**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 40 GBq lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (engl. *activity reference time*, ART) što odgovara maksimalnoj vrijednosti od 10 mikrograma lutecija[$^{177}$Lu] (u obliku lutecijeva klorida).

ART je postavljen na zakazani dan radioaktivnog označavanja koji je naveo klijent i može biti do 10 dana od dana proizvodnje.

Jedna bočica od 3 ml sadrži aktivnost u rasponu od 4 do 120 GBq pri ART-u. Volumen je u rasponu od 0,1 do 3 ml.

Jedna bočica od 10 ml sadrži aktivnost u rasponu od 12 do 200 GBq pri ART-u. Volumen je u rasponu od 0,3 do 5 ml.

Specifična aktivnost otopine radiofarmaceutskog prekursora pri ART-u veća je od 3000 GBq/mg.

Radionuklid lutecij[$^{177}$Lu] kojem nije dodan nosač (engl. *non carrier added*, n.c.a.) dobiva se neutronskim ozračivanjem visoko obogaćenog (≥ 99 %) iterbija[$^{176}$Yb] kojim dolazi do sljedeće nuklearne reakcije:

$^{176}Yb(n, \gamma)\ ^{177}Yb \rightarrow\ ^{177}Lu$

Lutecij[$^{177}$Lu] se potom kromatografskim procesom kemijski odvaja od ozračenog ciljnog materijala.

Vrijeme poluraspada lutecija[$^{177}$Lu] je 6,647 dana. Lutecij[$^{177}$Lu] se emisijom beta zračenja raspada do stabilnog hafnija[$^{177}$Hf]. Pritom se, osim beta ($\beta^-$) čestica srednje energije, emitiraju i gama-fotoni niske energije vidljivi na snimci. Glavne emisije zračenja lutecija[$^{177}$Lu] prikazane su u tablici 1.

**Tablica 1: Osnovni podaci o emisijama zračenja lutecija[$^{177}$Lu]**

| Zračenje | Energija (keV)* | Zastupljenost (%) |
|---|---|---|
| Beta ($\beta^-$) | 47,23 | 11,66 |
| Beta ($\beta^-$) | 111,20 | 8,89 |
| Beta ($\beta^-$) | 148,84 | 79,44 |
| Gama | 112,95 | 6,23 |
| Gama | 208,37 | 10,41 |

*za beta čestice navedene su srednje vrijednosti energija

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.

Bistra bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Theralugand je radiofarmaceutski prekursor i nije namijenjen za izravnu primjenu bolesnicima. Smije se koristiti samo za radioaktivno označavanje molekula nosača koje su posebno razvijene i odobrene za radioaktivno označavanje lutecijevim[$^{177}$Lu] kloridom.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Theralugand smiju koristiti samo specijalisti s iskustvom u radioaktivnom označavanju *in vitro*.

Doziranje

Količina Theraluganda potrebna za radioaktivno označavanje i količina lijeka označenog lutecijem[$^{177}$Lu] koja se naknadno primjenjuje ovisi o lijeku koji se radioaktivno označava i o njegovoj namjeni. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka / uputu o lijeku za konkretni lijek koji se radioaktivno označava.

*Pedijatrijska populacija*
Više informacija o pedijatrijskoj primjeni lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] potražite u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

Način primjene

Theralugand je namijenjen za *in vitro* radioaktivno označavanje lijekova koji se naknadno primjenjuju odobrenim putem.

Theralugand se ne smije primijeniti izravno bolesniku.

Za upute o pripremi otopine radiofarmaceutskog prekursora prije primjene vidjeti dio 12.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Ustanovljena trudnoća, sumnja u trudnoću ili u slučaju kada se trudnoća ne može isključiti (vidjeti dio 4.6).

Više informacija o kontraindikacijama određenih lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem Theralugandom potražite u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena omjera koristi i rizika kod pojedinog bolesnika

Za svakog bolesnika izloženost zračenju mora biti opravdana očekivanom koristi. Primijenjena aktivnost u svakom slučaju mora biti na razini toliko niskoj koliko je to razumno moguće postići kako bi se postigao potrebni terapijski učinak.

Theralugand se ne smije primijeniti izravno bolesniku nego se mora upotrijebiti za radioaktivno označavanje molekula nosača kao što su monoklonska protutijela, peptidi, vitamini ili drugi supstrati.

Oštećenje funkcije bubrega i hematološki poremećaji

U takvih je bolesnika potrebno pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika zbog mogućnosti povećane izloženosti zračenju. Preporučuje se da se provedu pojedinačne dozimetrijske procjene zračenja određenih organa koji možda nisu ciljni organ terapije.

*Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija*
Mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) uočeni su nakon peptidne radionuklidne terapije temeljene na luteciju[$^{177}$Lu] (engl. *lutetium-based peptide receptor radionuclide therapy*) kod liječenja neuroendokrinih tumora (vidjeti dio 4.8). To je potrebno uzeti u obzir pri razmatranju omjera koristi i rizika, naročito u bolesnika s mogućim faktorima rizika poput prethodne izloženosti kemoterapijskim tvarima (poput alkilirajućih tvari).

*Mijelosupresija*
Tijekom radioligandne terapije lutecijem[$^{177}$Lu] može se pojaviti anemija, trombocitopenija, leukopenija, limfopenija te manje često neutropenija. Događaji su većinom blagi i prolazni, ali u nekim slučajevima bolesnicima je bila potrebna transfuzija krvi i trombocita. U nekih bolesnika može biti zahvaćeno više od jedne stanične linije te je zabilježena pancitopenija zbog koje je bio potreban prekid liječenja. Krvnu sliku potrebno je provjeriti na početku liječenja i pratiti redovito tijekom liječenja, sukladno kliničkim smjernicama.

*Zračenje bubrega*
Radioaktivno označeni analozi somatostatina izlučuju se bubrezima. Nakon peptidne radionuklidne terapije s drugim radioizotopima kod liječenja neuroendokrinih tumora prijavljena je radijacijska nefropatija. Funkciju bubrega, uključujući brzinu glomerulne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR), potrebno je provjeriti na početku i tijekom liječenja te razmotriti zaštitu bubrega, sukladno kliničkim smjernicama za radioaktivno označene lijekove.

Hepatotoksičnost

Nakon stavljanja lijeka u promet i u literaturi zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti u bolesnika s metastazama u jetri liječenima peptidnom radionuklidnom terapijom temeljenom na luteciju[$^{177}$Lu] zbog neuroendokrinih tumora. Tijekom liječenja treba redovito pratiti funkciju jetre. U bolesnika u kojih nastane hepatotoksičnost možda će trebati sniziti dozu.

Sindrom oslobađanja hormona

Zabilježeni su slučajevi karcinoidne krize i drugih sindroma povezanih s oslobađanjem hormona iz funkcionalnih neuroendokrinih tumora nakon peptidne radionuklidne terapije temeljene na luteciju[$^{177}$Lu], što je možda povezano sa zračenjem tumorskih stanica. Zabilježeni simptomi uključuju navale crvenila i proljev povezan s hipotenzijom. U nekim slučajevima treba razmotriti jednodnevnu hospitalizaciju i promatranje bolesnika (npr. bolesnika sa slabom farmakološkom kontrolom simptoma). U slučaju hormonske krize, liječenje može uključiti: intravensku primjenu visokih doza analoga somatostatina, intravenske tekućine, kortikosteroide i korekciju poremećaja elektrolita u bolesnika s proljevom i/ili povraćanjem.

Sindrom lize tumora

Nakon radioligandne terapije lutecijem[$^{177}$Lu] prijavljen je sindrom lize tumora. Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom u anamnezi i velikim tumorskim opterećenjem mogu imati veći rizik i potrebno ih je liječiti uz pojačan oprez. Na početku i tijekom liječenja potrebno je procijeniti funkciju bubrega i ravnotežu elektrolita.

Ekstravazacija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi ekstravazacije liganada obilježenih lutecijem[$^{177}$Lu]. U slučaju ekstravazacije potrebno je odmah prekinuti infuziju lijeka označenog lutecijem[$^{177}$Lu] i smjesta obavijestiti liječnika iz područja nuklearne medicine i ljekarnika. Zbrinjavanje treba biti sukladno važećim protokolima.

Zaštita od zračenja

Aproksimacija točkastog izvora pokazuje da 20 sati nakon primjene doze od 7,4 GBq lijeka označenog lutecijem[$^{177}$Lu] (preostala radioaktivnost je 1,5 GBq) prosječna stopa doze zračenja u osobe koja je udaljena jedan metar od centra bolesnikova tijela s abdominalnim polumjerom od 15 cm iznosi 3,5 µSv/h. Povećanje udaljenosti od bolesnika na dva metra smanjuje stopu doze zračenja za faktor 4 na 0,9 µSv/h. U bolesnika s abdominalnim polumjerom od 25 cm ista doza rezultira stopom doze zračenja od 2,6 µSv/h na udaljenosti od jednog metra. Opće prihvaćeni granični prag za otpuštanje liječenog bolesnika iz bolnice jest 20 µSv/h. U većini zemalja, granična vrijednost izloženosti za bolničko osoblje jednaka je onoj koja je utvrđena za opću javnost, a koja iznosi 1 mSv/godišnje. Ako se pretpostavi da je prosječna stopa doze zračenja 3,5 µSv/h, to bolničkom osoblju omogućuje da radi otprilike 300 sati godišnje u neposrednoj blizini bolesnika liječenih lijekom označenim lutecijem[$^{177}$Lu] bez nošenja opreme za zaštitu od zračenja. Naravno, od osoblja koje radi u području nuklearne medicine očekuje se da nosi standardnu opremu za zaštitu od zračenja.
Sve druge osobe koje se nalaze u neposrednoj blizini liječenog bolesnika potrebno je obavijestiti o mogućim načinima smanjenja vlastite izloženosti zračenju koje emitira bolesnik.

Posebna upozorenja

Više informacija o posebnim upozorenjima i mjerama opreza pri uporabi lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] potražite i u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

Dodatne mjere opreza u pogledu rodbine, njegovatelja i bolničkog osoblja navedene su u dijelu 6.6.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida s drugim lijekovima.

Informacije o interakcijama povezanima s primjenom lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] potražite u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku onog lijeka koji se radioaktivno označava.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ako se radiofarmaceutici namjeravaju primijeniti u žene reproduktivne dobi, važno je utvrditi je li ona trudna. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica treba pretpostaviti da je trudna dok se ne utvrdi suprotno. Ako se sumnja na moguću trudnoću (ako je ženi izostala mjesečnica, ako su joj mjesečnice neredovite itd.), bolesnici treba ponuditi druge metode u kojima se ne primjenjuje ionizirajuće zračenje (ako je takva metoda dostupna). Prije korištenja lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] potrebno je isključiti trudnoću pomoću prikladnog/validiranog testa.

Trudnoća

Primjena lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] kontraindicirana je u slučaju ustanovljene trudnoće, sumnje na trudnoću ili u slučaju kada se trudnoća ne može isključiti zbog rizika od ionizirajućeg zračenja fetusa (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Prije primjene radiofarmaceutika majci koja doji, potrebno je razmotriti može li se primjena radionuklida odgoditi sve dok majka ne prestane dojiti te odrediti koji je radiofarmaceutik najprikladniji s obzirom na izlučivanje aktivnosti u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje se mora prekinuti, a izdojeno mlijeko baciti.

Plodnost

Učinci lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida na mušku i žensku plodnost nisu ispitani na životinjama. Mogla se dokazati mala izloženost muških i ženskih spolnih organa. Ne može se isključiti da lijekovi označeni lutecijem[$^{177}$Lu] uzrokuju reproduktivnu toksičnost, uključujući oštećenje spermatogeneze u testisima ili genetska oštećenja u testisima ili jajnicima.

Dodatne informacije u pogledu plodnosti, kao i primjene lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] u žena u reproduktivnoj dobi, tijekom trudnoće i dojenja, bit će navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Informacije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nakon liječenja lijekovima koji su označeni lutecijem[$^{177}$Lu] navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Moguće nuspojave nakon primjene lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem Theralugandom ovise o konkretnom lijeku koji se koristi. Takve su informacije navedene u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku onog lijeka koji se radioaktivno označava.

Izloženost ionizirajućem zračenju povezana je s indukcijom raka i mogućnošću razvoja nasljednih mana. Doza zračenja do koje dolazi zbog terapijske izloženosti može rezultirati većom incidencijom raka i mutacija. U svim je slučajevima neophodno osigurati da su rizici od zračenja manji od same bolesti koja se liječi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su razvrstane u skupine prema učestalosti sukladno MedDRA-inoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2: Popis nuspojava**

| MedDRA klasifikacija organskih sustava | Učestalost | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Vrlo često** | **Često** | **Manje često** | **Nepoznato** |
| **Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)** | | Refraktorna citopenija s višelinijskom displazijom (mijelodisplastični sindrom) (vidjeti dio 4.4) | Akutna mijeloična leukemija (vidjeti dio 4.4) | |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** | Anemija<br>Trombocitopenija<br>Leukopenija<br>Limfopenija | Neutropenija | | Pancitopenija |
| **Endokrini poremećaji** | | | | Karcinoidna kriza |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | | | | Sindrom lize tumora |
| **Poremećaji probavnog sustava** | Mučnina<br>Povraćanje | | | Suha usta |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | Alopecija | | | |

Opis odabranih nuspojava

*Suha usta*
U bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su primali lijekove označene lutecijem[$^{177}$Lu] usmjerene na PSMA zabilježena je prolazna suhoća usta.

*Alopecija*
U bolesnika koji su primali peptidnu radionuklidnu terapiju temeljenu na luteciju[$^{177}$Lu] za liječenje neuroendokrinih tumora zabilježena je alopecija, opisana kao blaga i privremena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

Prisutnost slobodnog lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida u tijelu nakon nehotične primjene Theraluganda dovest će do povećane toksičnosti za koštanu srž i oštećenja krvotvornih matičnih stanica.
Stoga je u slučaju nehotične primjene Theraluganda nužno smanjiti radiološku toksičnost za bolesnika trenutačnom (tj. u roku od sat vremena) primjenom pripravaka koji sadrže kelatore kao što su Ca-DTPA ili Ca-EDTA kako bi se povećala eliminacija radionuklida iz tijela.

U zdravstvenim ustanovama koje upotrebljavaju Theralugand za označavanje molekula nosača u terapijske svrhe moraju biti dostupni sljedeći pripravci:
- Ca-DTPA (trinatrijev kalcijev dietilentriaminpentaacetat) ili
- Ca-EDTA (kalcijev dinatrijev etilendiamintetraacetat)

Ta sredstva za kelaciju pomažu u eliminaciji radiotoksičnosti lutecija[$^{177}$Lu] razmjenom između kalcijeva iona u kompleksu i lutecijeva[$^{177}$Lu] iona. Zbog sposobnosti kelirajućih liganada (DTPA, EDTA) da tvore komplekse topljive u vodi, ti se kompleksi i vezani lutecij[$^{177}$Lu] brzo eliminiraju putem bubrega.

Jedan gram sredstava za kelaciju potrebno je primijeniti sporom intravenskom injekcijom tijekom 3 – 4 minute ili infuzijom (1 g u 100 do 250 ml otopine glukoze ili otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju).

Djelotvornost kelacije najveća je pri trenutačnoj primjeni ili u roku od jednog sata od izloženosti kada radionuklid cirkulira ili je dostupan u tekućinama tkiva i plazmi. Međutim, interval > 1 sata nakon izloženosti ne isključuje primjenu i učinkovito djelovanje kelatora sa smanjenom učinkovitošću. Intravenska primjena ne smije trajati više od 2 sata.

U svakom je slučaju potrebno pratiti krvne parametre bolesnika te odmah poduzeti odgovarajuće mjere u slučaju dokazane radiotoksičnosti.

Toksičnost slobodnog lutecija[$^{177}$Lu] uslijed *in vivo* oslobađanja iz označene biomolekule u tijelu tijekom terapije može se smanjiti naknadnom primjenom sredstava za kelaciju.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: terapijski radiofarmaceutici, drugi terapijski radiofarmaceutici, ATK oznaka: V10X

Farmakodinamička svojstva lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem lutecijevim[$^{177}$Lu] kloridom prije primjene ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka / uputu o lijeku za konkretni lijek koji se radioaktivno označava.

Lutecij[$^{177}$Lu] emitira beta ($\beta^-$)-čestice umjerene maksimalne energije (0,498 MeV) s maksimalnom penetracijom u tkivo od otprilike 2 mm. Lutecij[$^{177}$Lu] također emitira gama-zrake niske energije što omogućuje scintigrafijska, biodistribucijska i dozimetrijska ispitivanja s istim lijekovima označenim lutecijem[$^{177}$Lu].

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Theraluganda u svim podskupinama pedijatrijske populacije na osnovi činjenice da dotični lijek ne predstavlja znatnu terapijsku korist u odnosu na postojeće terapije za pedijatrijske bolesnike. Međutim, to se izuzeće ne odnosi na terapijske uporabe lijeka u slučaju kada su one povezane s molekulom nosača (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem lutecijevim[$^{177}$Lu] kloridom prije primjene ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava.

Distribucija nakon nehotične intravenske primjene lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida

Brza apsorpcija opažena je nakon intravenske primjene 30 MBq lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida štakorima, a vršna koncentracija lutecija[$^{177}$Lu] u krvnoj plazmi postignuta je unutar 12 minuta od primjene injekcije. Uglavnom, najveća akumulacija lutecija[$^{177}$Lu] otkrivena je u slezeni, jetri i kostima. Konkretno, jedan sat poslije injekcije, lutecij[$^{177}$Lu] se pretežno akumulirao u slezeni i jetri te je akumulacija u tim organima postigla najviše vrijednosti 2. dana u mužjaka i 7. dana u ženki štakora. Izrazita akumulacija u kostima nastala je 12 sati poslije injekcije i nakon toga se povećavala različitom brzinom do 35. dana, očigledno djelomično usporavana radioaktivnim raspadom. Distribucija lutecija[$^{177}$Lu] u reproduktivne organe bila je prilično niska u svim analiziranim vremenskim točkama nakon injekcije.

Lutecij[$^{177}$Lu] se uglavnom izlučivao urinom, a opaženo je i nešto izlučivanja stolicom.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka svojstva lijekova označenih lutecijem[$^{177}$Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem lutecijevim[$^{177}$Lu] kloridom prije primjene ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava.

Toksičnost neradioaktivnog lutecijeva klorida ispitana je u različitih vrsta sisavaca te različitim putovima primjene. Utvrđeno je da intraperitonealni $LD_{50}$ u miševa iznosi otprilike 315 mg/kg. U mačaka nisu uočeni nikakvi farmakološki učinci na respiratorne i kardiovaskularne funkcije do kumulativne intravenske doze od 10 mg/kg. Visoka doza od 10 GBq lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida sadrži 2,4 µg lutecija, što odgovara ljudskoj dozi od 0,034 µg/kg. Ta je doza otprilike 7 redova veličine manja od intraperitonealnog $LD_{50}$ u miševa i više od 5 redova veličine manja od NOEL-a zabilježenog u mačaka. Stoga se toksičnost lijekova označenih lutecijem s pomoću Theraluganda, s obzirom na lutecijev metalni ion, može isključiti.

# 6. FARMACEUTSKI PODACI

## 6.1 Popis pomoćnih tvari

Razrijeđena kloridna kiselina

## 6.2 Inkompatibilnosti

Radioaktivno označavanje lijekova, kao što monoklonska protutijela, peptidi, vitamini ili drugi supstrati, lutecijevim[$^{177}$Lu] kloridom vrlo je osjetljivo na prisutnost onečišćenja u obliku metala u tragovima.

Važno je da se sav stakleni pribor, igle za štrcaljke itd. koji se upotrebljava za pripremu lijeka označenog lutecijem[$^{177}$Lu] temeljito očisti kako bi se osiguralo da nema onečišćenja u obliku metala u tragovima. Kako bi se razina onečišćenja u obliku metala u tragovima smanjila na najmanju moguću mjeru, smiju se upotrebljavati samo igle za štrcaljke (primjerice nemetalne) koje su dokazano otporne na razrijeđenu kiselinu.
Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ova otopina radiofarmaceutskog prekursora ne smije se miješati s drugim lijekovima osim onih koji se radioaktivno označavaju.

## 6.3 Rok valjanosti

Najviše 10 dana od datuma proizvodnje.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja

S mikrobiološkog stanovišta, otopinu radiofarmaceutskog prekursora je potrebno odmah upotrijebiti, osim u slučaju kada način izvlačenja iz bočice ili bilo kakvog unosa u bočicu isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije.
Ako se lijek ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u izvornom pakiranju kako bi se izbjegla nepotrebna izloženost zračenju.

Čuvanje otopine radiofarmaceutskog prekursora mora biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Otopina radiofarmaceutskog prekursora ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna bočica (staklo tipa I) od 3 ml s dnom u obliku slova V ili bezbojna bočica (staklo tipa I) od 10 ml s ravnim dnom, zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zatvaračem.

Bočice se nalaze u olovnom spremniku s umetnutom akrilnom posudom koji pruža zaštitni oklop i zapakirane su u metalnu limenku i vanjsku kutiju.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Theralugand nije namijenjen za izravnu primjenu u bolesnika.

Opće upozorenje

Radiofarmaceutike smiju zaprimati, upotrebljavati i primjenjivati samo ovlaštene osobe u za to određenim kliničkim uvjetima. Prijem, skladištenje, uporaba, prijenos i odlaganje moraju se obavljati sukladno propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnih službenih organizacija.

Radiofarmaceutici moraju biti pripremljeni na način koji zadovoljava i uvjete u pogledu sigurnosti od zračenja i zahtjeve u pogledu farmaceutske kvalitete. Potrebno je poduzeti aseptičke mjere predostrožnosti.

Upute za neposrednu pripremu otopine radiofarmaceutskog prekursora prije primjene potražite u dijelu 12.

Ako se u bilo kojem trenutku pripreme ove otopine radiofarmaceutskog prekursora naruši cjelovitost ovog spremnika, on se ne smije upotrijebiti.

Postupci primjene moraju se izvoditi na način da se rizik od kontaminacije rukovatelja otopinom radiofarmaceutskog prekursora i ozračivanja svede na najmanju moguću mjeru. Obvezna je odgovarajuća zaštita.

Stope površinske doze i akumulirana doza ovise o brojnim čimbenicima. Mjerenja na lokaciji i tijekom rada od ključne su važnosti i moraju se provoditi u svrhu preciznijeg i upućenijeg određivanja ukupne doze zračenja osoblja. Zdravstvenom se osoblju savjetuje da ograniči vrijeme bliskog kontakta s bolesnicima kojima su ubrizgani radiofarmaceutici označeni lutecijem[$^{177}$Lu]. Preporučuje se uporaba televizijskih sustava za praćenje bolesnika. Zbog dugog vremena poluraspada lutecija[$^{177}$Lu] osobito se preporučuje izbjegavanje unutarnje kontaminacije. Iz tog je razloga obvezna uporaba visokokvalitetnih zaštitnih rukavica (od lateksa/nitrila) u svakom izravnom dodiru s

radiofarmaceutikom (bočicom/štrcaljkom) i bolesnikom. Ne postoje preporuke o tome kako smanjiti na najmanju moguću mjeru izloženost zračenju kod ponavljanog izlaganja, osim strogog pridržavanja prethodno navedenih preporuka.

Primjena radiofarmaceutika predstavlja rizike za ostale osobe od vanjskog zračenja ili kontaminacije prolijevanjem urina, povraćanjem itd. Stoga je nužno poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Neiskorištenu otopinu radiofarmaceutskog prekursora ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bočica od 3 ml: EU/1/24/1852/001
Bočica od 10 ml: EU/1/24/1852/002

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. studeni 2024.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

## 11. DOZIMETRIJA

Doza zračenja koju primaju razni organi nakon intravenske primjene radiofarmaka označenog lutecijem[$^{177}$Lu] ovisi o konkretnoj molekuli koja se radiaktivno označava.

Informacije o radijacijskoj dozimetriji svakog pojedinog lijeka označenog lutecijem[$^{177}$Lu] nakon primjene radioaktivno označenog pripravka dostupne su u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku za konkretni lijek koji se radioaktivno označava.

U nastavku su prikazane dozimetrijske tablice radi procjenjivanja doprinosa nekonjugiranog lutecija[$^{177}$Lu] dozi zračenja nakon primjene lijeka označenog lutecijem[$^{177}$Lu] ili nakon slučajnog intravenskog ubrizgavanja Theraluganda.

Dozimetrijske procjene ekstrapolirane su iz ispitivanja distribucije u štakora. U ispitivanju se primijenila jedna doza Theraluganda od 30 MBq. Mjerenja su provedena 5 minuta, 1 sat, 12 sati, 2 dana, 7 dana i 35 dana nakon injekcije. U daljnjem tekstu navedene doze zračenja koje su apsorbirali organi (mGy/MBq) modela muške i ženske osobe u odrasloj dobi, u dobi od 15 godina, 10 godina, 5 godina, 1 godinu i novorođenačkoj dobi izvedene su iz podataka o distribuciji u štakora upotrebom softvera IDAC-Dose 2.1 v1.01 (za odrasle) i OLINDA/EXM v1.0 (za djecu i adolescente). Spolno specifični koeficijenti efektivne doze (mSv/MBq) izračunani su prema ICRP 60, preporuci Međunarodne komisije za zaštitu od zračenja (engl. *International Commission on Radiological Protection*). Koeficijent efektivne doze uprosječen za spol u odrasle osobe za nehotično ubrizgan lutecijev[$^{177}$Lu] klorid, izračunan prema preporukama ICRP 103, iznosi 0,19 mSv/MBq.

Na temelju podataka prikupljenih u štakora, u slučaju nehotične izravne injekcije lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida, organi koji bi apsorbirali najviše doze bili bi jetra, slezena, kost i bubrezi.

**Tablica 3: Procijenjene doze zračenja koje apsorbiraju organi i efektivne doze nakon nehotične intravenske primjene lutecijeva klorida [$^{177}LuCl_3$] u žena na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima na štakorima (n = 18)**

| Apsorbirana doza po jedinici primijenjene radioaktivnosti (mGy/MBq) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Organ** | **Odrasla osoba[1] (60 kg)** | **15-godišnjak[2] (50 kg)** | **10-godišnjak[2] (30 kg)** | **5-godišnjak[2] (17 kg)** | **1-godišnjak[2] (10 kg)** | **Novorođenče[2] (5 kg)** |
| **Adipozno/rezidualno tkivo** | 0,029 | 0,274 | 0,464 | 0,771 | 1,55 | 4,14 |
| **Nadbubrežne žlijezde** | 0,199 | 0,184 | 0,266 | 0,365 | 0,565 | 0,549 |
| **Koštana srž (crvena)** | 0,479 | 0,229 | 0,394 | 0,799 | 1,97 | 6,73 |
| **Unutrašnja površina kosti (endost)** | 0,264 | ND | ND | ND | ND | ND |
| **Mozak** | 0,034 | 0,020 | 0,024 | 0,034 | 0,045 | 0,098 |
| **Stijenka debelog crijeva** | 0,043 | 0,062 | 0,110 | 0,185 | 0,359 | 0,865 |
| **Srčana stijenka** | 0,064 | 0,043 | 0,066 | 0,102 | 0,187 | 0,408 |
| **Bubrezi** | 0,276 | 0,356 | 0,511 | 0,76 | 1,39 | 3,72 |
| **Jetra** | 2,28 | 2,93 | 4,6 | 6,95 | 13,8 | 33,2 |
| **Pluća** | 0,112 | 0,177 | 0,253 | 0,392 | 0,782 | 2,14 |
| **Mišići** | 0,036 | 0,029 | 0,051 | 0,131 | 0,255 | 0,386 |
| **Osteogene stanice** | 6,66[2] | 6,53 | 10,7 | 18,1 | 43,6 | 142,0 |
| **Jajnici** | 0,094 | 0,102 | 0,316 | 0,566 | 1,35 | 2,94 |
| **Gušterača** | 0,071 | 0,076 | 0,136 | 0,189 | 0,372 | 1,08 |
| **Slinovnice** | 0,068 | ND | ND | ND | ND | ND |
| **Koža** | 0,032 | 0,018 | 0,028 | 0,045 | 0,089 | 0,214 |
| **Stijenka tankog crijeva** | 0,064 | 0,075 | 0,132 | 0,220 | 0,43 | 1,08 |
| **Slezena** | 2,61 | 3,98 | 6,31 | 10,1 | 19,1 | 53,2 |
| **Stijenka želuca** | 0,115 | 0,058 | 0,091 | 0,152 | 0,3 | 0,851 |
| **Timus** | 0,048 | 0,026 | 0,03 | 0,039 | 0,061 | 0,132 |
| **Štitnjača** | 0,118 | 0,166 | 0,257 | 0,579 | 1,110 | 1,560 |
| **Stijenka mokraćnog mjehura** | 0,047 | 0,02 | 0,034 | 0,055 | 0,109 | 0,256 |
| **Tijelo/vrat maternice** | 0,048 | 0,046 | 0,668 | 1,03 | 1,920 | 0,822 |
| **Efektivna doza ICRP 60[3] (mSv/MBq)** | 0,304 | 0,325 | 0,55 | 0,91 | 1,97 | 5,27 |
| **Efektivna doza ICRP 103[4] (mSv/MBq)** | 0,19 | ND | ND | ND | ND | ND |

ND = nije određeno jer organ/tkivo/podaci nisu dostupni u softveru OLINDA/EXM v1.0.
[1] izračuni provedeni u softveru IDAC-Dose 2.1 v1.01.
[2] izračuni provedeni u softveru OLINDA/EXM v1.0.
[3] spolno specifične doze izvedene prema pulikaciji 60 ICRP-a.
[4] doza uprosječena za spol izvedena prema publikaciji 103 ICRP-a.

**Tablica 4: Procijenjene doze zračenja koje apsorbiraju organi i efektivne doze nakon nehotične intravenske primjene lutecijeva klorida [$^{177}LuCl_3$] u muškaraca na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima na štakorima (n = 18)**

| Apsorbirana doza po jedinici primijenjene radioaktivnosti (mGy/MBq) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Organ** | **Odrasla osoba[1] (73 kg)** | **15-godišnjak[2] (50 kg)** | **10-godišnjak[2] (30 kg)** | **5-godišnjak[2] (17 kg)** | **1-godišnjak[2] (10 kg)** | **Novorođenče[2] (5 kg)** |
| **Adipozno/rezidualno tkivo** | 0,031 | 0,258 | 0,436 | 0,724 | 1,46 | 3,89 |
| **Nadbubrežne žlijezde** | 0,172 | 0,245 | 0,355 | 0,488 | 0,749 | 0,625 |
| **Koštana srž (crvena)** | 0,293 | 0,174 | 0,297 | 0,594 | 1,46 | 5,0 |
| **Unutrašnja površina kosti (endost)** | 0,167 | ND | ND | ND | ND | ND |
| **Mozak** | 0,032 | 0,024 | 0,029 | 0,04 | 0,053 | 0,115 |
| **Stijenka debelog crijeva** | 0,053 | 0,08 | 0,14 | 0,234 | 0,462 | 1,15 |
| **Srčana stijenka** | 0,056 | 0,068 | 0,105 | 0,166 | 0,301 | 0,605 |
| **Bubrezi** | 0,289 | 0,465 | 0,668 | 0,994 | 1,82 | 4,94 |
| **Jetra** | 1,06 | 1,77 | 2,77 | 4,19 | 8,33 | 20,0 |
| **Pluća** | 0,08 | 0,157 | 0,225 | 0,348 | 0,696 | 1,91 |
| **Mišići** | 0,034 | 0,045 | 0,087 | 0,26 | 0,515 | 0,725 |
| **Osteogene stanice** | 5,27[2] | 6,89 | 11,3 | 19,1 | 45,9 | 149,0 |
| **Gušterača** | 0,061 | 0,088 | 0,171 | 0,228 | 0,483 | 1,58 |
| **Slinovnice** | 0,08 | ND | ND | ND | ND | ND |
| **Koža** | 0,103 | 0,022 | 0,036 | 0,059 | 0,116 | 0,288 |
| **Stijenka tankog crijeva** | 0,068 | 0,105 | 0,184 | 0,307 | 0,607 | 1,56 |
| **Slezena** | 0,91 | 1,67 | 2,65 | 4,24 | 8,0 | 22,3 |
| **Stijenka želuca** | 0,113 | 0,081 | 0,124 | 0,212 | 0,427 | 1,3 |
| **Testisi** | 0,035 | 0,077 | 0,579 | 0,675 | 0,919 | 1,35 |
| **Timus** | 0,074 | 0,056 | 0,057 | 0,068 | 0,098 | 0,206 |
| **Štitnjača** | 0,144 | 0,252 | 0,392 | 0,888 | 1,710 | 2,39 |
| **Stijenka mokraćnog mjehura** | 0,071 | 0,031 | 0,052 | 0,083 | 0,166 | 0,407 |
| **Efektivna doza ICRP 60[3] (mSv/MBq)** | 0,143 | 0,255 | 0,496 | 0,769 | 1,55 | 4,11 |
| **Efektivna doza ICRP 103[4] (mSv/MBq)** | 0,19 | ND | ND | ND | ND | ND |

ND = nije određeno jer organ/tkivo nije dostupno u softveru OLINDA/EXM v1.0.
[1] izračuni provedeni u softveru IDAC-Dose 2.1 v1.01.
[2] izračuni provedeni u softveru OLINDA/EXM v1.0.
[3] spolno specifične doze izvedene prema publikaciji 60 ICRP-a.
[4] doza uprosječena za spol izvedena prema publikaciji 103 ICRP-a.

## 12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Prije uporabe potrebno je provjeriti pakiranje i radioaktivnost. Aktivnost se može izmjeriti uporabom ionizacijske komore.

Lutecij[$^{177}$Lu] je beta ($\beta^-$)/gama emiter. Mjerenja aktivnosti uporabom ionizacijske komore vrlo su osjetljiva na geometrijske čimbenike i stoga ih treba provoditi samo u geometrijskim uvjetima koji su odgovarajuće validirani.

Potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza u pogledu sterilnosti i radioaktivnosti.

Izvlačenja treba provoditi u aseptičkim uvjetima. Bočice se ne smiju otvarati prije nego što se dezinficira čep, a otopina radiofarmaceutskog prekursora mora se izvući kroz čep pomoću štrcaljke za jednu dozu koja je opremljena odgovarajućim zaštitnim oklopom i sterilnom iglom za jednokratnu uporabu ili pomoću odobrenog automatiziranog sustava primjene.

Ako se naruši cjelovitost bočice, otopina radiofarmaceutskog prekursora ne smije se upotrijebiti.

U bočicu s lutecijevim[$^{177}$Lu] kloridom potrebno je dodati agens za stvaranje kompleksa i ostale reagense.

Slobodni se lutecij[$^{177}$Lu] veže i nakuplja u kostima. To bi potencijalno moglo dovesti do osteosarkoma. Prije intravenske primjene radiofarmaka označenih lutecijem[$^{177}$Lu] preporučuje se dodavanje kelirajućeg agensa kao što je DTPA kako bi se stvorio kompleks sa slobodnim lutecijem[$^{177}$Lu], u slučaju da je prisutan, što dovodi do njegovog brzog bubrežnog klirensa.

Potrebno je osigurati odgovarajuću kontrolu kvalitete radiokemijske čistoće radiofarmaceutika spremnih za primjenu koji su dobiveni nakon radioaktivnog označavanja Theralugandom. Granične vrijednosti u pogledu radiokemijskih onečišćenja moraju se određivati prepoznavanjem radiotoksikološkog potencijala lutecija[$^{177}$Lu]. Posljedično, slobodni nevezani lutecij[$^{177}$Lu] mora se minimizirati.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Njemačka

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**OLOVNI SPREMNIK I METALNA LIMENKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina
lutecijev[$^{177}$Lu] klorid

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml otopine sadrži 40 GBq lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (ART).

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Razrijeđena kloridna kiselina (0,04 mol/l)

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Radiofarmaceutski prekursor, otopina

1 bočica

Aktivnost: {Y} GBq/bočica

Volumen: {Z} ml

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

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za *in vitro* radioaktivno označavanje.
Nije namijenjeno za izravnu primjenu u bolesnika.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

**Radioaktivno**





## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG (XXh CET / XXh CEST)}

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju kako bi se izbjegla nepotrebna izloženost zračenju.

Otopina radiofarmaceutskog prekursora se čuva u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim tvarima.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorištenu otopinu radiofarmaceutskog prekursora ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bočica od 3 ml: EU/1/24/1852/001
Bočica od 10 ml: EU/1/24/1852/002

## 13. BROJ SERIJE

Broj serije

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO VANJSKO PAKIRANJE**

**AKRILNA POSUDA U OLOVNOM SPREMNIKU**

## 1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina
lutecijev[$^{177}$Lu] klorid

## 2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za *in vitro* radioaktivno označavanje.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Nije namjenjeno za izravnu primjenu u bolesnika.

## 3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG (XXh CET / XXh CEST)}

## 4. BROJ SERIJE

Broj serije

## 5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Vol: {Z} ml
Act: {Y} GBq/bočica
ART: {DD/MM/GGGG (XXh CET / XXh CEST)}

## 6. DRUGO





Eckert & Ziegler

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Njemačka

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA (3 ml, 10 ml)**

## 1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina
lutecijev[$^{177}$Lu] klorid

## 2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za *in vitro* radioaktivno označavanje.

## 3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG (XXh CET / XXh CEST)}

## 4. BROJ SERIJE

Broj serije

## 5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Vol: {Z} ml
Act: {Y} GBq/bočica
ART: {DD/MM/GGGG (XXh CET / XXh CEST)}

## 6. DRUGO



Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Njemačka

**B. UPUTA O LIJEKU**

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina**
lutecijev[$^{177}$Lu] klorid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite lijek u kombinaciji s Theralugandom jer sadrži Vama važne podatke.**
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**


1. Što je Theralugand i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego se primijeni Theralugand
3. Kako primjenjivati lijek koji je radioaktivno označen Theralugandom
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Theralugand
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije


## 1. Što je Theralugand i za što se koristi

Theralugand je vrsta proizvoda koji se naziva radiofarmaceutski prekursor. Sadrži djelatnu tvar lutecijev[$^{177}$Lu] klorid koja ispušta beta-minus zračenje.

Theralugand nije namijenjen tome da se primjenjuje sam, nego se prije primjene mora kombinirati s drugim lijekom (tzv. lijekom nosačem) da bi se mogao primijeniti. Taj postupak, kojim se lijek nosač obilježava radioaktivnim spojem, naziva se radioaktivno označavanje.

Lijekovi nosači primjenjuju se s posebnim kemijskim spojem, u ovom slučaju lutecijevim[$^{177}$Lu] kloridom, kako bi se postigao određeni cilj. Ti lijekovi mogu biti tvari razvijene za prepoznavanje određene vrste stanica u tijelu. Kad se takav lijek nosač označen radioaktivnim lutecijem[$^{177}$Lu] primijeni bolesniku, prenosi radioaktivnost do mjesta na kojem se nalaze te stanice u svrhu liječenja bolesti ili dobivanja snimaka na zaslonu pomoću kojih se postavlja dijagnoza ili locira bolest.

Primjena lijeka koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu] uključuje izloženost radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik nuklearne medicine uzeli su u obzir da klinička korist primjene lijeka koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu] nadmašuje rizik uslijed zračenja.

Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku za lijek koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu].

## 2. Što morate znati prije nego se primijeni Theralugand

**Theralugand se ne smije primjenjivati**
- ako ste alergični na lutecijev[$^{177}$Lu] klorid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako ste trudni ili smatrate da biste mogli biti trudni.

Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku za lijek koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu].

**Upozorenja i mjere opreza**
Lutecijev[$^{177}$Lu] klorid ne smije se primijeniti izravno bolesnicima. Naravno, od bolničkog osoblja se očekuje da nose standardnu zaštitu od zračenja. Svaku drugu osobu u bliskom kontaktu s liječenim bolesnikom treba obavijestiti o mogućnostima smanjenja izloženosti zračenju koje dolazi iz bolesnika.

U pogledu lijeka koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu], posebno pripazite ako imate:
- problema s bubrezima ili hematološku bolest (probleme s krvlju ili krvotvornim tkivom, kao što je koštana srž). U bolesnika s tim stanjima moguća je povećana izloženost zračenju, što dovodi do većeg rizika od određenih nuspojava (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave). Liječnik će razmotriti očekivane koristi od lijeka u odnosu na moguće rizike i u slučaju nastanka određenih nuspojava, može prekinuti liječenje.
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjen broj krvnih pločica u krvi (trombocitopenija), koje su važne za zaustavljanje krvarenja
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, limfopenija ili neutropenija), koje su važne za zaštitu tijela od infekcija.

Ovi su događaji većinom blagi i privremeni. Kod nekih je bolesnika zabilježen smanjeni broj sva 3 tipa krvnih stanica (eritrocita, trombocita i leukocita – pancitopenija).
U bolesnika s pancitopenijom liječenje se mora prekinuti.

Budući da lutecij[$^{177}$Lu] može ponekad utjecati na krvne stanice, liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku prije početka liječenja te u redovitim vremenskim razmacima tijekom liječenja. Obratite se svom liječniku ako primijetite nedostatak zraka, stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje desni ili ako dobijete vrućicu.

Kada se lutecijev[$^{177}$Lu] klorid koristi za radioaktivno označavanje lijekova nosača koji se nazivaju analozi somatostatina i primjenjuju u liječenju raka pod nazivom neuroendokrini tumori, radioaktivno označeni lijekovi nosači izlučuju se bubrezima. Liječnik će stoga provesti krvne pretrage kako bi Vam izmjerio funkciju bubrega prije početka i tijekom liječenja.

Liječenje lijekovima koji su radioaktivno označeni lutecijem[$^{177}$Lu] može utjecati na rad jetre. U tom slučaju, možete razviti neke od sljedećih simptoma: žutu boju kože i očiju (žutica), bol u trbuhu (abdomenu) (osobito u gornjem desnom dijelu trbuha), mučninu, povraćanje, umor, gubitak apetita, tamnu boju mokraće i krvarenje ili lakše nastajanje modrica nego obično. Liječnik će Vam provesti krvnu pretragu radi provjere funkcije jetre tijekom liječenja.

Lijekovi nosači označeni lutecijem[$^{177}$Lu] mogu se izravno dati u venu s pomoću cjevčice poznate pod nazivom kanila. Zabilježeni su slučajevi curenja tekućine u okolno tkivo (ekstravazacija). Prijavite svom liječniku ako Vam se pojavi oticanje ili bol u ruci.

Nakon liječenja neuroendokrinih tumora lijekovima koji su radioaktivno označeni lutecijem[$^{177}$Lu], možete dobiti simptome povezane s oslobađanjem hormona iz tumorskih stanica, poznate kao karcinoidna kriza. Obavijestite svog liječnika ako nakon liječenja osjetite nesvjesticu ili omaglicu ili dobijete navale crvenila (naglo crvenilo kože, obično lica ili vrata) ili proljev.

Liječenje lijekovima koji su radioaktivno označeni lutecijem[$^{177}$Lu] može uzrokovati sindrom lize tumora, stanje koje nastaje zbog brzog razaranja tumorskih stanica. Zbog toga može doći do neuobičajenih rezultata krvnih pretraga, nepravilnih otkucaja srca, zatajenja bubrega ili napadaja unutar tjedan dana liječenja. Vaš će liječnik provesti krvne pretrage kako bi pratio pojavu ovog sindroma. Obratite se liječniku ako Vam se jave grčevi u mišićima, slabost mišića, smetenost ili nedostatak zraka.

Dodatna upozorenja i mjere opreza potražite u uputi o lijeku za lijek koji se radioaktivno označava lutecijem[$^{177}$Lu].

**Djeca i adolescenti**
Obratite se svom liječniku specijalistu nuklearne medicine ako ste mlađi od 18 godina.

Lijek koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu] može se primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Pogledajte u uputi o lijeku za taj lijek.

**Drugi lijekovi i lijekovi koji su radioaktivno označeni Theralugandom**
Obavijestite svog liječnika nuklearne medicine ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove jer oni mogu ometati postupak.
Nije poznato postoji li interakcija lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida s drugim lijekovima jer nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se to utvrdilo.

**Trudnoća i dojenje**
Ako postoji mogućnost da ste trudni, ako Vam je izostala mjesečnica ili ako dojite, o tome morate obavijestiti liječnika nuklearne medicine prije nego što Vam primijene lijekove koji su radioaktivno označeni lutecijem[$^{177}$Lu].
Ako imate dvojbe u tom pogledu, važno je da se savjetujete sa svojim liječnikom nuklearne medicine koji će nadzirati postupak.

*Ako ste trudni*
Ako ste trudni, ne smijete primati lijekove koji su radioaktivno označeni lutecijem[$^{177}$Lu].

*Ako dojite*
Od Vas će se tražiti da prestanete dojiti tijekom liječenja lijekovima koji su radioaktivno označeni lutecijem[$^{177}$Lu]. Upitajte svog liječnika nuklearne medicine kada možete nastaviti dojiti.

**Upravljanje vozilima i strojevima**
Uporaba lijeka koji koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu] može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Pažljivo pročitajte uputu o lijeku za taj lijek.

## 3. Kako primjenjivati lijek koji je radioaktivno označen Theralugandom

Postoje strogi zakoni o uporabi i zbrinjavanju te rukovanju radiofarmaceuticima. Lijekovi koji su radioaktivno označeni lutecijem[$^{177}$Lu] upotrebljavaju se samo u posebnim kontroliranim područjima. Takvim lijekom rukuju te ga primjenjuju samo osobe koje su osposobljene i kvalificirane za njegovu sigurnu uporabu. Te osobe posebno vode računa o sigurnoj uporabi takvog lijeka i obavještavat će Vas o svojim radnjama.

Liječnik nuklearne medicine koji će nadzirati postupak odlučit će o količini lijeka koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu] koja će se primjenjivati u Vašem slučaju. To će biti najmanja količina potrebna da se postigne odgovarajući rezultat, što će ovisiti o lijeku radioaktivno označenom lutecijem[$^{177}$Lu] koji ćete dobivati i njegovoj namjeni.

**Primjena lijeka koji je radioaktivno označen Theralugandom i provedba postupka**
Theralugand se smije primjenjivati samo u kombinaciji s drugim lijekom (lijekom nosačem) koji je posebno razvijen i odobren za kombinaciju (radioaktivno označavanje) s lutecijevim[$^{177}$Lu] kloridom. Na koji ćete ga način dobivati ovisi o vrsti lijeka nosača. Pročitajte uputu o lijeku za taj lijek.

**Trajanje postupka**
Vaš liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas o tome koliko dugo postupak obično traje.

**Nakon primjene lijeka koji je radioaktivno označen Theralugandom**
Liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas o tome trebate li poduzeti određene posebne mjere opreza nakon primanja lijeka koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu]. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku nuklearne medicine.

**Ako primite više lijeka koji je radioaktivno označen Theralugandom nego što ste trebali**
Budući da liječnik nuklearne medicine lijekom koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu] rukuje u strogo kontroliranim uvjetima, postoji vrlo mala šansa da će doći do mogućeg predoziranja. Međutim, u slučaju predoziranja primit ćete odgovarajuće liječenje po potrebi.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o uporabi lijeka koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu], obratite se svom liječniku nuklearne medicine koji nadzire postupak.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, lijek koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu] može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne.**

Ako dobijete neku od sljedećih ozbiljnih nuspojava, **odmah se javite liječniku.**

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- smanjeni broj limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- smanjeni broj krvnih pločica (trombocitopenija)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- vrsta raka kod kojeg koštana srž ne stvara dovoljno zdravih krvnih stanica ili krvnih pločica (mijelodisplastični sindrom)
- smanjen broj neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- brzorastući rak u kojem se u koštanoj srži i krvi nalazi previše mijeloblasta (vrsta nezrelih bijelih krvnih stanica) (akutna mijeloična leukemija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- karcinoidna kriza
  Karcinoidna kriza kombinacija je simptoma prouzročenih oslobađanjem serotonina i drugih tvari iz karcionoidnih tumora. Simptomi mogu uključivati navale crvenila u licu, ravne angiome (sitne nakupine proširenih kvnih žilica) kože, proljev, otežano disanje, ubrzan puls i naglo sniženje krvnog tlaka koje dovodi do omaglice i ošamućenosti.
- sindrom lize tumora
  Sindrom lize tumora stanje je koje nastaje pri raspadu tumorskih stanica čiji se sadržaj pritom oslobađa u krvotok i može oštetiti organe poput srca, bubrega i jetre. Simptomi mogu uključivati mučninu, povraćanje, slabost, umor, grčeve u mišićima, napadaje ili promjene u količini izmokrene mokraće
- smanjenje broja trombocita, crvenih ili bijelih krvnih stanica (pancitopenija)

Rak koštane srži (mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija) prijavljen je u bolesnika nekoliko godina nakon liječenja neuroendokrinih tumora lijekovima nosačima označenima lutecijem[$^{177}$Lu].

**Druge moguće nuspojave**

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- mučnina
- povraćanje
- blagi prolazni gubitak kose (alopecija)
  Alopecija je zabilježena u bolesnika koji su primali peptidnu radionuklidnu terapiju temeljenu na luteciju[$^{177}$Lu] zbog neuroendokrinih tumora (tumora koji nastaju iz stanica koje oslobađaju hormone u krv kao odgovor na signal iz živčanog sustava).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- suha usta (prolazna nuspojava zabilježena u bolesnika s rakom prostate koji primaju terapiju lutecijem[$^{177}$Lu])

Nakon što bude primijenjen, lijek koji je radioaktivno označen lutecijem[$^{177}$Lu] ispustit će određenu količinu ionizirajućeg zračenja (radioaktivnosti), što znači da postoji određeni rizik od raka i razvoja nasljednih mana. U svim slučajevima, moguća korist od primanja lijeka koji je radioaktivno označen nadmašuje rizik od zračenja.

Više informacija potražite u uputi o lijeku za konkretni lijek koji se radioaktivno označava lutecijem[$^{177}$Lu].

**Prijavljivanje nuspojava**
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Theralugand

Nećete morati čuvati ovaj proizvod. Ovaj se proizvod čuva u odgovarajućim prostorijama pod nadležnošću specijalista. Čuvanje radiofarmaceutika mora biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo specijalistima:

Proizvod čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Theralugand se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti i vremena navedenog na naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“. Theralugand se čuva u originalnom pakiranju koje jamči zaštitu od zračenja.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**Što Theralugand sadrži**
- Djelatna tvar je lutecijev[$^{177}$Lu] klorid.
  1 ml sterilne otopine sadrži 40 GBq lutecijeva[$^{177}$Lu] klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (engl. *activity reference time*, ART), što odgovara maksimalno 10 mikrograma lutecija[$^{177}$Lu] (u obliku klorida).
  (GBq: gigabekerel je jedinica kojom se mjeri radioaktivnost).
- Drugi sastojak je razrijeđena kloridna kiselina.

**Kako Theralugand izgleda i sadržaj pakiranja**
Theralugand je radiofarmaceutski prekursor, otopina. U obliku je bistre i bezbojne otopine koja se nalazi u bezbojnoj bočici od stakla tipa I od 3 ml ili 10 ml s dnom u obliku slova V ili ravnim dnom i čepom od bromobutilne gume, zatvorenoj aluminijskim zatvaračem.
Svako pakiranje sadrži jednu bočicu koja se nalazi u olovnom spremniku s umetnutom akrilnom posudom koji pruža zaštitni oklop i zapakirana je u metalnu limenku i vanjsku kutiju.

Volumen otopine u jednoj bočici u rasponu je od 0,1 do 5 ml (što odgovara od 4 do 200 GBq pri ART-u). Volumen ovisi o količini lijeka koji se kombinira s Theralugandom koja je liječniku nuklearne medicine potrebna za primjenu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**
Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Njemačka

**Proizvođač**
Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Njemačka

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom proizvodu dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Cjeloviti sažetak opisa svojstava lijeka za Theralugand priložen je kao zaseban dokument u pakiranju proizvoda kako bi se zdravstvenim radnicima pružile dodatne znanstvene i praktične informacije o primjeni i uporabi ovog radiofarmaceutika.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.