

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ilumira 37 GBq/ml stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 37 GBq lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid vid kalibreringstidpunkten (KAL) motsvarande maximalt 9 mikrogram lutetium (¹⁷⁷Lu) (som klorid).

Varje 2 ml injektionsflaska innehåller en volym som varierar inom intervallet 0,05-1,2 ml, motsvarande en aktivitet som varierar inom intervallet 1,8-44,4 GBq vid KAL.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller en volym som varierar inom intervallet 0,05-6,6 ml motsvarande en aktivitet som varierar inom intervallet 1,8-244,2 GBq vid KAL.

KAL definieras som tisdag efter avslutad syntes kl. 19.00 CET (Central European Time). Den minsta specifika aktiviteten är 3 000 GBq/mg vid KAL.

Aktiviteten vid datumet och klockslaget som beställts av kunden, angivet som ART (referenstidpunkten för aktivitet) avgörs av tiden som förflutit från KAL och halveringstiden för lutetium (¹⁷⁷Lu).

Lutetium (¹⁷⁷Lu) har en halveringstid på 6,7 dygn. Lutetium (¹⁷⁷Lu) sönderfaller genom emission av β -minusstrålning till stabilt hafnium (¹⁷⁷Hf), där den mest förekommande β -minus (79,3 %) har en maximal energi på 497 keV. Dessutom avges låg gammaenergi, exempelvis vid 113 keV (6,2 %) och 208 keV (11 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ilumira är en stamlösning till radioaktiva läkemedel och är ej avsedd att ges direkt till patienter. Det ska endast användas för radiomärkning av bärarmolekyler som särskilt utvecklats och godkänts för radiomärkning med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ilumira ska endast hanteras av specialister med erfarenhet av *in vitro*-radiomärkning.

Dosering

Den mängd Ilumira som krävs för radiomärkning och den mängd lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkt läkemedel som sedan tillförs varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas och dess avsedda användning. Se produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Pediatrik population

Mer information om pediatrik användning av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel finns i produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Administreringssätt

Ilumira är avsett för *in vitro*-radiomärkning av läkemedel, som sedan tillförs genom den godkända administreringsvägen.

Ilumira ska inte ges direkt till patienten.

Anvisningar om beredning av stamlösningen till radioaktiva läkemedel före administrering finns i avsnitt 12.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Fastställd eller misstänkt graviditet eller i fall där graviditet inte kan uteslutas (se avsnitt 4.6).

För information om kontraindikationer för enskilda lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel som preparerats genom radiomärkning med Ilumira, se produktresumén/bipacksedeln för varje enskilt läkemedel som ska radiomärkas.

4.4 Varningar och försiktighet

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen kunna motiveras av den troliga nyttan. Den tillförda radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att uppnå den efterfrågade behandlingseffekten.

Ilumira ska inte ges direkt till patienten, utan ska användas för radiomärkning av bärarmolekyler, såsom monoklonala antikroppar, peptider, vitaminer eller andra substrat.

Nedsatt njurfunktion och hematologiska sjukdomar

Nytta-riskförhållandet måste noga övervägas för dessa patienter på grund av risken för ökad strålningsexponering. Det rekommenderas att enskilda bedömningar av absorberad dos och effektiv dos av strålning utförs för specifika organ, vilka inte nödvändigtvis behöver vara desamma som behandlingens målorgan.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloid leukemi

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloid leukemi (AML) har observerats efter behandling med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-baserad peptidreceptorradionuklidterapi mot neuroendokrina tumörer (se avsnitt 4.8). Detta ska tas i beaktande vid bedömning av nytta-riskförhållandet, särskilt hos patienter med möjliga riskfaktorer, såsom tidigare exponering för cellgifter (t.ex. alkylterande medel).

Myelosuppression

Anemi, trombocytopeni, leukopeni, lymfocytopeni och mer sällan neutropeni kan förekomma under radioligandbehandling med lutetium (¹⁷⁷Lu). De flesta av biverkningarna är lindriga och övergående, men i vissa fall har patienterna behövt blod- och trombocyttransfusioner. Hos vissa patienter kan fler än en cellinje påverkas och pancytopeni som kräver behandlingsutsättning har beskrivits. Blodstatus ska kontrolleras vid baslinjen och övervakas regelbundet under behandlingens gång i enlighet med kliniska riktlinjer.

Bestrålning av njurarna

Radioaktivt märkta somatostatinanaloger utsöndras via njurarna. Strålningsrelaterad nefropati har rapporterats efter peptidreceptorradionuklidterapi mot neuroendokrina tumörer med andra radioaktiva isotoper. Njurfunktionen inklusive glomerulär filtrationshastighet (GFR) ska bedömas vid baslinjen och under behandlingens gång. Skydd av njurarna ska övervägas i enlighet med kliniska riktlinjer för radiomärkta läkemedel.

Hepatotoxicitet

Fall av hepatotoxicitet har rapporterats efter godkännandet för försäljning och i litteraturen hos patienter med levermetastaser som behandlas med peptidreceptorradionuklidterapi med lutetium (^{177}Lu) mot neuroendokrina tumörer. Leverfunktionen ska övervakas regelbundet under behandlingen. Dosminskning kan krävas hos drabbade patienter.

Hormonfrisättningssyndrom

Det har förekommit rapporter om karcinoid kris och andra syndrom i samband med frisättning av hormoner från funktionella neuroendokrina tumörer efter lutetium- (^{177}Lu)-baserad peptidreceptorradionuklidterapi, vilket kan ha samband med bestrålning av tumörceller. Rapporterade symtom inkluderar rodnad och diarré i samband med hypotoni. Sjukhusinläggning av patienten för observation över natten ska övervägas i vissa fall (t.ex. patienter med dålig farmakologisk kontroll av symtom). Vid behandling av hormonella kriser kan behandlingen inkludera: höga doser av intravenösa somatostatinanaloger, intravenös vätska, kortikosteroider och korrigering av elektrolytrubbningar hos patienter med diarré och/eller kräkningar.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats hos patienter som genomgått radioligandbehandling med lutetium (^{177}Lu). Patienter med anamnes på nedsatt njurfunktion och stor tumörbörda kan löpa högre risk och ska behandlas med större försiktighet. Njurfunktion och elektrolytbalans ska bedömas vid baslinjen och under behandlingens gång.

Extravasering

Rapporter om extravasering av lutetium- (^{177}Lu)-märkta ligander har förekommit efter marknadsföring. Vid extravasering ska infusionen av det lutetium- (^{177}Lu)-märkta läkemedlet genast avbrytas och nuklearmedicinläkaren och radiofarmaceuten omgående informeras. Behandling ska ske i enlighet med lokala riktlinjer.

Strålskydd

Approximering av punktkälla visar att den genomsnittliga doshastigheten 20 timmar efter administreringen av en dos på 7,4 GBq av ett lutetium- (^{177}Lu)-märkt läkemedel (resterande radioaktivitet 1,5 GBq) hos en person som befinner sig på 1 meters avstånd från patientens kroppscentrum och har en bukradie på 15 cm, är 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Om avståndet till patienten fördubblas till 2 meter, minskar doshastigheten med en faktor på 4 till 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Samma dos hos en patient med en bukradie på 25 cm ger en doshastighet vid 1 meter på 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Den allmänt accepterade tröskeln för att den behandlade patienten ska skrivas ut från sjukhuset är 20 $\mu\text{Sv/h}$. I de flesta länder är exponeringsgränsen för sjukhuspersonal samma som för allmänheten: 1 mSv/år. Om en doshastighet på 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ tas som genomsnitt skulle sjukhuspersonalen kunna arbeta cirka 300 timmar/år i omedelbar närhet av patienter som behandlas med lutetium- (^{177}Lu)-märkta läkemedel utan att bära strålskydd. Nuklearmedicinsk personal förväntas naturligtvis bära strålskydd av standardtyp.

Alla andra personer i den behandlade patientens omedelbara närhet ska informeras om möjligheterna att minska sin exponering för strålningen från patienten.

Särskilda varningar

Information om varningar och försiktighetsåtgärder för lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel finns även i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

Ytterligare försiktighetsåtgärder för släktingar, vårdare och sjukhuspersonal anges i avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid med andra läkemedel har utförts.

Information om interaktioner förknippade med användningen av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel finns i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När radiofarmaka ska administreras till en kvinna i fertil ålder är det viktigt att fastställa om hon är gravid eller inte. Varje kvinna vars menstruationsblödning uteblir ska betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. Om det finns tvivel beträffande en kvinnas eventuella graviditet (utebliven menstruationsblödning, oregelbunden blödning osv.) ska alternativa tekniker utan joniserande strålning (i förekommande fall) erbjudas patienten. Innan lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel används ska graviditet uteslutas genom ett lämpligt/godkänt test.

Graviditet

Användningen av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel är kontraindicerad under fastställd eller misstänkt graviditet, eller när graviditet inte kan uteslutas, på grund av risken för att fostret exponeras för joniserande strålning (se avsnitt 4.3).

Amning

Före administreringen av radiofarmaka till ammande mödrar ska man överväga möjligheten att skjuta upp tillförseln av radionuklid tills amningen har upphört, liksom valet av lämpligaste radiofarmaka, där hänsyn tas till radioaktivitetens utsöndring i bröstmjölken. Om administreringen ses som nödvändig ska amningen avbrytas och den utpumpade bröstmjölken kasseras.

Fertilitet

Effekterna av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid på hanars och honors fertilitet har inte studerats hos djur. Låga exponeringar kan påvisas för både hanars och honors könsorgan. Det kan inte uteslutas att ¹⁷⁷Lu-märkta läkemedel leder till reproduktionstoxicitet, däribland spermatogenetisk skada i testiklar eller genetisk skada i testiklar eller äggstockar.

Mer information om fertilitet liksom användningen av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel hos fertila kvinnor, under graviditet och amning anges i produktresumén och bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner efter behandling med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel anges i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar efter administreringen av ett lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkt läkemedel som preparerats genom radiomärkning med Ilumira varierar beroende på det specifika läkemedel som används. Denna information kommer att finnas i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

Exponering för joniserande strålning förknippas med framkallande av cancer och en potential för utveckling av ärftliga defekter. Strålningsdosen till följd av behandlingsexponering kan leda till en högre incidens av cancer och mutationer. Det är i alla händelser nödvändigt att säkerställa att strålningen innebär mindre risker än själva sjukdomen.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna indelas i grupper enligt MedDRA-konventionen om frekvens: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Lista över biverkningar

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)		Refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi (myelodysplastiskt syndrom) (se avsnitt 4.4)	Akut myeloid leukemi (se avsnitt 4.4)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi Trombocytopeni Leukopeni Lymfopeni	Neutropeni		Pancytopeni
Endokrina systemet				Karcinoid kris
Metabolism och nutrition				Tumörlyssyndrom
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar			Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Alopeci			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Muntorrhet

Övergående muntorrhet har rapporterats hos patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som får PSMA-riktade lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel.

Alopeci

Alopeci, beskrivet som lindrig och tillfällig, har observerats bland patienter som fått lutetium-(¹⁷⁷Lu)-baserad peptidreceptorradionuklidterapi för neuroendokrina tumörer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Förekomsten av fri lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid i kroppen efter oavsiktlig administrering av Ilumira leder till ökad benmärgstoxicitet och hematopoetisk stamcellsskada. Vid oavsiktlig administrering av Ilumira måste radiotoxiciteten för patienten därför minskas genom omedelbar (dvs. inom 1 timme) intravenös administrering av preparat som innehåller kelater, såsom Ca-DTPA eller Ca-EDTA, för att minimera förekomsten av radionukliden i kroppen.

Följande preparat måste finnas tillgängliga vid vårdinrättningar som använder Ilumira för märkning av bärarmolekyler i behandlingssyfte:

- Ca-DTPA (trinatrium-kalcium-dietylenetriaminpentaacetat) eller
- Ca-EDTA (kalcium-dinatrium-etylendiamintetraacetat)

Dessa kelatmedel hjälper till att eliminera lutetium-(¹⁷⁷Lu)-radiotoxiciteten genom ett utbyte mellan kalciumjonen i komplexet och lutetium-(¹⁷⁷Lu)-jonen. Förmågan hos kelatliganderna (DTPA, EDTA) att bilda vattenlösliga komplex gör att komplexen tillsammans med bundet lutetium (¹⁷⁷Lu) snabbt avlägsnas genom njurarna.

Ett gram kelatmedel ska administreras genom långsam intravenös injektion under 3-4 minuter eller genom infusion (1 g i 100-250 ml glukos, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning).

Kelateffekten är störst omedelbart eller inom en timme efter exponeringen då radionukliden cirkulerar i eller är tillgänglig för vävnadsvätska och plasma. Ett post-exponeringsintervall > 1 timme utesluter emellertid inte administreringen och den effektiva verkan av kelat med reducerad effekt. Intravenös administrering ska inte pågå längre än 2 timmar.

Patientens blodparametrar ska i vilket fall som helst övervakas, och lämpliga åtgärder omedelbart vidtas om det finns belägg för radiotoxicitet.

Toxiciteten av fritt lutetium (¹⁷⁷Lu) till följd av *in vivo*-frisättning från den märkta biomolekylen i kroppen under behandlingen kan minskas genom postadministrering av kelatmedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Terapeutiska radiofarmaka, övriga terapeutiska radiofarmaka; ATC-kod: V10X

De farmakodynamiska egenskaperna hos lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas. Se produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Lutetium (¹⁷⁷Lu) avger beta-(β⁻)-partiklar med måttlig maximal energi (0,498 MeV) och en maximal vävnadspenetrationsdjup på cirka 2 mm. Lutetium (¹⁷⁷Lu) avger även gammastrålar med låg energi som medger skintigrafi- och biodistributionsstudier samt studier av absorberad dos och effektiv strålningsdos med samma lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos lutetium (¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med Ilumira varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas.

Distribution efter oavsiktlig intravenös administrering av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid

Data från studier på mus, råtta och kanin visar att mer än hälften av det lutetium(¹⁷⁷Lu) som når den systemiska cirkulationen deponeras i skelettet. Endast små mängder återfinns i lever och njurar. Lutetium (¹⁷⁷Lu) har en biologisk halveringstid på mellan 10 och 40 dagar i mjukvävnad hos möss och råttor, men en mycket lång biologisk halveringstid i skelettet. Dessa långa halveringstider i skelettet är dock inte relevanta för lutetium (¹⁷⁷Lu)-klorid n.c.a., eftersom substansen sönderfaller fullständigt med en fysisk halveringstid på 6,7 dagar efter administrering, vilket förhindrar ackumulering över tid. Efter intravenös administrering av lutetium (¹⁷⁷Lu)-klorid utsöndras lutetium (¹⁷⁷Lu) huvudsakligen, men långsamt, via urinen. Viss fekal elimination förekommer också.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas.

Toxiciteten av icke-radioaktiv lutetium-klorid har undersökts på olika däggdjur och med användning av olika administreringsvägar. Det intraperitoneala LD50 hos möss låg på omkring 315 mg/kg. Hos katter sågs inga farmakologiska effekter på andning och kardiovaskulär funktion upp till en samlad intravenös dos på 10 mg/kg. En hög dos på 10 GBq lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid innehåller 2,4 µg lutetium, motsvarande en klinisk dos på 0,034 µg/kg. Denna dos är omkring 7 storleksordningar lägre än den intraperitoneala LD50 hos möss och mer än 5 storleksordningar lägre än den NOEL som ses hos katter. Därför kan lutetium-metalljonstoxicitet av Ilumira (¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedel uteslutas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Utspädd saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Radiomärkning av läkemedel, såsom monoklonala antikroppar, peptider, vitaminer eller andra substrat, med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid är mycket känslig för föroreningar av spårmetall.

Det är viktigt att allt glasmaterial, injektionsnålar osv. som används för att bereda det lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta läkemedlet noga rengörs för att säkerställa att de är fria från sådana föroreningar av spårmetall. Endast injektionsnålar (till exempel icke-metalliska) med bevisad motståndskraft mot utspädd syra ska användas för att minimera föroreningshalterna av spårmetaller.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel än de läkemedel som ska radiomärkas.

6.3 Hållbarhet

10 dagar från tillverkningsdatumet.

Hållbarhet efter första öppnandet

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart, om inte metoden för uppdragning ur injektionsflaskan eller alla former av införing i injektionsflaskan utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om det inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen för att undvika onödig strålningsexponering.

Förvaring av radiofarmaka ska ske i enlighet med nationell lagstiftning om radioaktiva material.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml eller 10 ml injektionsflaska av klart typ I-glas, med en fluoropolymerbelagd bromobutylgummipropp, försluten med ett aluminiumlock.

Injektionsflaskorna har placerats i en skyddande blybehållare och förpackats i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

2 ml injektionsflaska: 1, 2, 3 eller 4 injektionsflaskor

10 ml injektionsflaska: 1, 2, 3 eller 4 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ilumira är ej avsett att ges direkt till patienter.

Allmän varning

Radiofarmaka ska endast tas emot, hanteras och administreras av behörig personal i därför särskilt avsedda kliniska lokaler. Mottagande, lagring, användning, överföring och destruktion är underställda gällande regler och/eller tillämpliga tillstånd från behörig myndighet.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskydds krav och kraven på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Anvisningar om extemporeberedning av stamlösningen till radioaktiva läkemedel före administrering finns i avsnitt 12.

Behållaren får inte användas om den skulle visa sig vara skadad någon gång under beredningen av denna stamlösning till radioaktiva läkemedel.

Administreringen ska ske på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av stamlösningen till radioaktiva läkemedel och strålningsexponering för användarna. Adekvat strålningsskydd är obligatoriskt.

Ytdoshastigheterna och den ackumulerade dosen styrs av många faktorer. Mätningar på plats och under arbetet är avgörande och ska utföras för att mer exakt och instruktivt bestämma den totala strålningsdosen för personalen. Sjukvårdspersonalen rekommenderas begränsa tiden för nära kontakt med patienter som injiceras med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta radiofarmaka. Användning av tv-monitorsystem för att övervaka patienterna rekommenderas. Med tanke på den långa halveringstiden för lutetium (¹⁷⁷Lu) rekommenderas särskilt att man undviker intern kontaminering. Av denna anledning är skyddshandskar av hög kvalitet (latex/nitril) obligatoriska vid all direkt kontakt med det radiofarmaceutiska medlet (injektionsflaska/spruta) och med patienten. För att minimera strålningsexponeringen till följd av upprepad exponering finns ingen annan rekommendation än att strikt iaktta ovanstående rekommendationer.

Administrering av radiofarmaka innebär risker för andra personer genom extern strålning eller kontaminering från urinrester, kräkningar osv. Strålningsskyddande försiktighetsåtgärder måste därför vidtas i enlighet med nationell lagstiftning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Strålningsdosen för de olika organen efter intravenös administrering av ett lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkt läkemedel varierar beroende på den specifika molekylen som radiomärks.

Information om absorberad dos och effektiv dos av strålning för varje enskilt läkemedel efter administrering av det lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta preparatet finns i produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Nedanstående tabeller över absorberad dos och effektiv dos visas för att utvärdera bidraget från icke-konjugerat lutetium (¹⁷⁷Lu) till strålningsdosen efter administrering av ett lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkt läkemedel eller till följd av en oavsiktlig intravenös injektion av Ilumira.

Doseringsberäkningar (absorberade normaliserade doser för målorgan [mGy/MBq] och normaliserade effektiva doser [mSv/MBq]) utfördes med Medical Internal Radiation Dose (MIRD) S-värdesmetoden för respektive organ efter administrering av 1 000 MBq. Organdoser redovisas nedan för vuxna manliga och kvinnliga modeller samt för modeller för 15 år, 10 år, 5 år, 1 år och nyfödda av båda könen.

Resultaten visar att njurar och lever är de huvudsakliga målorganen för biodistributionen av lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid, och att röd benmärg är det dosbegränsande organet.

Tabell 2 Beräknade normaliserade absorberade organdoser [mGy/MBq] och normaliserad effektiv dos [mSv/MBq] för ¹⁷⁷LuCl₃ i manliga modeller enligt Medical Internal Radiation Dose (MIRD) S-värdesmetoden

Målorgan	Vuxna	15-åringar	10-åringar	5-åringar	1-åringar	Nyfödda
Fettvävnad	1,80E-03	2,12E-03	3,16E-03	5,35E-03	9,06E-03	2,30E-02
Binjurar	2,26E-02	2,43E-02	4,21E-02	7,00E-02	1,30E-01	3,58E-01
Alveolär/interstitiell vävnad	2,48E-02	2,89E-02	5,06E-02	8,39E-02	1,61E-01	4,73E-01
Sekretoriska celler i bronkiolerna	1,93E-02	1,69E-02	3,03E-02	5,03E-02	1,08E-01	2,96E-01
Hjärna	4,50E-03	5,59E-03	8,23E-03	1,32E-02	1,98E-02	5,58E-02
Bröst	2,27E-03	3,26E-03	4,87E-03	8,83E-03	1,24E-02	4,06E-02
Basalceller i bronkerna	2,53E-02	1,57E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Sekretoriska celler i bronkerna	2,50E-02	1,57E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Endosteala celler	8,08E-02	3,93E-02	8,91E-02	2,41E-01	6,76E-01	6,44E-01
ET1-basalceller*	3,85E-03	5,47E-03	1,90E-03	4,62E-03	6,45E-03	1,68E-02
ET2-basalceller**	3,38E-03	1,88E-02	7,96E-03	1,26E-02	1,76E-02	3,72E-02
Ögonlinsen	2,00E-03	1,82E-03	2,40E-03	3,27E-03	3,77E-03	8,73E-03
Gallblåsevägg	1,67E-02	1,03E-02	1,57E-02	2,34E-02	3,96E-02	8,41E-02
Hjärtvägg	1,77E-02	1,85E-02	3,31E-02	5,45E-02	9,83E-02	2,87E-01
Njurar	1,03E-01	1,32E-01	2,40E-01	4,06E-01	8,53E-01	2,50E+00
Stamcellslager, vänsterkolon	1,19E-02	1,50E-02	2,46E-02	4,08E-02	7,09E-02	2,07E-01
Lever	1,74E-01	2,25E-01	4,01E-01	6,78E-01	1,36E+00	3,57E+00
Extratorakala lymfkörtlar	1,99E-03	5,93E-03	7,33E-03	1,08E-02	1,39E-02	4,04E-02
Systemiska lymfkörtlar	5,04E-03	3,59E-03	4,98E-03	8,42E-03	1,36E-02	3,36E-02
Thorakala lymfkörtlar	4,70E-03	5,46E-03	8,95E-03	1,56E-02	2,45E-02	5,42E-02
Muskler	5,23E-03	6,82E-03	1,22E-02	2,16E-02	4,78E-02	9,72E-02
Munslemhinna	3,32E-03	6,89E-03	8,66E-03	1,50E-02	1,62E-02	4,94E-02
Matstrupe	8,72E-03	8,94E-03	1,42E-02	2,30E-02	3,17E-02	1,15E-01
Äggstockar	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant
Hypofys	3,06E-03	5,35E-03	6,41E-03	1,01E-02	2,16E-02	4,50E-02
Bukspottkörtel	1,02E-02	1,50E-02	2,57E-02	4,12E-02	6,95E-02	2,04E-01
Prostata	2,15E-03	2,64E-03	4,88E-03	7,68E-03	1,10E-02	3,56E-02
Röd benmärg	2,38E-02	3,77E-02	4,11E-02	9,45E-02	2,27E-01	7,13E-01
Stamcellslager, högerkolon	1,32E-02	1,65E-02	2,65E-02	4,39E-02	7,44E-02	2,15E-01
Stamcellslager, ändtarm/sigmoideum	8,74E-03	1,09E-02	1,74E-02	2,80E-02	4,73E-02	1,37E-01
Salivkörtlar	2,52E-03	5,00E-03	6,26E-03	9,83E-03	1,32E-02	4,51E-02
Stamcellslager, tunntarm	9,89E-03	2,52E-02	4,32E-02	7,24E-02	1,34E-01	3,80E-01
Hud	1,77E-03	2,22E-03	3,56E-03	5,57E-03	8,47E-03	2,71E-02
Mjälte	1,60E-02	1,98E-02	3,35E-02	5,61E-02	9,85E-02	2,97E-01
Stamcellslager, magsäck	3,87E-02	4,73E-02	8,48E-02	1,42E-01	2,78E-01	7,53E-01
Testiklar	1,73E-03	2,43E-03	5,33E-03	6,61E-03	6,68E-03	2,09E-02
Tymus	3,29E-03	3,57E-03	5,92E-03	9,54E-03	1,47E-02	4,89E-02

Målorgan	Vuxna	15-åringar	10-åringar	5-åringar	1-åringar	Nyfödda
Sköldkörtel	4,69E-03	5,29E-03	7,67E-03	1,26E-02	1,85E-02	6,96E-02
Tunga	3,02E-03	4,90E-03	6,68E-03	1,05E-02	1,36E-02	4,42E-02
Tonsiller	3,88E-03	5,18E-03	6,99E-03	1,05E-02	1,37E-02	5,01E-02
Urinblåsans vägg	1,79E-03	2,02E-03	3,00E-03	4,44E-03	8,66E-03	1,90E-02
Urinledare	3,03E-03	4,23E-03	6,75E-03	1,25E-02	2,17E-02	6,13E-02
Livmoder	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant
Hela kroppen	1,80E-03	1,89E-03	2,93E-03	4,52E-03	7,61E-03	1,66E-02
Effektiv dos	2,26E-02	2,87E-02	4,75E-02	8,34E-02	1,68E-01	4,61E-01
*ET1-basalceller – Endotelin-1-basalceller						
**ET2-basalceller – Endotelin-2-basalceller						

Tabell 3 Beräknade normaliserade absorberade organdoser [mGy/MBq] och normaliserad effektiv dos [mSv/MBq] för ¹⁷⁷LuCl₃ i kvinnliga modeller enligt Medical Internal Radiation Dose (MIRD) S-värdesmetoden

Målorgan	Vuxna	15-åringar	10-åringar	5-åringar	1-åringar	Nyfödda
Fettvävnad	1,60E-03	2,09E-03	3,13E-03	5,31E-03	9,04E-03	2,29E-02
Binjurar	2,90E-02	2,56E-02	4,21E-02	7,00E-02	1,30E-01	3,58E-01
Alveolär/interstitiell vävnad	2,85E-02	3,06E-02	5,06E-02	8,43E-02	1,61E-01	4,73E-01
Sekretoriska celler i bronkiolerna	2,17E-02	1,83E-02	3,03E-02	5,06E-02	1,08E-01	2,96E-01
Hjärna	5,16E-03	5,14E-03	8,55E-03	8,51E-03	1,98E-02	5,58E-02
Bröst	2,02E-03	3,06E-03	4,72E-03	8,74E-03	1,23E-02	4,04E-02
Basalceller i bronkerna	2,98E-02	1,68E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Sekretoriska celler i bronkerna	2,95E-02	1,68E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Endosteala celler	9,68E-02	4,26E-02	8,91E-02	2,41E-01	6,76E-01	6,44E-01
ET1-basalceller*	3,51E-03	2,16E-03	1,89E-03	4,56E-03	6,37E-03	1,66E-02
ET2-basalceller**	3,43E-03	6,22E-03	7,95E-03	1,25E-02	1,76E-02	3,72E-02
Ögonlinsen	1,91E-03	1,59E-03	2,39E-03	3,23E-03	3,73E-03	8,73E-03
Gallblåsevägg	1,98E-02	1,16E-02	1,58E-02	2,36E-02	3,97E-02	8,49E-02
Hjärtvägg	2,14E-02	2,00E-02	3,31E-02	5,44E-02	9,86E-02	2,87E-01
Njurar	1,31E-01	1,50E-01	2,40E-01	4,06E-01	8,53E-01	2,50E+00
Stamcellslager, vänsterkolon	1,29E-02	1,44E-02	2,46E-02	4,08E-02	7,09E-02	2,07E-01
Lever	2,14E-01	2,49E-01	4,01E-01	6,78E-01	1,36E+00	3,57E+00
Extratorakala lymfkörtlar	1,91E-03	5,16E-03	7,32E-03	1,07E-02	1,39E-02	4,04E-02
Systemiska lymfkörtlar	5,08E-03	3,07E-03	4,98E-03	8,42E-03	1,36E-02	3,36E-02
Thorakala lymfkörtlar	5,32E-03	6,48E-03	8,95E-03	1,56E-02	2,45E-02	5,42E-02
Muskler	6,31E-03	7,34E-03	1,22E-02	2,16E-02	4,79E-02	9,73E-02
Munslemhinna	6,15E-03	5,68E-03	8,79E-03	1,52E-02	1,66E-02	5,06E-02
Matstrupe	9,38E-03	8,30E-03	1,42E-02	2,30E-02	3,17E-02	1,15E-01
Äggstockar	4,74E-03	3,17E-03	4,25E-03	7,54E-03	1,47E-02	5,69E-02
Hypofys	9,20E-03	4,30E-03	6,90E-03	1,05E-02	2,28E-02	4,99E-02
Bukspottkörtel	1,64E-02	1,64E-02	2,57E-02	4,13E-02	6,95E-02	2,04E-01
Prostata	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant

Målorgan	Vuxna	15-åringar	10-åringar	5-åringar	1-åringar	Nyfödda
Röd benmärg	2,65E-02	3,84E-02	4,11E-02	9,45E-02	2,27E-01	7,13E-01
Stamcellslager, högerkolon	1,36E-02	1,53E-02	2,65E-02	4,39E-02	7,44E-02	2,15E-01
Stamcellslager, ändtarm/sigmoideum	9,34E-03	9,95E-03	1,74E-02	2,80E-02	4,73E-02	1,37E-01
Salivkörtlar	3,18E-03	4,16E-03	6,23E-03	9,74E-03	1,31E-02	4,48E-02
Stamcellslager, tunntarm	9,21E-03	2,68E-02	4,32E-02	7,24E-02	1,34E-01	3,80E-01
Hud	2,06E-03	2,16E-03	3,56E-03	5,57E-03	8,47E-03	2,71E-02
Mjälte	1,91E-02	2,03E-02	3,35E-02	5,61E-02	9,85E-02	2,97E-01
Stamcellslager, magsäck	4,84E-02	5,17E-02	8,48E-02	1,42E-01	2,78E-01	7,53E-01
Testiklar	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant	Ej relevant
Tymus	3,01E-03	3,63E-03	5,94E-03	9,57E-03	1,48E-02	4,91E-02
Sköldkörtel	4,88E-03	4,65E-03	7,67E-03	1,26E-02	1,84E-02	6,96E-02
Tunga	3,31E-03	4,22E-03	6,73E-03	1,05E-02	1,38E-02	4,46E-02
Tonsiller	3,02E-03	4,91E-03	6,94E-03	1,04E-02	1,36E-02	4,97E-02
Urinblåsans vägg	2,14E-03	1,93E-03	2,90E-03	4,60E-03	8,83E-03	1,69E-02
Urinledare	3,88E-03	5,04E-03	6,82E-03	1,27E-02	2,18E-02	6,20E-02
Livmoder	1,88E-03	1,08E-02	1,70E-02	8,36E-03	2,39E-02	6,71E-02
Hela kroppen	1,60E-03	1,97E-03	2,88E-03	4,45E-03	7,52E-03	1,65E-02
Effektiv dos	2,90E-02	3,06E-02	4,75E-02	8,34E-02	1,69E-01	4,64E-01

*ET1-basalceller – Endotelin-1-basalceller
**ET2-basalceller – Endotelin-2-basalceller

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Före användningen ska förpackning och radioaktivitet kontrolleras. Aktivitet kan mätas med hjälp av en joniseringskammare.

Lutetium (^{177}Lu) är en beta(β^-)/gammastrålare. Aktivitetsmätningar med hjälp av en joniseringskammare är mycket känsliga för geometriska faktorer och ska därför endast utföras under väl utvärderade geometriska förhållanden.

De vanliga försiktighetsåtgärderna för sterilitet och radioaktivitet måste respekteras.

Uppdragningar ska utföras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får inte öppnas innan proppen har desinficerats och stamlösningen till radioaktiva läkemedel ska dras upp via proppen med en endosspruta med lämpligt skydd monterat och en steril engångsnål.

Om injektionsflaskan är skadad får läkemedlet inte användas.

Det komplexbildande medlet och andra reagenser ska tillsättas i injektionsflaskan med lutetium- (^{177}Lu)-klorid.

Fritt lutetium (^{177}Lu) tas upp och ackumuleras i skelettet. Detta kan potentiellt leda till osteosarkom. Det rekommenderas att ett bindemedel, såsom en DTPA, tillsätts före intravenös administrering av lutetium- (^{177}Lu)-märkta radiofarmaka för att bilda ett komplex med fritt lutetium (^{177}Lu), om sådant förekommer, vilket leder till att det snabbt elimineras via njurarna.

Lämplig kvalitetskontroll ska säkerställas av den radiokemiska renheten av användningsklara radiofarmaka som uppnåtts efter radiomärkning med Ilumira. Gränser för radiokemiska föroreningar ska ställas in med erkännande av den radiotoxikologiska potentialen hos lutetium (^{177}Lu). Fritt icke-bundet lutetium (^{177}Lu) ska därför minimeras.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road,
Portmarnock, D13 WC83,
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ilumira 37 GBq/ml stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning
lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 37 GBq lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid vid kalibreringstidpunkten (KAL).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Utspädd saltsyra. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning.

1 injektionsflaska
2 injektionsflaskor
3 injektionsflaskor
4 injektionsflaskor

ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:00 CET}

Specifik aktivitet vid KAL: ...GBq/mg

Volym: ...ml	Volym: ...ml	Volym: ...ml	Volym: ...ml
Aktivitet (vid ART): ...GBq/injektionsflask a	Aktivitet (vid ART): ...GBq/injektionsflask a	Aktivitet (vid ART): ...GBq/injektionsflask a	Aktivitet (vid ART): ...GBq/injektionsflask a

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För radiomärkning *in vitro*.

EJ AVSETT FÖR DIREKT ADMINISTRERING TILL PATIENTEN.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Radioaktivt



8. UTGÅNGSDATUM

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, 19:00 CET}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen för att undvika onödig strålningsexponering.

Förvaring ska ske i enlighet med nationell lagstiftning om radioaktiva material.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLYBEHÅLLARE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ilumira 37 GBq/ml stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning
lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml lösning innehåller 37 GBq lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid vid kalibreringstidpunkten (KAL).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Utspädd saltsyra. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning.

1 injektionsflaska

Volym: ...ml

Aktivitet (vid ART): ...GBq/injektionsflaska

ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:00 CET}

Specifik aktivitet vid KAL: ...GBq/mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För radiomärkning *in vitro*.

EJ AVSETT FÖR DIREKT ADMINISTRERING TILL PATIENTEN.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Radioaktivt

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, 19:00 CET}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen för att undvika onödig strålningsexponering.

Förvaring ska ske i enlighet med nationell lagstiftning om radioaktiva material.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/26/2018/001
EU/1/26/2018/002
EU/1/26/2018/003
EU/1/26/2018/004
EU/1/26/2018/005
EU/1/26/2018/006
EU/1/26/2018/007
EU/1/26/2018/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA (2 ml, 10 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ilumira 37 GBq/ml stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning
lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, 19:00 CET}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Volym: ...ml

Aktivitet vid ART: ...GBq/injektionsflaska

ART: {DD/MM/ÅÅÅÅ hh:00 CET}

6. ÖVRIGT



MIAS Pharma Limited

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ilumira 37 GBq/ml stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får det läkemedel som kombinerats med Ilumira. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till nukleärmedicinläkaren som kommer att övervaka behandlingen.
- Om du får biverkningar, tala med nukleärmedicinläkaren. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ilumira är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Ilumira används
3. Hur läkemedlet som radiomärkts med Ilumira används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ilumira ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ilumira är och vad det används för

Detta läkemedel är en typ av produkt som kallas en stamlösning till radioaktiva läkemedel. Det innehåller den aktiva substansen lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid som avger s.k. negativ betastrålning.

Ilumira är inte avsett att användas ensamt utan måste kombineras med andra läkemedel (så kallade bärarläkemedel) innan det kan användas. Denna process, där ett bärarläkemedel märks med en radioaktiv substans, kallas radiomärkning.

Bärarläkemedel används med en specifik substans, i detta fall lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid, för att nå ett visst mål. De kan vara substanser som har utformats för att känna igen en viss typ av cell i kroppen. När ett sådant lutetium-(¹⁷⁷Lu)-radiomärkt bärarläkemedel ges till patienten, bär det med sig strålning till det ställe där dessa celler finns för att behandla en sjukdom eller ta fram bilder på en skärm, vilka används för att diagnostisera eller lokalisera en sjukdom.

Användningen av ett ¹⁷⁷Lu-radiomärkt läkemedel medför exponering för radioaktivitet. Din läkare och nukleärmedicinläkaren har bedömt att den kliniska nyttan av att använda ett ¹⁷⁷Lu-radiomärkt läkemedel är större än den strålningsrelaterade risken.

Mer information finns i bipacksedeln för det (¹⁷⁷Lu)-radiomärkta läkemedlet.

2. Vad du behöver veta innan Ilumira används

Ilumira får inte användas

- om du är allergisk mot lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Mer information finns i bipacksedeln för det (¹⁷⁷Lu)-radiomärkta läkemedlet.

Varningar och försiktighet

Lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid ska inte ges direkt till patienter. Sjukhuspersonalen förväntas bära strålningskydd av standardtyp. Alla som kommer i nära kontakt med den behandlade patienten ska informeras om möjligheterna att minska sin exponering för strålning från patienten.

Var särskilt försiktig med ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel

- om du har problem med njurarna eller en blodsjukdom (till exempel problem med blodet eller blodbildande vävnad, såsom benmärgen). Patienter med sådana sjukdomar kan exponeras för högre strålningsdoser, vilket leder till större risk för vissa biverkningar (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Din läkare kommer att väga den förväntade nyttan med läkemedlet mot de eventuella riskerna och kan stoppa behandlingen om vissa biverkningar uppstår.
- om du har minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- om du har minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilka är viktiga för att stoppa blödningar
- om du har minskat antal vita blodkroppar (leukopeni, lymfopeni eller neutropeni), vilka är viktiga för att skydda kroppen mot infektion.

De flesta av dessa biverkningar är lindriga och övergående. Ett minskat antal av alla 3 typer av blodkroppar (röda blodkroppar, blodplättar och vita blodkroppar – pancytopeni) har beskrivits hos vissa patienter. Behandlingen måste avbrytas hos patienter med pancytopeni.

Eftersom lutetium (¹⁷⁷Lu) ibland kan påverka blodkropparna, kommer läkaren att ta blodprover innan behandlingen inleds och vid jämna mellanrum under behandlingens gång. Tala med din läkare om du upplever andfäddhet, får blåmärken, näsblod, blödningar i tandköttet eller om du får feber.

När lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid används till att radiomärka bärarläkemedel som kallas somatostatinanaloger, som används för att behandla neuroendokrina tumörer, utsöndras det radiomärkta bärarläkemedlet via njurarna. Din läkare kommer därför att ta ett blodprov för att mäta din njurfunktion innan du påbörjar behandlingen och under behandlingens gång.

Behandling med ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel kan påverka leverfunktionen. Du kan i sådant fall få några av följande symtom: guldfärgning av hud och ögonvitor (gulsot), buksmärta (ont i magen, särskilt i övre delen av buken på höger sida), illamående, kräkningar, trötthet, aptitförlust, mörk urin och blödningar eller blåmärken som uppstår lättare än vanligt. Din läkare kommer att ta ett blodprov för att kontrollera din leverfunktion under behandlingen.

Lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta bärarläkemedel kan ges direkt i en ven via en kanyl. Det har förekommit rapporter om läckage av vätska till omgivande vävnad (extravasering). Tala om för läkaren om du får någon svullnad eller smärta i armen.

Efter att neuroendokrina tumörer har behandlats med ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel, kan du få symtom i samband med frisättning av hormoner från tumörcellerna, vilket kallas karcinoid kris. Tala med din läkare om du känner dig svimfärdig eller yr eller får rodnad (plötslig rodnad av huden, vanligen i ansiktet eller på halsen) eller diarré efter behandlingen.

Behandling med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-radiomärkta läkemedel kan orsaka tumörlyssyndrom, ett tillstånd som uppstår till följd av den hastiga nedbrytningen av tumörceller. Detta kan leda till avvikande blodprovresultat, oregelbunden hjärtrytm, njursvikt eller krampanfall inom en veckas behandling. Läkaren kommer att ta blodprover för att övervaka detta syndrom. Säg till läkaren om du drabbas av kramp eller svaghet i muskler, förvirring eller andfäddhet.

Se bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas med lutetium (¹⁷⁷Lu) för fler varningar och försiktighetsmått.

Barn och ungdomar

Tala med nukleärmedicinläkaren om du är under 18 år.

¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel kan användas till barn och ungdomar yngre än 18 år. Läs bipacksedeln till det aktuella läkemedlet som radiomärks.

Andra läkemedel och läkemedel som radiomärkts med Ilumira

Tala om för din nukleärmedicinläkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eftersom de kan störa behandlingen.

Det är inte känt om lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid kan samverka med andra läkemedel eftersom inga specifika studier har utförts.

Graviditet och amning

Du måste informera nukleärmedicinläkaren innan du ges ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel om det är möjligt att du är gravid, om du har en utebliven menstruationsblödning eller om du ammar.

Om du inte är säker är det viktigt att du rådfrågar din nukleärmedicinläkare som kommer att övervaka behandlingen.

Om du är gravid

¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel får inte ges om du är gravid.

Om du ammar

Du kommer att bli ombedd att avbryta amningen under behandling med ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel. Fråga din nukleärmedicinläkare när du kan börja amma igen.

Körförmåga och användning av maskiner

Din förmåga att framföra fordon och använda maskiner kan påverkas av läkemedlet som ska radiomärkas med lutetium (¹⁷⁷Lu). Läs noga igenom bipacksedeln för detta läkemedel.

3. Hur läkemedlet som radiomärkts med Ilumira används

Det finns strikt lagstiftning för användning, hantering och bortskaffande av radioaktiva läkemedel.

¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel kommer bara att användas i särskilda, kontrollerade utrymmen.

Läkemedlet kommer endast att hanteras och ges till dig av personer som är utbildade i och kvalificerade för att använda det på ett säkert sätt. Dessa personer kommer att vara särskilt noga med att använda läkemedlet säkert och kommer att berätta för dig vad de gör.

Nukleärmedicinläkaren som övervakar behandlingen kommer att bestämma hur mycket av det ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedlet som ska användas i ditt fall. Det kommer att vara den minsta nödvändiga mängden för att uppnå det avsedda resultatet, och beror på det ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedel som du ges och vad det används för.

Administrering av läkemedlet som radiomärkts med Ilumira och behandlingens genomförande

Ilumira får endast användas i kombination med ett annat läkemedel (bärläkemedel) som är särskilt utvecklat för och godkänt för att kombineras med lutetium (¹⁷⁷Lu)-klorid. Hur du får behandlingen beror på typen av bärläkemedel. Läs bipacksedeln för det läkemedlet.

Behandlingens längd

Din nukleärmedicinläkare kommer att informera dig om hur lång tid behandlingen normalt tar.

Efter att du har fått läkemedlet som radiomärkts med Ilumira

Nukleärmedicinläkaren kommer att berätta om du behöver vidta några särskilda försiktighetsåtgärder efter att du fått det ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedlet. Kontakta din nukleärmedicinläkare om du har frågor.

Om du har fått för stor mängd av läkemedel som radiomärkts med Ilumira

Eftersom det ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedlet hanteras av en nukleärmedicinläkare under strikt kontrollerade förhållanden är risken för överdosering mycket liten. Men om en överdosering skulle inträffa kommer du att få lämplig behandling efter behov.

Om du har ytterligare frågor om det ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedlet, kontakta nukleärmedicinläkaren som övervakar behandlingen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan det ¹⁷⁷Lu-radiomärkta läkemedlet orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

Om du får någon av följande biverkningar ska du **omedelbart tala om det för din läkare**.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- Minskat antal vita blodkroppar (leukopeni)
- Minskat antal lymfocyter, en annan sorts vita blodkroppar (lymfopeni)
- Minskat antal blodplättar (trombocytopeni)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- En cancerform som leder till att benmärgen inte producerar tillräckligt med friska blodkroppar eller blodplättar (myelodysplastiskt syndrom)
- Minskat antal neutrofiler, en typ av vita blodkroppar (neutropeni)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- En snabbväxande cancer vid vilken för många myoblaster (en typ av omogna vita blodkroppar) finns i benmärgen och blodet (akut myeloid leukemi)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Karcinoid kris
Karcinoid kris är en kombination av symtom som beror på frisättning av serotonin och andra substanser från karcinoida tumörer. Symtomen kan inkludera ansiktsrodnad, platta angiom (små ansamlingar av utvidgade blodkärl) i huden, diarré, andningssvårigheter, snabb puls och plötsligt blodtrycksfall som orsakar yrsel och svimfärdighet.
- Tumörlyssyndrom
Tumörlyssyndrom är ett tillstånd som uppstår när tumörceller bryts ned och frisätter sitt innehåll till blodet, vilket kan skada organ som hjärtat, njurarna och levern. Symtomen kan inkludera illamående, kräkningar, svaghet, trötthet, muskelkramper, krampanfall eller förändringar i urinproduktionen.
- Ett minskat antal röda blodkroppar, blodplättar och vita blodkroppar (pancytopeni)

Benmärgscancer (myelodysplastiskt syndrom och akut myeloid leukemi) har rapporterats hos patienter flera år efter behandling med lutetium-(¹⁷⁷Lu)-märkta bärarläkemedel mot neuroendokrina tumörer.

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Illamående
- Kräkningar
- Lindrigt, övergående håravfall (alopeci)
Alopeci har rapporterats hos patienter som får lutetium-(¹⁷⁷Lu)-baserad peptidreceptorradionuklidterapi mot neuroendokrina tumörer (tumörer som bildas av celler som frisätter hormoner till blodet som svar på en signal från nervsystemet).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Muntorrhet (har rapporterats hos patienter med prostatacancer som behandlas med lutetium (¹⁷⁷Lu) och har varit övergående)

Efter att ett (¹⁷⁷Lu)-radiomärkt läkemedel har tillförts avger det vissa mängder joniserande strålning (radioaktivitet) vilket innebär att det finns en risk för cancer och utveckling av ärftliga defekter. I samtliga fall väger strålningsrisken dock mindre än den potentiella nyttan med att få det radiomärkta läkemedlet.

Mer information finns i bipacksedeln för det (¹⁷⁷Lu)-radiomärkta läkemedlet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med nukleärmedicinläkaren. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ilumira ska förvaras

Du kommer inte att behöva förvara detta läkemedel. Läkemedlet förvaras under överinseende av specialisten i lämpliga lokaler. Förvaring av radioaktiva läkemedel följer nationell lagstiftning om radioaktivt material.

Följande uppgifter är endast avsedda för specialistpersonal:

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Ilumira får inte användas efter utgångsdatum och -tid som anges på etiketten efter EXP (Utg.dat.). Ilumira ska förvaras i originalförpackningen som skyddar mot strålning.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid.
En ml steril lösning innehåller 37 GBq lutetium-(¹⁷⁷Lu)-klorid vid referenstidpunkten för aktiviteten (ART), motsvarande maximalt 9 mikrogram lutetium (¹⁷⁷Lu) (som klorid). (GBq: Gigabecquerel är enheten för mätning av radioaktivitet).
- Övriga innehållsämnen är saltsyra och vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ilumira är en stamlösning till radioaktiva läkemedel, lösning. Läkemedlet saluförs som en klar och färglös lösning i en 2 ml eller 10 ml injektionsflaska av klart typ I-glas med konisk respektive slät botten, med en fluoropolymerbelagd propp av brombutylgummi, tillsluten med ett aluminiumlock. Injektionsflaskorna har placerats i en skyddande blybehållare och förpackats i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

2 ml injektionsflaska: 1, 2, 3 eller 4 injektionsflaskor

10 ml injektionsflaska: 1, 2, 3 eller 4 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Volymen i en injektionsflaska varierar från 0,05 till 6,6 ml (motsvarande 1,8 till 244,2 GBq vid ART). Volymen är beroende av den mängd läkemedel som kombineras med Ilumira som nukleärmedicinläkaren behöver för administrering.

Innehavare av godkännande för försäljning

SHINE Europe B.V.
Jan Salwaweg 1, 4e verdieping
9641LL Veendam
Nederländerna

Tillverkare

MIAS Pharma Limited
Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road,
Portmarnock, D13 WC83,
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:
Den fullständiga produktresumén för Ilumira tillhandahålls som ett separat dokument i produktförpackningen, och är avsedd att ge hälso- och sjukvårdspersonalen ytterligare vetenskaplig och praktisk information om administreringen och användningen av detta radioaktiva läkemedel.

Se produktresumén.