Lu). Această procedură se numește marcarea radioactivă.

Aceste medicamente transportoare pot fi substanțe care au fost proiectate pentru a recunoaște un anumit tip de celulă din organism. Medicamentul transportor este administrat pacientului în conformitate cu instrucțiunile din informațiile referitoare la medicament ale medicamentului respectiv. Apoi, acesta transportă radiațiile acolo unde este nevoie în organism, pentru a trata boli sau pentru a obține imagini pe un ecran care sunt folosite pentru diagnosticarea bolilor.

Utilizarea unui medicament marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev presupune expunerea la radioactivitate. Medicul dumneavoastră și medicul de medicină nucleară au considerat că beneficiul clinic pe care îl veți obține în urma utilizării Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev depășește riscul determinat de expunerea la radiații.

Pentru informații suplimentare, citiți prospectul medicamentului care urmează a fi marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev.

Atenționări și precauții

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev nu trebuie administrat direct pacienților.

Aveți grijă deosebită când utilizați medicamentul marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev:

- 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 sangvine (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 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). Tratamentul a fost oprit la pacienții cu pancitopenie.

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, vântăți, sângerări din nas, sângerări ale gingiilor sau dacă faceți febră.

Când acest medicament este utilizat pentru marcarea radioactivă a medicamentelor transportoare numite analogi ai somatostatinei, utilizați pentru tratarea cancerelor numite tumori endocrine, medicamentul transportor marcat radioactiv 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 afecta modul în care funcționează ficatul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă verifica funcția ficatului în timpul tratamentului.

Medicamentele marcate cu lutețiu (^{177}Lu) vă pot fi date direct într-o 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 manifestați umflare sau durere la nivelul brațului.

După ce tumorile neuroendocrine sunt tratate cu lutețiu (^{177}Lu), puteți 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 manifestați înroșire trecătoare a feței sau diaree după tratament.

Tratamentul cu lutețiu (^{177}Lu) poate cauza sindrom de liză tumorală, o afecțiune care rezultă din descompunerea rapidă a celulelor tumorale. Acest lucru poate conduce 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 face 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev.

Copii și adolescenți

Adresați-vă medicului dumneavoastră de medicină nucleară dacă aveți vârsta sub 18 ani.

Utilizarea Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani depinde de medicamentul care urmează a fi marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev. Citiți prospectul medicamentului respectiv.

Medicamente marcate radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev dacă există posibilitatea să fiți gravidă, dacă v-a întârziat menstruația sau dacă alăptați.

Dacă aveți dubii, este important să vă adresați medicului de medicină nucleară care va supraveghea procedura.

Dacă sunteți gravidă

Dacă sunteți gravidă, nu vi se pot administra medicamente marcate radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev.

Dacă alăptați

Vi se va cere să întrerupeți alăptarea.

Adresați-vă medicului de medicină nucleară pentru a afla când puteți relua alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Medicamentele utilizate în combinație cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev

Există reglementări stricte privind administrarea, manipularea și eliminarea radiofarmaceuticelor. Medicamentele marcate radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev vor fi utilizate numai în zone speciale, controlate. Acest medicament va fi manipulat și vă va fi administrat de către persoane care au instruktajul 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev și de utilizarea prevăzută.

Administrarea medicamentului marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev și efectuarea procedurii

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev trebuie utilizat 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev
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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev.
Contactați medicul de medicină nucleară dacă aveți întrebări.

Dacă vi s-a administrat mai mult medicament marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev decât trebuie

Deoarece medicamentul marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 supradoză, veți primi tratamentul corespunzător după cum este necesar.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea medicamentului marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev, adresați-vă medicului de medicină nucleară care supraveghează procedura.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, medicamentul marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 din 10 persoane):

- Pierdere ușoară și temporară a părului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Cancer al măduvei osoase (sindrom mielodisplazic)
- Număr redus de celule sangvine albe (neutropenie)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Cancer al măduvei osoase (leucemie mieloidă acută)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Criză carcinoidă (eliberare de hormoni din celulele tumorale)
- 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 medicamente transportoare marcate radioactiv cu lutețiu (^{177}Lu) pentru tumori neuroendocrine.

După administrarea medicamentului marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev, acesta va furniza anumite cantități de radiații ionizante (radioactivitate), ceea ce poate însemna că există un 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 care urmează a fi marcat radioactiv cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev.

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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev

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 vedere și îndemâna copiilor.

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev nu trebuie utilizat după data și ora expirării înscrise pe etichetă după EXP. Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev

- Substanța activă este clorura de lutețiu (^{177}Lu).
1 ml de soluție sterilă conține clorură de lutețiu (^{177}Lu) 51,8 GBq la ora de referință pentru activitate (ORA), corespunzând unei cantități de 12,6 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 Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev și conținutul ambalajului

Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev este un precursor radiofarmaceutic soluție. Acesta se prezintă sub forma unei soluții limpezi și incolori într-un flacon de sticlă transparentă de tip I de 5 ml sau de 10 ml, cu fund fie conic, fie plat, cu un dop de cauciuc clorobutilic acoperit cu Teflon, închis cu un capac din aluminiu.

Flacoanele sunt introduse într-un recipient de plumb pentru ecranarea de protecție și este ambalat într-o cutie de polistiren și o cutie de carton.

Mărimile de ambalaj:

5 ml flacon: 1, 2 sau 3 flacoane

10 ml flacon: 1, 2 sau 3 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Volumul fiecărui flacon variază între 0,1 și 8 ml soluție (corespunzând unei activități cuprinse între 5,2 și 14,4 GBq la ora de referință pentru activitate). Volumul depinde de cantitatea de medicament combinată cu Clorură de lutețiu (^{177}Lu) Billev necesară pentru a fi administrată de medicul de medicină nucleară.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Billev Pharma ApS
Slotsmarken 10
2970 Hørsholm
Danemarca

Fabricantul

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

Seibersdorf Labor GmbH
Forschungszentrum
2444 Seibersdorf
Austria

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Rezumatul complet al caracteristicilor produsului (RCP) pentru Clorură de lutețiu (¹⁷⁷Lu) Billev 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.