

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutisk prekursor, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 51,8 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid vid referenstidpunkten för aktiviteten (ART), motsvarande maximal 12,6 mikrogram lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) (i form av klorid).

ART definieras som slutet på produktionen. Den minsta specifika aktiviteten är 3000 GBq/mg lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) vid ART.

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller en volym som varierar från 0,1 ml till 4 ml, vilket motsvarar en aktivitet som sträcker sig från 5,2 till 207,2 GBq vid ART.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller en volym som varierar från 0,1 ml till 8 ml, vilket motsvarar en aktivitet som sträcker sig från 5,2 till 414,4 GBq vid ART.

Aktiviteten vid det datum och den tid som beställts av kunden, angiven som KAL (kalibrering), bestäms av den tid som förflutit från ART och halveringstiden för lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ).

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) har en halveringstid på 6,7 dagar. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) utan tillsatt bärsubstans produceras genom neutronbestrålning av anrikat ytterbium ( $^{176}\text{Yb}$ ). Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) sönderfaller med  $\beta$ -minus strålning till stabilt hafnium ( $^{177}\text{Hf}$ ), med den vanligaste  $\beta$ -minus strålning (79,3 %) med en maximal energi på 497 keV. Dessutom emitteras låg gammaenergi, till exempel vid 113 keV (6,2 %) och 208 keV (11 %).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Radiofarmaceutisk prekursor, lösning.

Klar, färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev är en radiofarmaceutisk prekursor 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 ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid.

### 4.2 Dosering och administreringssätt

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ska endast hanteras av specialister med erfarenhet av *in vitro*-radiomärkning.

#### Dosering

Den mängd Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev som krävs för radiomärkning och den mängd lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkt läkemedel som sedan tillförs varierar beroende på det radiomärkta läkemedlet och dess avsedda användning. Se produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

### *Pediatrisk population*

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

### Administreringssätt

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev är avsett för *in vitro*-radiomärkning av läkemedel, som sedan tillförs genom den godkända administreringsvägen.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ska inte ges direkt till patienten.

Anvisningar om beredning av läkemedlet 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 ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel som preparerats genom radiomärkning med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, 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.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 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( $^{177}\text{Lu}$ )-peptidreceptor-radionuklidterapi 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. alkylerande medel).

### *Myelosuppression*

Anemi, trombocytopeni, leukopeni, lymfocytopeni och mer sällan neutropeni kan förekomma under radioligandbehandling med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ). De flesta av biverkningarna är lindriga och övergående, men i vissa fall har patienterna behövt blod- och trombocytransfusioner. Hos vissa patienter kan fler än en cellinje påverkas och pancytopeni som kräver behandlingsutsättning har beskrivits. Blodstatus bör 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 ska bedömas vid baslinjen och under behandlingens gång. Skydd av njurarna bör övervägas i enlighet med kliniska riktlinjer.

### Hepatotoxicitet

Fall av hepatotoxicitet har rapporterats efter godkännandet för försäljning och i litteraturen hos patienter med levermetastaser, som behandlas med peptidreceptorradionuklidterapi med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 peptidreceptorradionuklidterapi med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ), vilket kan ha samband med bestrålning av tumörceller. Rapporterade symtom inkluderar rodnad och diarré i samband med hypotoni. I vissa fall bör man överväga inläggning av patienter på sjukhus för observation (t.ex. patienter med dålig farmakologisk kontroll av symtomen). Detta kan ingå i behandlingen av hormonella kriser: höga doser av intravenösa somatostatinanaloger, intravenös vätska, kortikosteroider och korrigerande av elektrolytrubbningar hos patienter med diarré och/eller kräkningar.

### Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats hos patienter som genomgått radioligandbehandling med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ). 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( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta ligander har förekommit efter marknadsföring. Vid extravasering ska infusionen av läkemedlet genast avbrytas och nukleärmedicinläkaren 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 7,3 GBq Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-märkt radiofarmaka (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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev-märkta radiofarmaka utan att bära strålskydd. Nukleärmedicinsk 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 ( $^{177}\text{Lu}$ )-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 ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid med andra läkemedel har utförts.

Information om interaktioner förknippade med användningen av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-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 bör betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. Om det finns tvivel beträffande en kvinnas eventuella graviditet (utebliven menstruationsblödning, oregelbunden blödning osv.) bör alternativa tekniker utan joniserande strålning (i förekommande fall) erbjudas patienten. Innan  $^{177}\text{Lu}$ -märkta läkemedel används ska graviditet uteslutas genom ett lämpligt/godkänt test.

##### Graviditet

Användningen av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-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 bör 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 utpressade bröstmjölken kasseras.

##### Fertilitet

Effekter av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid på manlig och kvinnlig fertilitet har inte studerats hos djur. Låg exponering kan påvisas för manliga och kvinnliga könsorgan. Det kan inte uteslutas att  $^{177}\text{Lu}$ -märkta läkemedel leder till reproduktionstoxicitet däribland spermatogenetisk skada hos manliga testiklar eller genetisk skada hos manliga testiklar eller kvinnliga äggstockar.

Mer information om användningen av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel vad gäller fertiliteten anges i produktresumén 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 ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel anges i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar efter administreringen av ett lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkt läkemedel som preparerats genom radiomärkning med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 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. Förteckning över biverkningar**

| MedDRA-klassificering av organsystem                                             | Mycket vanliga                                        | Vanliga                                                                                  | Mindre vanliga                        | Ingen känd frekvens |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| <b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> |                                                       | Refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi (myelodysplastiskt syndrom) (se avsnitt 4.4) | Akut myeloid leukemi (se avsnitt 4.4) |                     |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                                                   | Anemi<br>Trombocytopeni<br>Leukopeni<br>Lymfocytopeni | Neutropeni                                                                               |                                       | Pancytopeni         |
| <b>Endokrina systemet</b>                                                        |                                                       |                                                                                          |                                       | Karcinoid kris      |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                                                  |                                                       |                                                                                          |                                       | Tumörlyssyndrom     |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                                            | Illamående<br>Kräkningar                              |                                                                                          |                                       | Muntorrhet          |
| <b>Hud och subkutan</b>                                                          | Alopeci                                               |                                                                                          |                                       |                     |

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Muntorrhet*

Muntorrhet har rapporterats hos patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som får PSMA-inriktade radioligander märkta med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ). Muntorrheten har varit övergående.

#### *Alopeci*

Alopeci, beskrivet som lindrigt och tillfälligt, har observerats bland patienter som fått peptidreceptorradionuklidterapi med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 fritt lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid i kroppen efter oavsiktlig administrering av Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev leder till ökad benmärgstoxicitet och hematopoetisk stamcellsskada. Vid oavsiktlig administrering av Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 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 öka elimination av radionukliden ur kroppen.

Följande preparat måste finnas tillgängliga vid vårdinrättningar som använder Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev för märkning av bärarmolekyler i behandlingssyfte:

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

Dessa kelatmedel hjälper till att eliminera lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-radiotoxiciteten genom ett utbyte mellan kalciumjonen i komplexet och lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-jonen. Förmågan hos kelatliganderna (DTPA, EDTA) att bilda vattenlösliga komplex gör att komplexen tillsammans med bundet lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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: Radiofarmaceutiska terapeutika, övriga; ATC-kod: V10X

De farmakodynamiska egenskaperna hos lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas. Se produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) avger  $\beta$ -minus partiklar av måttlig maximal energi (0,498 MeV) med en maximal vävnadspenetrationsdjup på cirka 2 mm. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) avger även  $\gamma$ -strålar av låg energi som medger skintigrafi- och biodistributionsstudier samt studier av absorberad dos och effektiv strålningsdos med samma lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev för alla grupper av den pediatrika populationen på grundval av att det specifika läkemedlet inte innebär en signifikant behandlingsfördel jämfört med befintliga

behandlingar för pediatrika patienter. Detta undantag sträcker sig dock inte till terapeutisk användning av läkemedlet när det kopplas till en bärmolekyl (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas.

### Distribution efter oavsiktlig intravenös administrering av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid

Data från experiment på möss, råttor och kaniner indikerar att mer än hälften av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) som kommer in i den systemiska cirkulationen deponeras i skelettet med endast små mängder som går till lever och njurar. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) har en biologisk halveringstid på mellan 10 och 40 dagar i mjukvävnaden hos möss och råttor men har en mycket lång biologisk halveringstid i skelettet. Dessa värden med lång halveringstid i skelett är emellertid inte relevanta för lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid utan tillsatt bärsubstans, eftersom det fullständigt sönderfaller med en halveringstid på 6,7 dagar efter administrering, vilket förhindrar ackumulering över tid.

Efter intravenös injektion av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid utsöndras lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) huvudsakligen men långsamt i urinen. Viss fekal eliminering observeras också.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas.

Toxiciteten av icke-radioaktivt lutetium-klorid har undersökts på olika däggdjur och genom 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 ( $^{177}\text{Lu}$ )-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 Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel uteslutas.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra, utspädd

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

Det är viktigt att allt glasmaterial, injektionsnålar osv. som används för att bereda det radiomärkta 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

Upp till 11 dagar från tillverkningsdatumet.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör 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 eget 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

Klar typ I-glas injektionsflaska på 5 ml eller 10 ml med konisk respektive slät botten, med en Teflon belagd gummipropp av klorbutyl, tillsluten med en aluminiumlock.

Injektionsflaskorna har placerats i en behållare av bly som skydd och förpackats i en polystyrenlåda och en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

5 ml injektionsflaska: 1, 2 eller 3 injektionsflaskor

10 ml injektionsflaska: 1, 2 eller 3 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev är ej avsett att ges direkt till patienter.

#### Allmän varning

Radiofarmaka ska endast tas emot, hanteras och administreras av behörig personal i 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 strålskyddskrav och kraven på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Anvisningar om tillfällig beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Behållaren får inte användas om den skulle visa sig vara skadad någon gång under beredningen av detta läkemedel.

Administreringen ska ske på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet 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 sin tid av nära kontakt med patienter som injiceras med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta radiofarmaka. Användning av tv-

monitorsystem för att övervaka patienterna rekommenderas. Med tanke på den långa halveringstiden för lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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**

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 september 2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## **11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS**

Strålningsdosen för de olika organen efter intravenös administrering av ett lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkt läkemedel kommer att vara beroende på den specifika molekyl som radiomärks.

Information om absorberad dos och effektiv dos av strålning för varje enskilt läkemedel efter administrering av det radiomärkta preparatet finns i produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Nedanstående dosimetritabellerna över absorberad dos och effektiv dos visas för att utvärdera bidraget från icke- konjugerat lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) till strålningsdosen efter administrering av ett lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkt läkemedel eller till följd av en oavsiktlig intravenös injektion av Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev.

Dosberäkningar (absorberade normaliserade doser för målorgan [mGy/MBq] och effektiva normaliserade doser [mSv/MBq]) utfördes i Olinda/EXM 2 doskalkylator med hjälp av medelvärdet (medelvärdet mellan de värden som erhållits från varje övervägd djurstudie) för varje källorgan efter

administrering av 1000 MBq. Organdoser anges nedan för en vuxen manlig och kvinnlig modell samt för 15-åriga, 10-åriga, 5-åriga, 1-åriga och nyfödda manliga och kvinnliga modeller, enligt ICRP 89 (International Commission on Radiological Protection). Resultaten visar osteogena celler, lever, njurar, rödmärg och mjälte som signifikanta målorgan för biodistribution av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid.

**Tabell 2: Uppskattade organ normaliserade absorberade doser [mGy/MBq] och normaliserad effektiv dos [mSv/MBq] i manliga modeller beräknade med doskalkylatorn Olinda/EXM 2 på  $^{177}\text{LuCl}_3$**

| Målorgan                | Vuxna    | 15-åriga | 10-åriga | 5-åriga  | 1-åriga  | Nyfödd   |
|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Binjurar                | 2,25E-02 | 2,78E-02 | 4,44E-02 | 6,60E-02 | 1,31E-01 | 2,31E-01 |
| Hjärna                  | 1,44E-02 | 7,41E-02 | 2,47E-02 | 3,69E-02 | 5,45E-02 | 1,30E-01 |
| Matstrupe               | 1,08E-02 | 1,23E-02 | 1,75E-02 | 2,55E-02 | 3,78E-02 | 7,87E-02 |
| Ögon                    | 1,00E-02 | 1,21E-02 | 1,48E-02 | 2,03E-02 | 2,30E-02 | 4,02E-02 |
| Gallblåsans vägg        | 1,67E-02 | 1,98E-02 | 3,10E-02 | 4,90E-02 | 9,14E-02 | 2,22E-01 |
| Nedre tjocktarmens vägg | 9,62E-03 | 1,20E-02 | 1,94E-02 | 2,94E-02 | 4,99E-02 | 9,38E-02 |
| Tunntarm                | 1,95E-01 | 2,53E-01 | 5,01E-01 | 7,43E-01 | 9,47E-01 | 2,16E+00 |
| Magsäckens vägg         | 8,24E-02 | 1,07E-01 | 1,85E-01 | 3,08E-01 | 5,82E-01 | 1,62E+00 |
| Övre tjocktarmens vägg  | 8,16E-03 | 9,80E-03 | 1,60E-02 | 2,45E-02 | 4,11E-02 | 8,27E-02 |
| Rektum                  | 6,95E-03 | 8,37E-03 | 1,31E-02 | 1,96E-02 | 3,13E-02 | 5,59E-02 |
| Hjärtats vägg           | 3,93E-02 | 5,05E-02 | 8,46E-02 | 1,39E-01 | 2,59E-01 | 7,14E-01 |
| Njurar                  | 2,91E-01 | 3,78E-01 | 6,57E-01 | 1,10E+00 | 2,08E+00 | 5,86E+00 |
| Lever                   | 3,98E-01 | 5,16E-01 | 8,95E-01 | 1,50E+00 | 2,83E+00 | 7,98E+00 |
| Lungor                  | 9,22E-02 | 1,20E-01 | 2,06E-01 | 3,42E-01 | 6,47E-01 | 1,79E+00 |
| Bukspottkörtel          | 2,83E-02 | 3,51E-02 | 5,85E-02 | 9,56E-02 | 1,79E-01 | 4,60E-01 |
| Prostata                | 3,95E-03 | 5,24E-03 | 9,57E-03 | 1,21E-02 | 2,32E-02 | 4,01E-02 |
| Spottkörtlar            | 6,43E-03 | 7,49E-03 | 9,02E-03 | 1,27E-02 | 1,69E-02 | 3,23E-02 |
| Röd benmärg             | 2,70E-01 | 3,38E-01 | 6,98E-01 | 1,41E+00 | 3,44E+00 | 9,25E+00 |
| Osteogena celler        | 4,28E+00 | 5,35E+00 | 8,72E+00 | 1,36E+01 | 2,92E+01 | 7,83E+01 |
| Mjälte                  | 2,45E-01 | 3,19E-01 | 5,53E-01 | 9,29E-01 | 1,76E+00 | 9,28E-02 |
| Testiklar               | 3,40E-03 | 3,99E-03 | 5,59E-03 | 8,02E-03 | 1,41E-02 | 2,87E-02 |
| Tymus                   | 6,27E-03 | 7,74E-03 | 1,09E-02 | 1,75E-02 | 2,97E-02 | 6,92E-02 |
| Sköldkörtel             | 7,28E-03 | 8,04E-03 | 1,06E-02 | 1,51E-02 | 2,04E-02 | 4,22E-02 |
| Urinblåsans vägg        | 3,64E-03 | 4,78E-03 | 8,85E-03 | 1,10E-02 | 2,11E-02 | 3,57E-02 |
| Total kropp             | 1,21E-01 | 1,53E-01 | 2,64E-01 | 4,20E-01 | 7,35E-01 | 1,84E+00 |
|                         |          |          |          |          |          |          |
| Effektiv dos [mSv/MBq]  | 1,22E-01 | 1,55E-01 | 2,76E-01 | 4,78E-01 | 1,02E+00 | 2,73E+00 |

**Tabell 3: Uppskattade organ normaliserade absorberade doser [mGy/MBq] och normaliserad effektiv dos [mSv/MBq] i kvinnliga modeller beräknade med doskalkylatorn Olinda/EXM 2 på  $^{177}\text{LuCl}_3$**

| Målorgan | Vuxna    | 15-åriga | 10-åriga | 5-åriga  | 1-åriga  | Nyfödd   |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Binjurar | 2,66E-02 | 2,93E-02 | 4,65E-02 | 7,15E-02 | 1,36E-01 | 2,50E-01 |
| Hjärna   | 1,59E-02 | 1,71E-02 | 2,47E-02 | 3,72E-02 | 5,49E-02 | 1,31E-01 |
| Bröst    | 4,10E-03 | 4,31E-03 | -        | -        | -        | -        |

| <b>Målorgan</b>                | <b>Vuxna</b> | <b>15-åriga</b> | <b>10-åriga</b> | <b>5-åriga</b> | <b>1-åriga</b> | <b>Nyfödd</b> |
|--------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|
| <b>Matstrupe</b>               | 1,17E-02     | 1,24E-02        | 1,80E-02        | 2,67E-02       | 4,75E-02       | 1,25E-01      |
| <b>Ögon</b>                    | 1,06E-02     | 1,11E-02        | 1,48E-02        | 2,04E-02       | 2,30E-02       | 4,04E-02      |
| <b>Gallblåsans vägg</b>        | 1,34E-02     | 1,45E-02        | 2,28E-02        | 3,31E-02       | 6,25E-02       | 1,21E-01      |
| <b>Nedre tjocktarmens vägg</b> | 9,92E-03     | 1,07E-02        | 1,71E-02        | 2,58E-02       | 4,27E-02       | 9,56E-02      |
| <b>Tunntarm</b>                | 2,59E-01     | 2,67E-01        | 5,01E-01        | 7,44E-01       | 9,50E-01       | 2,17E+00      |
| <b>Magsäckens vägg</b>         | 9,99E-02     | 1,12E-01        | 1,84E-01        | 3,07E-01       | 5,81E-01       | 1,63E+00      |
| <b>Övre tjocktarmens vägg</b>  | 8,06E-03     | 8,68E-03        | 1,41E-02        | 2,28E-02       | 4,30E-02       | 9,95E-02      |
| <b>Rektum</b>                  | 7,22E-03     | 7,73E-03        | 1,25E-02        | 1,85E-02       | 2,99E-02       | 5,16E-02      |
| <b>Hjärtats vägg</b>           | 4,52E-02     | 5,05E-02        | 8,92E-02        | 1,35E-01       | 2,23E-01       | 6,98E-01      |
| <b>Njurar</b>                  | 3,53E-01     | 3,99E-01        | 6,58E-01        | 1,10E+00       | 2,08E+00       | 5,87E+00      |
| <b>Lever</b>                   | 4,82E-01     | 5,45E-01        | 8,95E-01        | 1,50E+00       | 2,83E+00       | 7,99E+00      |
| <b>Lungor</b>                  | 1,11E-01     | 1,25E-01        | 2,05E-01        | 3,42E-01       | 6,46E-01       | 1,79E+00      |
| <b>Äggstockar</b>              | 7,16E-03     | 7,70E-03        | 1,15E-02        | 1,64E-02       | 2,76E-02       | 5,59E-02      |
| <b>Bukspottkörtel</b>          | 3,55E-02     | 3,95E-02        | 6,28E-02        | 1,04E-01       | 1,87E-01       | 5,10E-01      |
| <b>Spottkörtlar</b>            | 6,51E-03     | 6,66E-03        | 8,99E-03        | 1,26E-02       | 1,67E-02       | 3,23E-02      |
| <b>Röd benmärg</b>             | 3,09E-01     | 3,50E-01        | 6,97E-01        | 1,41E+00       | 3,44E+00       | 9,25E+00      |
| <b>Osteogena celler</b>        | 3,79E+00     | 5,17E+00        | 8,72E+00        | 1,36E+01       | 2,92E+01       | 7,83E+01      |
| <b>Mjälte</b>                  | 2,98E-01     | 3,37E-01        | 5,54E-01        | 9,32E-01       | 1,76E+00       | 4,96E+00      |
| <b>Tymus</b>                   | 7,49E-03     | 7,79E-03        | 1,16E-02        | 1,75E-02       | 2,86E-02       | 7,00E-02      |
| <b>Sköldkörtel</b>             | 7,37E-03     | 7,59E-03        | 1,04E-02        | 1,46E-02       | 1,97E-02       | 3,86E-02      |
| <b>Urinblåsans vägg</b>        | 4,40E-03     | 4,59E-03        | 8,53E-03        | 1,04E-02       | 2,02E-02       | 3,30E-02      |
| <b>Livmoder</b>                | 6,00E-03     | 6,43E-03        | 9,67E-03        | 1,42E-02       | 2,38E-02       | 5,36E-02      |
| <b>Total kropp</b>             | 1,33E-01     | 1,55E-01        | 2,64E-01        | 4,20E-01       | 7,36E-01       | 1,85E+00      |
|                                |              |                 |                 |                |                |               |
| <b>Effektiv dos [mSv/MBq]</b>  | 1,32E-01     | 1,58E-01        | 2,76E-01        | 4,78E-01       | 1,02E+00       | 2,78E+00      |

## 12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

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

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) är en beta(-)/gammastrålare. Aktivitetsmätningar med hjälp av en joniseringskammare är mycket känsliga för geometriska faktorer och bör 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 lösningen ska dras upp via proppen med en endosspruta med lämpligt skydd monterat och en steril engångsnål eller med ett automatiserat appliceringssystem.

Om injektionsflaskan är skadad får läkemedlet inte användas.

Det komplexbildande medlet och andra reagenser ska läggas till i injektionsflaskan med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid. Fritt lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta konjugat för att bilda ett komplex med fritt lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ),

om så förekommer, vilket leder till snabb renal clearance av lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ).

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://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  
LÄKEMEDEL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Seibersdorf Labor GmbH  
Forschungszentrum  
2444 Seibersdorf  
Österrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**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**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutisk prekursor, lösning  
lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid

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

1 ml lösning innehåller 51,8 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid vid referenstidpunkten för aktiviteten (ART).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Saltsyra, utspädd

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Radiofarmaceutisk prekursor, lösning.

1 injektionsflaska

2 injektionsflaskor

3 injektionsflaskor

|                                                |                                                 |                                                 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Vol.: ... ml                                   | Vol.: ... ml                                    | Vol.: ... ml                                    |
| Aktivitet vid KAL: ...<br>GBq/injektionsflaska | Aktivitet vid KAL: ...<br>GBq/ injektionsflaska | Aktivitet vid KAL: ...<br>GBq/ injektionsflaska |

KAL: {DD/MM/ÅÅÅÅ, hh:00 CET}

Specifik aktivitet vid ART: ... GBq/mg

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

**För *in vitro*-radiomärkning.**

**EJ AVSEDD FÖR DIREKT ADMINISTRERING TILL PATIENTER.**

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat. {DD/MM/ÅÅÅÅ, hh:00 CET}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen för att undvika onödig strålningsexponering.

Förvaras i enlighet med gällande lagstiftning om radioaktiva substanser.

**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)**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING**

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT</b> |
|--------------------------------------|

Braille krävs ej.

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD</b> |
|------------------------------------------------------------------|

Ej relevant.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Ej relevant.

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### BLYBEHÅLLARE

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutisk prekursor, lösning  
lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid

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

1 ml lösning innehåller 51,8 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid vid referenstidpunkten för aktiviteten (ART).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Saltsyra, utspädd

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Radiofarmaceutisk prekursor, lösning.

1 injektionsflaska

Vol.: ... ml

Aktivitet vid KAL: ... GBq/injektionsflaska

KAL: {DD/MM/ÅÅÅÅ, hh:00 CET}

Specifik aktivitet vid ART: ... GBq/mg

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

**För *in vitro*-radiomärkning.**

**EJ AVSEDD FÖR DIREKT ADMINISTRERING TILL PATIENTER.**

#### 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



**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat. {DD/MM/ÅÅÅÅ, hh:00 CET}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen för att undvika onödig strålningsexponering.

Förvaras i enlighet med gällande lagstiftning om radioaktiva substanser.

**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)**

Billev Pharma ApS  
2970 Hørsholm  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR****INJEKTIONSFLASKA (5 ml, 10 ml)****1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 51,8 GBq/ml  
lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT****3. UTGÅNGSDATUM**

EXP {DD/MM/ÅÅÅÅ, hh:00 CET}

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

VOLYM: ...ml  
AKTIVITET vid KAL: ...GBq/injektionsflaska  
KAL: {DD/MM/ÅÅÅÅ tt:00 CET}

**6. ÖVRIGT**

Cilatus Manufacturing Services Ltd.  
Seibersdorf Labor GmbH

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev 51,8 GBq/ml radiofarmaceutisk prekursor, lösning** lutetium (<sup>177</sup>Lu)-klorid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får det läkemedel som kombinerats med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev. 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 Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev
3. Hur läkemedlet som radiomärkts med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev är och vad det används för**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev är en typ av produkt som kallas en radiofarmaceutisk prekursor. Det innehåller den aktiva substansen lutetium (<sup>177</sup>Lu)-klorid som avger beta-minus strålning.

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev är inte avsett att användas ensamt. Före användning måste det kombineras med andra läkemedel (så kallade bärarläkemedel) som har utvecklats speciellt för användning med lutetium (<sup>177</sup>Lu)-klorid. Denne process kallas radiomärkning.

Dessa bärarläkemedel kan vara substanser som har utformats för att känna igen en viss typ av cell i kroppen. Bärarläkemedlet ges till patienten i enlighet med anvisningarna i läkemedlets produktinformation. Den tar därefter strålningen dit den behövs i kroppen, för att behandla sjukdomar eller för att få bilder på en skärm som används för att diagnostisera sjukdom.

Användningen av ett läkemedel som radiomärkts med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev medför exponering för radioaktivitet. Din läkare och specialistläkaren i nukleärmedicin har bedömt att den kliniska nyttan som du kommer att få av att använda Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev är större än den strålningsrelaterade risken.

Se bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev**

##### **Använd inte Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev**

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

Se bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas med Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev för mer information.

##### **Varningar och försiktighet**

Lutetium (<sup>177</sup>Lu) chloride Billev ska inte ges direkt till patienter.

Var särskilt försiktig med läkemedlet som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev:

- om du har nedsatt njurfunktion eller benmärgssjukdom.

Behandling med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kan medföra följande biverkningar:

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskat antal blodplättar (trombocytopeni), vilka är viktiga för att stoppa blödningar
- minskat antal vita blodkroppar (leukopeni, lymfocytopeni 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 ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 andfåddhet, får blåmärken, näsblod, blödningar i tandköttet eller om du får feber.

När detta läkemedel används för att radioaktivt märka bärarläkemedel som kallas somatostatinanaloger som används för att behandla cancer som kallas neuroendokrina tumörer, utsöndras radioaktivt märkta bärarläkemedel 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 Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kan påverka hur din lever fungerar. Din läkare kommer att ta ett blodprov för att kontrollera din leverfunktion under behandlingen.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-märkta läkemedel kan ges direkt i en ven genom via en kanyl. Det har förekommit rapporter om läckage av vätska till omgivande vävnad (extravasering). Tala om för läkaren om du får svullnad eller smärta i armen.

Efter att neuroendokrina tumörer har behandlats med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) 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 eller diarré efter behandlingen.

Behandling med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kan orsaka tumörlyssyndrom, ett tillstånd som härrör från 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 andfåddhet.

Se bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev för fler varningar och försiktighetsmått.

### **Barn och ungdomar**

Tala med specialistläkaren i nukleärmedicin om du är under 18 år.

Användning av Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev hos barn och ungdomar under 18 år beror på vilket läkemedel som ska radioaktivt märkas med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev. Se bipacksedeln för det läkemedlet.

### **Andra läkemedel och läkemedel som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev**

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

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

### **Graviditet och amning**

Du måste informera specialistläkaren i nukleärmedicin före administreringen av läkemedel som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 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 specialistläkare i nukleärmedicin som kommer att övervaka behandlingen.

#### *Om du är gravid*

Läkemedel som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev får inte tillföras om du är gravid.

#### *Om du ammar*

Du kommer att bli ombedd att avbryta amningen.

Fråga din specialistläkare i nukleärmedicin när du kan börja amma igen.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Din förmåga att framföra fordon och använda maskiner kan påverkas av läkemedlet som används i kombination med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev. Läs nog igenom bipacksedeln för detta läkemedel.

### **3. Hur läkemedlet som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev används**

Det finns strikt lagstiftning för användning, hantering och bortskaffande av radioaktiva läkemedel. Läkemedel som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev kommer bara att användas inom särskilda, kontrollerade områden. Läkemedlet kommer endast att hanteras och ges till dig av personer som är utbildade i och kvalificerade för att använda den på ett säkert sätt. Dessa personer kommer att vara särskilt nogga med att använda läkemedlet säkert och kommer att berätta för dig vad de gör.

Specialistläkaren i nukleärmedicin som övervakar behandlingen kommer att bestämma hur mycket läkemedel som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev som ska användas i ditt fall. Det kommer att vara den minsta nödvändiga mängden för att uppnå det avsedda resultatet, och beror på det läkemedel du tar tillsammans med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev och vad det används för.

### **Administrering av läkemedlet som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev och utförandet av radiomärkningen**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev får endast användas i kombination med ett annat läkemedel (ett bärarläkemedel) som särskilt tagits fram och godkänts för att kombineras med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid. Administreringen är beroende av typen av bärarläkemedel. Läs bipacksedeln för det läkemedlet.

### **Behandlingens längd**

Din specialistläkare i nukleärmedicin kommer att informera dig om hur lång tid behandlingen normalt tar.

### **Vad som händer efter att läkemedlet som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev tillförts**

Specialistläkaren i nukleärmedicin kommer att berätta om du behöver vidta några särskilda försiktighetsåtgärder efter att du fått läkemedlet som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev. Kontakta din nukleärmedicinläkare om du har frågor.

### **Om du har fått för stor mängd av läkemedel som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev**

Eftersom läkemedlet som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev hanteras av en specialistläkare i nukleärmedicin under strikt kontrollerade betingelser är risken för överdosering mycket liten. Men om en överdosering skulle inträffa kommer du att få lämplig behandling vid behov.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, kontakta läkaren som övervakar behandlingen.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel, som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev, orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Muntorrhet, som har varit övergående, har rapporterats hos patienter med prostatacancer som får behandling med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ).

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

- Minskat antal blodkroppar (blodplättar, röda eller vita blodkroppar)
- Illamående
- Kräkningar

Biverkningar som rapporterats hos patienter behandlade för neuroendokrina tumörer:

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

- Lindrigt tillfälligt håravfall

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

- Benmärgscancer (myelodysplastiskt syndrom)
- Ett minskat antal vita blodkroppar (neutropeni)

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

- Benmärgscancer (akut myeloid leukemi)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Karcinoid kris (frisättning av hormoner från tumörcellerna)
- Tumörlyssyndrom (hastig nedbrytning av tumörceller)
- Ett minskat antal röda blodkroppar, blodplättar och vita blodkroppar (pancytopeni)
- Muntorrhet

Benmärgscancer (myelodysplastiskt syndrom och akut myeloid leukemi) har rapporterats hos patienter flera år efter behandling med bärarläkemedel radioaktivt märkta med lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) mot neuroendokrina tumörer.

Efter att läkemedlet som radiomärkts med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev har givits avger det vissa mängder joniserande strålning (radioaktivitet) vilket innebär att det finns en risk för cancer och utveckling av ärftliga defekter. Strålningsrisken väger dock mindre än den potentiella nyttan med att få det radiomärkta läkemedlet.

Mer information finns i bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

#### 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 Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ska förvaras

Du kommer inte att behöva förvara detta läkemedel. Läkemedlet förvaras under överinseende av specialisten i lämpliga lokaler. Förvaring av radioaktiva läkemedel följer nationella bestämmelser för radioaktivt material.

Följande uppgifter är endast avsedda för specialistpersonal:

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev får inte användas efter utgångsdatum och -tid som anges på etiketten efter Utg.dat.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev ska förvaras i ursprungsförpackningen som skyddar mot strålning. Inga särskilda temperaturanvisningar.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid.  
En ml lösning innehåller 51,8 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-klorid vid referenstidpunkten för aktiviteten (ART), motsvarande maximal 12,6 mikrogram lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) (i form av klorid).  
(GBq: Gigabecquerel är enheten för mätning av radioaktivitet.)
- Övrigt innehållsämne är saltsyra, utspädd.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev är en radiofarmaceutisk prekursor, lösning. Läkemedlet saluförs som en klar och färglös lösning i en klar typ I-glas injektionsflaska på 5 ml eller 10 ml med konisk respektive slät botten, med en Teflon belagd gummipropp av klorbutyl, tillsluten med en aluminiumlock.

Injektionsflaskorna som har placerats i en behållare av bly som skydd och förpackats i en polystyrenlåda och en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

5 ml injektionsflaska: 1, 2 eller 3 injektionsflaskor

10 ml injektionsflaska: 1, 2 eller 3 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Volymen i en injektionsflaska varierar mellan 1 och 8 ml lösning (vilket motsvarar mellan 5,2 och 414,4 GBq vid referenstidpunkten för aktiviteten). Volymen är beroende av den mängd läkemedel som kombineras med Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev som nukleärmedicinläkaren behöver för administrering.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Billev Pharma ApS  
Slotsmarken 10  
2970 Hørsholm  
Danmark

### **Tillverkare**

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

Seibersdorf Labor GmbH  
Forschungszentrum  
2444 Seibersdorf  
Österrike

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

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

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den fullständiga produktresumén för Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) chloride Billev 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.