

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Theralugand 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 40 GBq (^{177}Lu)lutecijevega klorida ob referenčnem času aktivnosti (ART – activity reference time), kar ustreza največ 10 mikrogramom (^{177}Lu)lutecija (v obliki klorida).

Čas ART se določi na predvideni dan radioaktivnega označevanja, ki ga določi stranka in lahko nastopi do 10 dni od dneva izdelave.

V eni 3-mililitrski viali je aktivnost v razponu od 4 do 120 GBq ob času ART. Prostornina znaša od 0,1 do 3 ml.

V eni 10-mililitrski viali je aktivnost v razponu od 12 do 200 GBq ob času ART. Prostornina znaša 0,3 do 5 ml.

Specifična aktivnost raztopine radionuklidnega predhodnika ob času ART je višja od 3000 GBq/mg.

Radionuklid (^{177}Lu)lutecij brez dodanega nosilca (n.c.a. – non carrier added) nastane z nevtronskim obsevanjem visoko obogatenega ($\geq 99\%$) (^{176}Yb)iterbija, pri čemer poteka naslednja jedrska reakcija:



(^{177}Lu)lutecij se nato v kromatografskem postopku kemično loči od obsevanega ciljnega materiala.

(^{177}Lu)lutecij ima razpolovni čas 6,647 dneva. (^{177}Lu)lutecij z emisijo sevanja beta razpade na stabilni (^{177}Hf)hafnij. Poleg delcev beta (β^-) s srednjo energijo se izsevajo tudi fotoni gama z nizko energijo, ki jih je mogoče prikazati na slikah. Glavne emisije sevanja (^{177}Lu)lutecija so prikazane v preglednici 1.

Preglednica 1: Podatki o glavnih emisijah sevanja (^{177}Lu)lutecija

Sevanje	Energija (keV)*	Delež (%)
Beta (β^-)	47,23	11,66
Beta (β^-)	111,20	8,89
Beta (β^-)	148,84	79,44
Gama	112,95	6,23
Gama	208,37	10,41

* Za delce beta so navedene srednje vrednosti energij.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

radionuklidni predhodnik, raztopina

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Theralugand je radionuklidni predhodnik in ni namenjen za neposredno uporabo pri bolnikih. Uporablja se samo za radioaktivno označevanje nosilnih molekul, posebej razvitih in odobrenih za radioaktivno označevanje z (^{177}Lu)lutecijevim kloridom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Radionuklidni predhodnik Theralugand smejo uporabljati le zdravniki specialisti, ki imajo izkušnje na področju radioaktivnega označevanja *in vitro*.

Odmerjanje

Količina radionuklidnega predhodnika Theralugand, potrebna za radioaktivno označevanje, in količina z (^{177}Lu)lutecijem označenega zdravila, ki bo nato uporabljeno, sta odvisni od zdravila, ki bo radioaktivno označeno, in njegove predvidene uporabe. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Pediatrična populacija

Za več informacij v zvezi z uporabo zdravil, označenih z (^{177}Lu)lutecijem, pri pediatrični populaciji glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Način uporabe

Radionuklidni predhodnik Theralugand je namenjen za radioaktivno označevanje zdravil *in vitro*, ki se nato dajejo v skladu z odobreno potjo uporabe.

Radionuklidni predhodnik Theralugand se ne sme dajati neposredno bolniku.

Za navodila glede priprave raztopine radionuklidnega predhodnika pred dajanjem glejte poglavje 12.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Potrjena nosečnost, sum na nosečnost ali če nosečnost ni izključena (glejte poglavje 4.6).

Za informacije v zvezi s kontraindikacijami za posamezna zdravila, označena z (^{177}Lu)lutecijem, ki so bila pripravljena z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom Theralugand, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Presoja razmerja med koristmi in tveganji pri posameznem bolniku

Pri vsakem bolniku je treba izpostavljenost sevanju upravičiti z verjetno koristjo. V vsakem primeru je treba uporabiti čim manjšo aktivnost, ki še omogoča potrebni terapevtski učinek.

Radionuklidni predhodnik Theralugand se ne sme dajati neposredno bolniku, temveč ga je treba uporabiti za radioaktivno označevanje nosilnih molekul, kot so monoklonska protitelesa, peptidi, vitamini ali drugi substrati.

Okvara ledvic in hematološke bolezni

Pri teh bolnikih je potrebno skrbno upoštevati razmerje med koristmi in tveganji, saj lahko pride do povečane izpostavljenosti sevanju. Priporočljivo je izvesti individualne ocene dozimetrije sevanja za posamezne organe, ki morda niso ciljni organi zdravljenja.

Mielodisplastični sindrom in akutna mieloična levkemija

Po radionuklidni terapiji s peptidnimi receptorji na osnovi (^{177}Lu)lutecija za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev so poročali o mielodisplastičnem sindromu (MDS) in akutni mieloični levkemiji (AML) (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri ocenjevanju razmerja med koristmi in tveganji, zlasti pri bolnikih z možnimi dejavniki tveganja, kot je predhodna izpostavljenost kemoterapevtskim učinkovinam (kot so alkilirajoči citostatiki).

Mielosupresija

Pri radioligandni terapiji z (^{177}Lu)lutecijem se lahko pojavi anemija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija in, manj pogosto, nevtropenija. Večina dogodkov je blagih in prehodnih, vendar so v nekaterih primerih bolniki potrebovali transfuzijo krvi in trombocitov. Pri nekaterih bolnikih je lahko prizadeta več kot ena celična linija in opisani so bili primeri pancitopenije, zaradi katere je bilo treba prekiniti zdravljenje. V skladu s kliničnimi smernicami je treba ob izhodišču napraviti krvno sliko in jo med zdravljenjem redno spremljati.

Sevanje v ledvicah

Radioaktivno označeni analogi somatostatina se izločajo skozi ledvice. Po radionuklidni terapiji s peptidnimi receptorji za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev so pri uporabi drugih radioaktivnih izotopov poročali o radiacijski nefropatiji. Na začetku in med zdravljenjem je treba oceniti ledvično funkcijo, vključno s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate), razmisliti pa je treba tudi o zaščiti ledvic v skladu s kliničnimi smernicami pri uporabi radioaktivno označenih zdravil.

Hepatotoksičnost

V obdobju trženja zdravila in v literaturi so pri bolnikih z metastazami v jetrih, ki so prejeli radionuklidno terapijo s peptidnimi receptorji na osnovi (^{177}Lu)lutecija za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev, poročali o primerih hepatotoksičnosti. Med zdravljenjem je treba redno spremljati delovanje jeter. Pri prizadetih bolnikih bo morda treba zmanjšati odmerke.

Sindromi sproščanja hormonov

Po zdravljenju z radionuklidno terapijo s peptidnimi receptorji na osnovi (^{177}Lu)lutecija so poročali o karcinoidni krizi in drugih sindromih, povezanih s sproščanjem hormonov iz funkcionalnih nevroendokrinih tumorjev, ki so lahko povezani z obsevanjem tumorskih celic. Simptomi, o katerih so poročali, vključujejo zardevanje in drisko, v povezavi s hipotenzijo. V nekaterih primerih je treba razmisliti o opazovanju bolnikov s hospitalizacijo preko noči (npr. bolnikov s slabim farmakološkim nadzorom simptomov). V primeru hormonskih kriz lahko zdravljenje vključuje: velik intravenski odmerek analogov somatostatina, intravenske tekočine, kortikosteroide in odpravo elektrolitskih motenj pri bolnikih z drisko in/ali bruhanjem.

Sindrom tumorske lize

Po radioligandni terapiji z (^{177}Lu)lutecijem so poročali o sindromu tumorske lize. Pri bolnikih z anamnezo ledvične insuficience in velikim tumorskim bremenom je tveganje lahko večje in jih je treba zdraviti previdneje. Delovanje ledvic in ravnovesje elektrolitov je treba oceniti na začetku zdravljenja in med njim.

Ekstravazacija

V obdobju trženja zdravila so poročali o ekstravazaciji ligandov, označenih z (^{177}Lu)lutecijem. V primeru ekstravazacije je treba takoj prekiniti infundiranje z (^{177}Lu)lutecijem označenega zdravila ter obvestiti zdravnika s področja nuklearne medicine in radiofarmacevta. Pri obvladovanju je treba upoštevati lokalne protokole.

Zaščita pred sevanjem

Približek s točkovnim virom kaže, da pri osebi na razdalji enega metra od središča telesa bolnika s polmerom trebuha 15 cm, ki je pred 20 urami prejel odmerek 7,4 GBq zdravila, označenega z (^{177}Lu)lutecijem (rezidualna radioaktivnost 1,5 GBq), povprečna stopnja odmerka sevanja znaša 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Če se razdalja do bolnika podvoji na dva metra, se stopnja odmerka sevanja zmanjša za faktor 4, na 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Enak odmerek pri bolniku s polmerom trebuha 25 cm povzroči stopnjo odmerka sevanja, ki pri enem metru znaša 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Splošno sprejeti prag za odpust zdravljenega bolnika iz bolnišnice je 20 $\mu\text{Sv/h}$. V večini držav je omejitev izpostavljenosti za bolnišnično osebje določena enako kot za splošno javnost, tj. pri 1 mSv/leto. Če za povprečje vzamemo stopnjo odmerka 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, bi to pomenilo, da lahko bolnišnično osebje v neposredni bližini bolnikov, zdravljenih z zdravili, označenimi z (^{177}Lu)lutecijem, brez nošenja zaščite pred sevanjem dela približno 300 ur/leto. Seveda se od osebja za nuklearno medicino pričakuje, da bo nosilo standardno zaščito pred sevanjem. Katero koli drugo osebo v neposredni bližini zdravljenega bolnika je treba obvestiti o tem, kako lahko zmanjša svojo izpostavljenost sevanju, ki ga oddaja bolnik.

Posebna opozorila

Za informacije v zvezi s posebnimi opozorili in previdnostnimi ukrepi za uporabo z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Več previdnostnih ukrepov v zvezi s sorodniki, negovalci in bolnišničnim osebjem je navedenih v poglavju 6.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja (^{177}Lu)lutecijevega klorida z drugimi zdravili niso izvedli.

Za informacije o medsebojnem delovanju, povezanem z uporabo z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Kadar se načrtuje dajanje radiofarmakov ženski v rodni dobi, je pomembno ugotoviti, ali je ženska morda noseča. Pri vsaki ženski, ki ji je izostala menstruacija, je treba domnevati, da je noseča, dokler se ne dokaže nasprotno. Če obstaja dvom glede nosečnosti (če je ženski izostala menstruacija, če je njena menstruacija zelo neredna ipd.), je treba bolnici ponuditi nadomestne načine zdravljenja, ki ne vključujejo ionizirajočega sevanja (če so na voljo). Pred uporabo z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil je treba z ustreznim/validiranim testom nosečnost izključiti.

Nosečnost

Uporaba z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil je zaradi tveganja ionizirajočega sevanja za plod kontraindicirana, če je potrjena nosečnost, obstaja sum na nosečnost ali če nosečnost ni izključena (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Pred dajanjem radiofarmakov doječi materi je treba pretehtati možnost zakasnitve dajanja radionuklida, dokler mati ne neha dojit, in se odločiti za najprimernejši radiofarmak, pri čemer je treba upoštevati izločanje aktivnosti v materino mleko. Če je uporaba nujna, je treba dojenje začasno prekiniti, izčrpano mleko pa zavreči.

Plodnost

Učinkov (^{177}Lu)lutecijevega klorida na plodnost pri moških in ženskah na živalih niso preučevali. Dokazali so lahko majhno raven izpostavljenosti moških in ženskih spolnih organov. Ni mogoče izključiti, da imajo z (^{177}Lu)lutecijem označena zdravila škodljiv vpliv na razmnoževanje, vključno s spermatogenetskimi okvarami v testisih ali genetskimi okvarami v testisih ali jajčnikih.

Dodatne informacije v zvezi s plodnostjo in uporabo z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil pri ženskah v rodni dobi med nosečnostjo in dojenjem so podrobno opisane v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev po zdravljenju z zdravili, označenimi z (^{177}Lu)lutecijem, bodo podrobno navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki po uporabi z (^{177}Lu)lutecijem označenega zdravila, pripravljenega z radioaktivnim označevanjem z radionuklidnim predhodnikom Theralugand, bodo odvisni od posameznega uporabljenega zdravila. Te informacije bodo navedene v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Izpostavljenost ionizirajočemu sevanju je povezana z nastankom raka in možnostjo razvoja dednih okvar. Odmerek sevanja pri terapevtski izpostavljenosti lahko povzroči povečano incidenco raka in mutacij. V vsakem primeru je treba zagotoviti, da so tveganja zaradi sevanja manjša od tveganj zaradi bolezni same.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razdeljeni v skupine po pogostnostih po MedDRA: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		refraktarna citopenija z displazijo več celičnih linij (mielodisplastični sindrom) (glejte poglavje 4.4)	akutna mieloična levkemija (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija trombocitopenija levkopenija limfopenija	nevtropenija		pancitopenija
Bolezni endokrinega sistema				karcinoidna kriza
Presnovne in prehranske motnje				sindrom tumorske lize
Bolezni prebavil	navzea bruhanje			suha usta
Bolezni kože in podkožja	alopecija			

Opis izbranih neželenih učinkov

Suha usta

Pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejeli z (¹⁷⁷Lu)lutecijem označena zdravila za ciljanje PSMA (prostate-specific membrane antigen), so poročali o prehodnem pojavu suhih ust.

Alopecija

Pri bolnikih, ki so prejeli radionuklidno terapijo s peptidnimi receptorji na osnovi (¹⁷⁷Lu)lutecija za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev, so opazili alopecijo, ki so jo opisovali kot blago in začasno.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Prisotnost prostega (¹⁷⁷Lu)lutecijevega klorida v telesu po nenamernem dajanju radionuklidnega predhodnika Theralugand povzroči povečano toksičnost za kostni mozeg in okvaro krvotvornih matičnih celic.

Če pride do nenamernega dajanja radionuklidnega predhodnika Theralugand, je treba zmanjšati radiotoksičnost za bolnika s takojšnjim (tj. v času ene ure) dajanjem pripravkov, ki vsebujejo kelatorje, kot je Ca-DTPA ali Ca-EDTA, da se tako pospeši odstranjevanje radionuklida iz telesa.

V medicinskih ustanovah, ki uporabljajo radionuklidni predhodnik Theralugand za označevanje nosilnih molekul v terapevtske namene, morajo biti na voljo naslednji pripravki:

- Ca-DTPA (trinatrijev kalcijev dietilentriaminopentaacetat) ali
- Ca-EDTA (kalcijev dinatrijev etilendiaminotetraacetat)

Ti kelatorji pomagajo pri izločanju radiotoksičnosti (^{177}Lu)lutecija z izmenjavo med kalcijevim ionom v kompleksu in (^{177}Lu)lutecijevim ionom. Zaradi zmožnosti kelatnih ligandov (DTPA, EDTA), da tvorijo v vodi topne komplekse, se kompleksi in vezani (^{177}Lu)lutecij hitro izločijo skozi ledvice.

En gram kelatorjev je treba dati s počasnim intravenskim injiciranjem v času od 3 do 4 minut ali z infundiranjem (1 g v 100–250 ml glukoze ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje).

Učinkovitost keliranja je največja takoj po izpostavljenosti ali v eni uri po njej, ko radionuklid kroži ali je v tkivni tekočini in plazmi. Vendar pa časovni razmik po izpostavljenosti > 1 ure ne izključuje dajanja kelatorja in uspešnosti njegovega delovanja, z zmanjšano učinkovitostjo. Intravenskega dajanja se ne sme zakasnit za več kot dve uri.

V vsakem primeru je treba spremljati krvne parametre bolnika in, če so prisotni znaki radiotoksičnosti, takoj ustrezno ukrepati.

Toksičnost prostega (^{177}Lu)lutecija zaradi sprostitve *in vivo* iz označene biomolekule v telesu med zdravljenjem je mogoče zmanjšati z naknadnim dajanjem kelatorjev.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: radioterapevtiki, drugi radioterapevtiki, oznaka ATC: V10X

Farmakodinamične lastnosti z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z (^{177}Lu)lutecijevim kloridom pred dajanjem, bodo odvisne od vrste zdravila, ki bo radioaktivno označeno. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila/navodilo za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

(^{177}Lu)lutecij oddaja delce beta (β^-) z zmerno veliko največjo energijo (0,498 MeV) in s prodiranjem v kožo največ približno 2 mm globoko. (^{177}Lu)lutecij oddaja tudi nizkoenergijske žarke gama, ki omogočajo scintigrafske, biodistribucijske in dozimetrične preiskave z istimi zdravili, označenimi z (^{177}Lu)lutecijem.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z radionuklidnim predhodnikom Theralugand za vse podskupine pediatrične populacije, ker zadevno zdravilo za pediatrične bolnike nima pomembne terapevtske koristi v primerjavi z obstoječimi zdravljenji. Vendar pa se ta odstop ne nanaša na nobeno terapevtsko uporabo zdravila, ko je povezano z nosilno molekulo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z (^{177}Lu)lutecijevim kloridom pred dajanjem, bodo odvisne od vrste zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Porazdelitev po nenamernem intravenskem dajanju (^{177}Lu)lutecijevega klorida

Po intravenski uporabi 30 MBq (^{177}Lu)lutecijevega klorida pri podganah so opazili hitro absorpcijo, pri čemer je bila maksimalna koncentracija (^{177}Lu)lutecija v krvni plazmi dosežena v 12 minutah po injiciranju. Na splošno so največji privzem (^{177}Lu)lutecija opazili v vranici, jetrih in kosteh. 1 uro po injiciranju se je (^{177}Lu)lutecij kopičil predvsem v vranici in jetrih, najvišje vrednosti v teh organih pa so bile pri podganjih samcih dosežene 2. dan in pri podganjih samicah 7. dan. Do izrazitega kopičenja v kosteh je prišlo 12 ur po injiciranju in se je neenakomerno povečevalo do 35. dne, pri čemer ga je delno zaviral radioaktivni razpad. Porazdelitev (^{177}Lu)lutecija v reproduktivne organe je bila precej majhna ob vseh analiziranih časovnih točkah po injiciranju.

(^{177}Lu)lutecij se je v glavnem izločil z urinom, nekaj pa so ga opazili tudi v blatu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke lastnosti z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil, pripravljenih z radioaktivnim označevanjem z (^{177}Lu)lutecijevim kloridom pred dajanjem, bodo odvisne od lastnosti zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Toksičnost neradioaktivnega lutecijevega klorida so proučevali pri različnih vrstah sesalcev in z dajanjem po različnih poteh uporabe. Ugotovljeno je bilo, da je intraperitonealna LD_{50} pri miših približno 315 mg/kg. Pri mačkah do kumulativnega intravenskega odmerka 10 mg/kg niso bili opaženi nobeni farmakološki učinki na dihanje in kardiovaskularno funkcijo. Velik odmerek 10 GBq (^{177}Lu)lutecijevega klorida vsebuje 2,4 μg lutecija, kar ustreza človeškemu odmerku 0,034 $\mu\text{g/kg}$. Ta odmerek je približno sedemkrat manjši od intraperitonealne LD_{50} pri miših in več kot petkrat manjši od odmerka brez opaznega učinka (NOEL – no observed effect level) pri mačkah. Zato je mogoče toksičnost kovinskih ionov lutecija pri zdravilih, označenih z radionuklidnim predhodnikom Theralugand, izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

razredčena klorovodikova kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Radioaktivno označevanje zdravil, kot so monoklonska protitelesa, peptidi, vitamini ali drugi substrati, z (^{177}Lu)lutecijevim kloridom je zelo občutljivo na prisotnost nečistot v obliki kovin v sledovih.

Pomembno je, da so vsa steklovina, igle za brizge itd., ki se uporabljajo za pripravo z (^{177}Lu)lutecijem označenih zdravil, temeljito očiščene, da se zagotovi odsotnost nečistot v obliki kovin v sledovih. Uporabljajo se lahko samo igle za brizge (na primer nekovinske) z dokazano odpornostjo proti razredčenim kislina, da se zmanjša raven nečistot v obliki kovin v sledovih na najmanjšo možno raven.

V odsotnosti študij kompatibilnosti raztopine radionuklidnega predhodnika ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen z zdravili, namenjenimi za radioaktivno označevanje.

6.3 Rok uporabnosti

Do 10 dni od dneva izdelave.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju

Z mikrobiološkega stališča je treba raztopino radionuklidnega predhodnika uporabiti takoj, razen če je odvzem iz viala ali kakršno koli vstavljanje v vialo potekalo na takšen način, da ni bilo tveganja za kontaminacijo z mikrobi.

Če se raztopina radionuklidnega predhodnika ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini, da preprečite nepotrebno izpostavljenost sevanju.

Raztopino radionuklidnega predhodnika je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Za shranjevanje raztopine radionuklidnega predhodnika ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3-mililitrska viala iz brezbarvnega stekla tipa I z dnom v obliki črke V ali 10-mililitrska viala iz brezbarvnega stekla tipa I s ploskim dnom, zaprta z zamaškom iz brombutilne gume in aluminijasto zaporko.

Viale so v svinčenem vsebniku z akrilnim vložkom, ki predstavlja varovalni ščit, in so pakirane v kovinski posodi in zunanji škatli.

Velikost pakiranja: 1 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Radionuklidni predhodnik Theralugand ni namenjen za neposredno uporabo pri bolnikih.

Splošno opozorilo

Radiofarmake sme sprejemati, uporabljati in dajati samo pooblaščen osebje v pooblaščenih zdravstvenih ustanovah. Za njihovo sprejemanje, shranjevanje, uporabo, prenos in odstranjevanje veljajo predpisi in/ali ustrezna dovoljenja pristojnega organa.

Radiofarmake je treba pripraviti na način, ki bo zadostil zahtevam glede zaščite pred sevanjem in zahtevam farmacevtske kakovosti. Sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zagotavljanje aseptičnih pogojev.

Za navodila glede priprave raztopine radionuklidnega predhodnika tik pred dajanjem (*ex tempore*) glejte poglavje 12.

Če je kadar koli med pripravo te raztopine radionuklidnega predhodnika ogrožena neoporečnost vsebnika, raztopine radionuklidnega predhodnika ne smete uporabiti.

Postopke dajanja je treba izvajati tako, da se čim bolj zmanjša tveganje za kontaminacijo raztopine radionuklidnega predhodnika in obsevanje zdravstvenih delavcev, ki rokujejo z zdravilom. Ustrezna zaščitna oprema je obvezna.

Površinske stopnje odmerka in nakopičeni odmerki so odvisni od več dejavnikov. Meritve na lokaciji in med delom so ključnega pomena in jih je treba izvajati za natančnejšo in informativno določitev skupnega odmerka sevanja za zdravstvene delavce. Zdravstvenim delavcem je treba svetovati, naj omeji čas tesnega stika z bolniki, ki so prejeli injekcije radiofarmakov, označenih z (¹⁷⁷Lu)lutecijem. Priporočljiva je uporaba sistemov s televizijskim zaslonom za spremljanje bolnikov. Glede na dolg

razpolovni čas (^{177}Lu)lutecija je še posebno priporočljivo, da preprečite notranjo kontaminacijo. V ta namen je obvezna uporaba zaščitnih visokokakovostnih rokavic (lateks/nitril) pri vsakem neposrednem stiku z radiofarmakom (viala/brizga) in bolnikom. Za zmanjšanje izpostavljenosti sevanju, do katere prihaja ob ponavljajoči se izpostavljenosti, na najmanjšo možno mero ni priporočil, z izjemo strogega upoštevanja zgoraj navedenih.

Dajanje radiofarmakov predstavlja tveganje za druge osebe zaradi izpostavljenosti zunanjemu sevanju ali kontaminacije zaradi razlitja urina, bruhanja itd. Zato je treba upoštevati nacionalne predpise glede previdnostnih ukrepov za zaščito pred sevanjem.

Neuporabljeno raztopino radionuklidnega predhodnika ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3-mililitrska viala: EU/1/24/1852/001
10-mililitrska viala: EU/1/24/1852/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. november 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. DOZIMETRIJA

Odmerki sevanja, ki jih prejmejo različni organi po intravenskem dajanju z (^{177}Lu)lutecijem označenega radiofarmaka, so odvisni od posamezne molekule, ki bo radioaktivno označena.

Informacije o dozimetriji sevanja vsakega posameznega z (^{177}Lu)lutecijem označenega zdravila po dajanju radioaktivno označenega pripravka so na voljo v povzetku glavnih značilnosti zdravila/navodilu za uporabo posameznega zdravila, ki bo radioaktivno označeno.

Spodnji preglednici dozimetrije prikazujeta ocenjeni prispevek nekonjugiranega (^{177}Lu)lutecija k odmerku sevanja, ki sledi dajanju z (^{177}Lu)lutecijem označenega zdravila ali je rezultat nenamerne intravenskega injiciranja radionuklidnega predhodnika Theralugand.

Dozimetrične ocene so ekstrapolirane iz študije porazdelitve pri podganah. V študiji so uporabili enkratni odmerek radionuklidnega predhodnika Theralugand 30 MBq. Časovne točke za meritve so bile 5 minut, 1 ura, 12 ur, 2 dneva, 7 dni in 35 dni po injiciranju. Odmerki sevanja, absorbirani v organih (mGy/MBq), ki so navedeni spodaj za moške in ženske človeške modele odraslih, 15-letnikov, 10-letnikov, 5-letnikov in 1-letnikov ter novorojenčkov, so izpeljani iz podatkov o porazdelitvi pri podganah z uporabo programske opreme IDAC-Dose 2.1 v1.01 (za odrasle) in OLINDA/EXM v1.0

(za otroke in mladostnike). Koeficienti odmerka, pri katerem se pokaže učinek (mSv/MBq), glede na spol, so bili izračunani na podlagi publikacije ICRP 60 (Mednarodna komisija za varstvo pred sevanji – International Commission on Radiological Protection). Povprečni koeficient odmerka, pri katerem se pokaže učinek, glede na spol, pri odraslih za nenamerno injicirani (^{177}Lu)lutecijev klorid, izračunan na podlagi določil iz publikacije ICRP 103, znaša 0,19 mSv/MBq.

V primeru nenamernega neposrednega injiciranja (^{177}Lu)lutecijevega klorida bi bili organi, ki bi absorbirali največje odmerke, glede na podatke pri podganah jetra, vranica, kosti in ledvice.

Preglednica 3: Ocenjeni odmerki sevanja, absorbirani v organih, in ravni odmerka, pri katerem se pokaže učinek, po nenamernem intravenskem dajanju $^{177}\text{LuCl}_3$ pri ženskah glede na podatke, zbrane pri podganah (n = 18)

Organ	Absorbirani odmerek na enoto dane aktivnosti (mGy/MBq)					Novorojenčki ² (5 kg)
	Odrasli ¹ (60 kg)	Osebe, stare 15 let ² (50 kg)	Osebe, stare 10 let ² (30 kg)	Osebe, stare 5 let ² (17 kg)	Osebe, stare 1 leto ² (10 kg)	
Maščobno/rezidualno tkivo	0,029	0,274	0,464	0,771	1,55	4,14
Nadledvične žleze	0,199	0,184	0,266	0,365	0,565	0,549
Kostni mozeg (rdeči)	0,479	0,229	0,394	0,799	1,97	6,73
Kostna površina (endost)	0,264	ND	ND	ND	ND	ND
Možgani	0,034	0,020	0,024	0,034	0,045	0,098
Stena debelega črevesa	0,043	0,062	0,110	0,185	0,359	0,865
Srčna stena	0,064	0,043	0,066	0,102	0,187	0,408
Ledvice	0,276	0,356	0,511	0,76	1,39	3,72
Jetra	2,28	2,93	4,6	6,95	13,8	33,2
Pljuča	0,112	0,177	0,253	0,392	0,782	2,14
Mišice	0,036	0,029	0,051	0,131	0,255	0,386
Osteogene celice	6,66 ²	6,53	10,7	18,1	43,6	142,0
Jajčniki	0,094	0,102	0,316	0,566	1,35	2,94
Trebušna slinavka	0,071	0,076	0,136	0,189	0,372	1,08
Žleze slinavke	0,068	ND	ND	ND	ND	ND
Koža	0,032	0,018	0,028	0,045	0,089	0,214
Stena tankega črevesa	0,064	0,075	0,132	0,220	0,43	1,08
Vranica	2,61	3,98	6,31	10,1	19,1	53,2
Želodčna stena	0,115	0,058	0,091	0,152	0,3	0,851
Priželjce	0,048	0,026	0,03	0,039	0,061	0,132
Ščitnica	0,118	0,166	0,257	0,579	1,110	1,560
Stena sečnega mehurja	0,047	0,02	0,034	0,055	0,109	0,256
Maternica/maternični vrat	0,048	0,046	0,668	1,03	1,920	0,822
Odmerek, pri katerem se pokaže učinek, na podlagi ICRP 60³ (mSv/MBq)	0,304	0,325	0,55	0,91	1,97	5,27
Odmerek, pri katerem se pokaže učinek, na podlagi ICRP 103⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = ni določeno, ker organ/tkivo/podatek ni na voljo v programski opremi OLINDA/EXM v1.0.

¹ Izračuni so bili narejeni s programsko opremo IDAC-Dose 2.1 v1.01.

² Izračuni so bili narejeni s programsko opremo OLINDA/EXM v1.0.

³ Odmerki glede na spol, izpeljani v skladu s publikacijo ICRP 60.

⁴ Povprečni odmerki glede na spol, izpeljani v skladu s publikacijo ICRP 103.

Preglednica 4: Ocenjeni odmerki sevanja, absorbirani v organih, in ravni odmerka, pri katerem se pokaže učinek, po nenamernem intravenskem dajanju $^{177}\text{LuCl}_3$ pri moških glede na podatke, zbrane pri podganah (n = 18)

Absorbirani odmerek na enoto dane aktivnosti (mGy/MBq)						
Organ	Odrasli ¹ (73 kg)	Osebe, stare 15 let ² (50 kg)	Osebe, stare 10 let ² (30 kg)	Osebe, stare 5 let ² (17 kg)	Osebe, stare 1 leto ² (10 kg)	Novorojenčki ² (5 kg)
Maščobno/rezidualno tkivo	0,031	0,258	0,436	0,724	1,46	3,89
Nadledvične žleze	0,172	0,245	0,355	0,488	0,749	0,625
Kostni mozeg (rdeči)	0,293	0,174	0,297	0,594	1,46	5,0
Kostna površina (endost)	0,167	ND	ND	ND	ND	ND
Možgani	0,032	0,024	0,029	0,04	0,053	0,115
Stena debelega črevesa	0,053	0,08	0,14	0,234	0,462	1,15
Srčna stena	0,056	0,068	0,105	0,166	0,301	0,605
Ledvice	0,289	0,465	0,668	0,994	1,82	4,94
Jetra	1,06	1,77	2,77	4,19	8,33	20,0
Pljuča	0,08	0,157	0,225	0,348	0,696	1,91
Mišice	0,034	0,045	0,087	0,26	0,515	0,725
Osteogene celice	5,27 ²	6,89	11,3	19,1	45,9	149,0
Trebušna slinavka	0,061	0,088	0,171	0,228	0,483	1,58
Žleze slinavke	0,08	ND	ND	ND	ND	ND
Koža	0,103	0,022	0,036	0,059	0,116	0,288
Stena tankega črevesa	0,068	0,105	0,184	0,307	0,607	1,56
Vranica	0,91	1,67	2,65	4,24	8,0	22,3
Želodčna stena	0,113	0,081	0,124	0,212	0,427	1,3
Testisi	0,035	0,077	0,579	0,675	0,919	1,35
Priželjc	0,074	0,056	0,057	0,068	0,098	0,206
Ščitnica	0,144	0,252	0,392	0,888	1,710	2,39
Stena sečnega mehurja	0,071	0,031	0,052	0,083	0,166	0,407
Odmerek, pri katerem se pokaže učinek, na podlagi ICRP 60³ (mSv/MBq)	0,143	0,255	0,496	0,769	1,55	4,11
Odmerek, pri katerem se pokaže učinek, na podlagi ICRP 103⁴ (mSv/MBq)	0,19	ND	ND	ND	ND	ND

ND = ni določeno, ker organ/tkivo ni na voljo v programski opremi OLINDA/EXM v1.0.

¹ Izračuni so bili narejeni s programsko opremo IDAC-Dose 2.1 v1.01.

² Izračuni so bili narejeni s programsko opremo OLINDA/EXM v1.0.

³ Odmerki glede na spol, izpeljani v skladu s publikacijo ICRP 60.

⁴ Povprečni odmerki glede na spol, izpeljani v skladu s publikacijo ICRP 103.

12. NAVODILA ZA PRIPRAVO RADIOFARMAKOV

Pred uporabo je treba preveriti ovojnino in radioaktivnost. Aktivnost je mogoče izmeriti z ionizacijsko celico.

(^{177}Lu)lutecij je sevalec žarkov beta (β^-)/gama. Meritve aktivnosti z uporabo ionizacijske celice so zelo občutljive za geometrijske faktorje in jih je zaradi tega treba izvajati samo pod geometrijskimi pogoji, ki so bili primerno validirani.

Upoštevati je treba običajne previdnostne ukrepe glede sterilnosti in radioaktivnosti.

Odvzem je treba izvajati v aseptičnih pogojih. Pred dezinfekcijo zamaška se vialo ne sme odpreti. Raztopino radionuklidnega predhodnika je treba odvzeti skozi zamašek s pomočjo enodmerne brizge, ki ima primeren varovalni ščit in sterilno iglo za enkratno uporabo, ali z odobrenim sistemom za samodejno dajanje.

Če je neoporečnost vialo ogrožena, raztopine radionuklidnega predhodnika ne smete uporabiti.

Kompleksirajočo spojino in druge reagentne je treba dodati v vialo z (^{177}Lu)lutecijevim kloridom.

Prosti (^{177}Lu)lutecij se privzame in kopiči v kosteh. To lahko povzroči osteosarkome. Pred intravenskim dajanjem z (^{177}Lu)lutecijem označenih radiofarmakov je priporočljivo dodajanje kelatorja, kot je DTPA, z namenom tvorjenja kompleksa s prostim (^{177}Lu)lutecijem, če je ta prisoten, saj tako povzročimo, da se slednji hitro izloči skozi ledvice.

Zagotoviti je treba ustrezen nadzor kakovosti radiokemijske čistote radiofarmakov, pripravljenih za uporabo, dosežene po radioaktivnem označevanju z radionuklidnim predhodnikom Theralugand. Ob upoštevanju možne radiotoksičnosti (^{177}Lu)lutecija je treba postaviti mejne vrednosti za radiokemijske nečistote. Zato je treba prosti nevezani (^{177}Lu)lutecij minimizirati.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SVINČENI VSEBNIK IN KOVINSKA POSODA****1. IME ZDRAVILA**

Theralugand 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina
(¹⁷⁷Lu)lutecijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 40 GBq (¹⁷⁷Lu)lutecijevega klorida ob referenčnem času aktivnosti (ART).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

razredčena klorovodikova kislina (0,04 mol/l)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

radionuklidni predhodnik, raztopina

1 viala

Aktivnost: {Y} GBq/vialo

Volumen: {Z} ml

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za radioaktivno označevanje *in vitro*.
Ni namenjeno za neposredno dajanje bolnikom.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Radioaktivno



8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {DD/MM/LLLL (XXh CET/XXh CEST)}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini, da preprečite nepotrebno izpostavljenost sevanju.

Raztopino radionuklidnega predhodnika je treba shranjevati v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno raztopino radionuklidnega predhodnika ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

3-mililitrska viala: EU/1/24/1852/001
10-mililitrska viala: EU/1/24/1852/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH ZUNANJIH OVOJNINAH

AKRILNI VLOŽEK SVINČENEGA VSEBNIKA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Theralugand 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina
(¹⁷⁷Lu)lutecijev klorid

2. POSTOPEK UPORABE

Za radioaktivno označevanje *in vitro*.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Ni namenjeno za neposredno dajanje bolnikom.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {DD/MM/LLLL (XXh CET/XXh CEST)}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Volumen: {Z} ml
Aktivnost: {Y} GBq/vialo
ART: {DD/MM/LLLL (XXh CET/XXh CEST)}

6. DRUGI PODATKI



Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Nemčija

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA (3 ml, 10 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Theralugand 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina

(¹⁷⁷Lu)lutecijev klorid

2. POSTOPEK UPORABE

Za radioaktivno označevanje *in vitro*.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {DD/MM/LLLL (XXh CET/XXh CEST)}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Volumen: {Z} ml

Aktivnost: {Y} GBq/vialo

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

6. DRUGI PODATKI



Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Nemčija

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Theralugand 40 GBq/ml radionuklidni predhodnik, raztopina (¹⁷⁷Lu)lutecijev klorid

Pred začetkom prejemanja zdravila, kombiniranega z radionuklidnim predhodnikom Theralugand, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je radionuklidni predhodnik Theralugand in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali radionuklidni predhodnik Theralugand
3. Kako se uporablja zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Theralugand
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje radionuklidnega predhodnika Theralugand
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je radionuklidni predhodnik Theralugand in za kaj ga uporabljamo

To zdravilo je vrsta zdravila, ki ga imenujemo radionuklidni predhodnik. Vsebuje učinkovino (¹⁷⁷Lu)lutecijev klorid, ki oddaja sevanje beta minus.

Radionuklidni predhodnik Theralugand ni namenjen samostojni uporabi, ampak ga je treba pred uporabo kombinirati z drugimi zdravili (ki jih imenujemo nosilna zdravila). Postopek, pri katerem nosilno zdravilo označimo z radioaktivno učinkovino, imenujemo radioaktivno označevanje.

Nosilna zdravila uporabimo z določeno učinkovino, v tem primeru z (¹⁷⁷Lu)lutecijevim kloridom, da dosežejo določen cilj. To so lahko učinkovine, zasnovane tako, da prepoznajo določeno vrsto celic v telesu. Ko takšno nosilno zdravilo, radioaktivno označeno z (¹⁷⁷Lu)lutecijem, damo bolniku, prenese sevanje tja, kjer so takšne celice. Tako lahko zdravimo bolezen ali pridobimo slike na zaslonu, ki jih uporabimo za postavitev diagnoze ali določitev mesta bolezni.

Uporaba zdravila, radioaktivno označenega z (¹⁷⁷Lu)lutecijem, je povezana z izpostavljenostjo radioaktivnosti. Vaš osebni zdravnik in zdravnik nuklearne medicine sta presodila, da klinične koristi uporabe zdravila, radioaktivno označenega z (¹⁷⁷Lu)lutecijem, pri vas odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

Za več informacij preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z (¹⁷⁷Lu)lutecijem.

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali radionuklidni predhodnik Theralugand

Radionuklidni predhodnik Theralugand, se pri vas ne sme uporabiti

- če ste alergični na (¹⁷⁷Lu)lutecijev klorid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

Za več informacij preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z (^{177}Lu)lutecijem.

Opozorila in previdnostni ukrepi

(^{177}Lu)lutecijev klorid se ne sme dajati neposredno bolnikom. Bolnišnično osebje mora nositi običajno opremo za zaščito pred sevanjem. Vse druge osebe, ki bodo v tesnem stiku z zdravljnim bolnikom, morajo biti seznanjene z možnostmi, ki so na voljo za zmanjšanje izpostavljenosti zaradi sevanja, ki ga oddaja bolnik.

Pri uporabi zdravil, radioaktivno označenih z (^{177}Lu)lutecijem, bodite posebno previdni:

- če imate težave z ledvicami ali bolezen krvi (težave s krvjo ali tkivi, v katerih nastaja kri, kot je kostni mozeg). Pri bolnikih s temi stanji lahko pride do povečane izpostavljenosti sevanju in posledično povečanega tveganja za nekatere neželene učinke (glejte poglavje 4 „Možni neželeni učinki“). Zdravnik bo pretehtal pričakovane koristi zdravila in možna tveganja ter prekinil zdravljenje, če se bodo pojavili nekateri neželeni učinki;
- če imate zmanjšano število rdečih krvnih celic (anemijo);
- če imate zmanjšano število krvnih ploščic (trombocitopenijo), ki so pomembne za zaustavitev krvavitve;
- če imate zmanjšano število belih krvnih celic (levkopenijo, limfopenijo ali nevtropenijo), ki so pomembne za zaščito telesa pred okužbo.

Večina teh učinkov je blagih in začasnih. Pri nekaterih bolnikih so opisali zmanjšanje števila vseh 3 vrst krvnih celic (rdečih krvnih celic, krvnih ploščic in belih krvnih celic (pancitopenija)).

Pri bolnikih s pancitopenijo je treba zdravljenje prekiniti.

(^{177}Lu)lutecij lahko včasih vpliva na vaše krvne celice, zato bo zdravnik pred začetkom zdravljenja in v rednih intervalih med njim opravljal krvne preiskave. Če se pojavijo zasoplost, modrice, krvavitve iz nosu, krvavitve iz dlesni, ali če se vam zviša telesna temperatura, se posvetujte z zdravnikom.

Če se (^{177}Lu)lutecijev klorid uporablja za radioaktivno označevanje nosilnih zdravil, imenovanih analogi somatostatina, ki jih uporabljamo za zdravljenje rakov, imenovanih nevroendokrini tumorji, se radioaktivno označeno nosilno zdravilo izloči skozi ledvice. Zdravnik bo zato pri vas pred začetkom zdravljenja in med njim opravljal krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših ledvic.

Zdravljenje z zdravili, radioaktivno označenimi z (^{177}Lu)lutecijem, lahko vpliva na delovanje jeter. V tem primeru se pri vas lahko pojavijo nekateri od naslednjih simptomov: porumenelost kože in oči (zlatenica), bolečine v trebuhu (zlasti v zgornjem desnem delu trebuha), slabost/občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, utrujenost, izguba apetita, temen urin in krvavitve ali modrice, ki se pojavljajo pogostejše kot običajno. Zdravnik bo pri vas med zdravljenjem opravil krvno preiskavo za preverjanje delovanja vaših jeter.

Nosilna zdravila, označena z (^{177}Lu)lutecijem, se lahko dajejo naravnost v veno skozi cevko, znano kot kanila. Obstajajo poročila o uhajanju tekočine v okoliško tkivo (ekstravazacija). Obvestite zdravnika, če začne vaša roka otekati ali vas boleti.

Po zdravljenju nevroendokrinih tumorjev z zdravili, radioaktivno označenimi z (^{177}Lu)lutecijem, se lahko pri vas pojavijo simptomi, povezani s sproščanjem hormonov iz tumorskih celic, kar imenujemo karcinoidna kriza. Obvestite zdravnika, če imate po zdravljenju občutek omedlevice ali omotice ali če zardevate (nenadna rdečica kože, običajno na obrazu in vratu) ali imate drisko.

Zdravljenje z zdravili, radioaktivno označenimi z (^{177}Lu)lutecijem, lahko povzroči sindrom tumorske lize, tj. stanje, ki je posledica hitre razgradnje tumorskih celic. To lahko privede do nenormalnih izvidov krvnih preiskav, nepravilnega bitja srca, odpovedi ledvic ali epileptičnih napadov v enem tednu po zdravljenju. Zdravnik bo pri vas opravil krvne preiskave, da bo spremljal morebiten pojav tega sindroma pri vas. Zdravniku povejte, če se pri vas pojavijo mišični krči, mišična šibkost, zmedenost ali zasoplost.

Za dodatna opozorila in previdnostne ukrepe preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z (^{177}Lu)lutecijem.

Otroci in mladostniki

Posvetujte se z zdravnikom nuklearne medicine, če ste mlajši od 18 let.

Zdravilo, radioaktivno označeno z (^{177}Lu)lutecijem, se morda lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo uporabljeno.

Druga zdravila in zdravila, radioaktivno označena z radionuklidnim predhodnikom Theralugand

Obvestite zdravnika nuklearne medicine, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, saj bi ta zdravila lahko vplivala na postopek.

Ni znano, ali (^{177}Lu)lutecijev klorid medsebojno deluje z drugimi zdravili, saj posebnih študij niso izvedli.

Nosečnost in dojenje

Če obstaja možnost, da ste noseči, vam je izostala menstruacija ali dojite, morate o tem obvestiti zdravnika nuklearne medicine, preden prejmete zdravila, radioaktivno označena z (^{177}Lu)lutecijem.

Če ste v dvomih, je pomembno, da se posvetujete z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

Če ste noseči

Zdravil, radioaktivno označenih z (^{177}Lu)lutecijem, vam ne smejo dati, če ste noseči.

Če dojite

Naročili vam bodo, da med zdravljenjem z zdravili, radioaktivno označenimi z (^{177}Lu)lutecijem, prenehate dojit. O tem, kdaj lahko ponovno začnete dojit, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo, radioaktivno označeno z (^{177}Lu)lutecijem, lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Natančno preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo uporabljeno.

3. Kako se uporablja zdravilo, radioaktivno označeno z radionuklidnim predhodnikom Theralugand

Obstajajo strogi zakoni o uporabi in odstranjevanju radiofarmakov ter rokovanju z njimi. Zdravila, radioaktivno označena z (^{177}Lu)lutecijem, bodo uporabljena le v posebnih, nadzorovanih okoljih. Z zdravilom bodo rokovale in vam ga dajale le osebe, usposobljene za njegovo varno uporabo. Te osebe bodo posebno pozorne na varno uporabo zdravila in vas bodo sproti obveščale o svojem ravnanju.

Zdravnik nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek, bo določil količino zdravila, radioaktivno označenega z (^{177}Lu)lutecijem, ki bo uporabljena pri vas. To bo najmanjša količina, ki je potrebna za doseganje ustreznega izida in bo odvisna od zdravila, radioaktivno označenega z (^{177}Lu)lutecijem, ki ga boste prejeli, in od tega, za kaj se to zdravilo uporablja.

Dajanje zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Theralugand, in izvedba postopka

Radionuklidni predhodnik Theralugand se lahko uporablja le skupaj z drugim zdravilom (nosilnim zdravilom), ki je bilo posebej razvito in odobreno za kombiniranje (radioaktivno označevanje) z (^{177}Lu)lutecijevim kloridom. Kako vam bodo dali to zdravilo, bo odvisno od vrste nosilnega zdravila. Preberite navodilo za uporabo tega zdravila.

Trajanje postopka

Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil o običajnem trajanju postopka.

Po prejemu zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Theralugand
Zdravnik nuklearne medicine vas bo obvestil, ali morate po prejemu zdravila, radioaktivno označenega z (¹⁷⁷Lu)lutecijem, upoštevati kakršne koli posebne previdnostne ukrepe. Če imate kakršna koli vprašanja, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila, radioaktivno označenega z radionuklidnim predhodnikom Theralugand, kot bi smeli

Ker z zdravilom, radioaktivno označenim z (¹⁷⁷Lu)lutecijem, rokuje zdravnik nuklearne medicine v strogo nadzorovanih pogojih, je verjetnost prevelikega odmerjanja zelo majhna. Vendar boste v primeru prevelikega odmerjanja po potrebi prejeli ustrezno zdravljenje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, radioaktivno označenega z (¹⁷⁷Lu)lutecijem, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine, ki bo nadzoroval postopek.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo, radioaktivno označeno z (¹⁷⁷Lu)lutecijem, neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni.

Če se pri vas pojavi kateri koli od spodaj navedenih resnih neželenih učinkov, **nemudoma obvestite zdravnika**.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija)
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (levkopenija)
- zmanjšanje števila limfocitov, ki so druga vrsta belih krvnih celic (limfopenija)
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitopenija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vrsta raka, pri kateri v kostnem mozgu ne nastaja dovolj zdravih krvnih celic in krvnih ploščic (mielodisplastični sindrom)
- zmanjšano število nevtrofilcev, ki so vrsta belih krvnih celic (nevtropenija)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- hitro rastoči rak, pri katerem je v kostnem mozgu in krvi prisotnih preveč mieloblastov, ki so vrsta nezrelih belih krvnih celic (akutna mieloična levkemija)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- karcinoidna kriza
Karcinoidna kriza je kombinacija simptomov, ki so posledica sproščanja serotonina in drugih snovi iz karcinoidnih tumorjev. Simptomi lahko vključujejo zardevanje obraza, ploščate angiome (majhne skupke razširjenih krvnih žil) kože, drisko, težko dihanje, hiter srčni utrip in nenaden padec krvnega tlaka, ki povzroči omotico in občutek vrtoglavosti.
- sindrom tumorske lize
Sindrom tumorske lize je stanje, pri katerem se tumorske celice razgradijo, njihova vsebina pa se sprosti v krvni obtok, kar lahko poškoduje organe, kot so srce, ledvice in jetra. Simptomi lahko vključujejo občutek siljenja na bruhanje, bruhanje, šibkost, utrujenost, mišične krče, epileptične napade ali spremembe pri izločanju urina.
- zmanjšano število rdečih krvnih celic, krvnih ploščic in belih krvnih celic (pancitopenija)

Več let po zdravljenju nevroendokrinih tumorjev z nosilnimi zdravili, radioaktivno označenimi z (¹⁷⁷Lu)lutecijem so pri bolnikih poročali o raki kostnega mozga (mielodisplastičnem sindromu in akutni mieloični levkemiji).

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- blago in začasno izpadanje las (alopecija)
O alopeciji so poročali pri bolnikih, ki so prejeli radionuklidno terapijo s peptidnimi receptorji na osnovi (^{177}Lu)lutecija za zdravljenje nevroendokrinih tumorjev (tumorjev, ki nastanejo iz celic, ki na podlagi signalov iz živčevja sproščajo hormone v kri).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- suha usta (o tem neželenem učinku so poročali pri bolnikih z rakom prostate, ki so prejeli zdravljenje z (^{177}Lu)lutecijem, in je bil prehodni)

Ko boste prejeli zdravilo, radioaktivno označeno z (^{177}Lu)lutecijem, boste prejeli določene količine ionizirajočega sevanja (radioaktivnosti), kar pomeni, da obstaja tveganje za raka in razvoj dednih okvar. V vsakem primeru možne koristi zaradi prejema radioaktivno označenega zdravila odtehtajo tveganje zaradi sevanja.

Za več informacij preberite navodilo za uporabo zdravila, ki bo radioaktivno označeno z (^{177}Lu)lutecijem.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom nuklearne medicine. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje radionuklidnega predhodnika Theralugand

Tega zdravila vam ne bo treba shranjevati. Za shranjevanje tega zdravila v ustreznih prostorih je odgovoren specialist. Radiofarmaki bodo shranjeni v skladu z nacionalnimi predpisi o radioaktivnih snoveh.

Naslednje informacije so namenjene samo specialistom:

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Radionuklidnega predhodnika Theralugand ne smete uporabljati po datumu in času izteka roka uporabnosti, ki sta navedena na nalepki poleg oznake EXP.

Radionuklidni predhodnik Theralugand shranjujte v originalni ovojnini, ki zagotavlja zaščito pred sevanjem.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje radionuklidni predhodnik Theralugand

- Učinkovina je (^{177}Lu)lutecijev klorid.
1 ml sterilne raztopine vsebuje 40 GBq (^{177}Lu)lutecijevega klorida ob referenčnem času aktivnosti (ART – activity reference time), kar ustreza največ 10 mikrogramom (^{177}Lu)lutecija (v obliki klorida).
(GBq: gigabekerel je enota za merjenje radioaktivnosti.)
- Druga sestavina zdravila (pomožna snov) je razredčena klorovodikova kislina.

Izgled radionuklidnega predhodnika Theralugand in vsebina pakiranja

Theralugand je radionuklidni predhodnik, raztopina. Na voljo je v obliki bistre in brezbarvne raztopine v viali iz brezbarvnega stekla tipa I s prostornino 3 ml in dnom v obliki črke V ali s prostornino 10 ml in ploskim dnom, z zamaškom iz brombutilne gume in zaprti z aluminijasto zaporko.

Eno pakiranje vsebuje eno vialo v svinčenem vsebniku z akrilnim vložkom, ki predstavlja varovalni ščit, pakirano v kovinski posodi in zunanji škatli.

Prostornina ene viala je od 0,1 do 5 ml raztopine (kar ustreza od 4 do 200 GBq ob času ART).

Prostornina je odvisna od količine zdravila, kombiniranega z radionuklidnim predhodnikom Theralugand, ki jo zdravnik nuklearne medicine potrebuje za dajanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH

Robert-Rössle-Str. 10

13125 Berlin

Nemčija

Proizvajalec

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH

Gieselweg 1

38110 Braunschweig

Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Celotni povzetek glavnih značilnosti zdravila za radionuklidni predhodnik Theralugand je na voljo kot ločen dokument v pakiranju radionuklidnega predhodnika z namenom omogočiti zdravstvenemu osebju še druge, dodatne, znanstvene in praktične informacije o dajanju in uporabi tega radiofarmaka.

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.