PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

EndolucinBeta 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 vrijednosti od 10 mikrograma lutecija[^{177}Lu] (u obliku lutecijeva klorida).
ART je 12:00 sati (podne) zakazanog dana radioaktivnog označavanja koji je naveo klijent i može biti između 0 i 7 dana od dana proizvodnje.

Svaka bočica od 2 ml sadrži aktivnost u rasponu od 3 do 80 GBq što odgovara vrijednosti od 0,73 do 19 mikrograma lutecija[^{177}Lu] pri ART-u. Volumen je u rasponu od 0,075 do 2 ml.

Svaka bočica od 10 ml sadrži aktivnost u rasponu od 8 do 150 GBq što odgovara vrijednosti od 1,9 do 36 mikrograma lutecija[^{177}Lu] pri ART-u. Volumen je u rasponu od 0,2 do 3,75 ml.

Teoretska specifična aktivnost iznosi 4110 GBq/mg lutecija[^{177}Lu]. Specifična aktivnost lijeka pri ART-u naznačena je na naljepnici i uvijek je veća od 3000 GBq/mg.

Lutecijev[^{177}Lu] klorid kojem nije dodan nosač (engl. *non carrier added*, n.c.a.) dobiva se iradijacijom visoko obogaćenog (> 99 %) iterbija[^{176}Yb] u neutronskim izvorima s termalnim neutronskim tokom između 10^{13} i 10^{16} cm^{-2} s^{-1}. Tijekom iradijacije dolazi do sljedeće nuklearne reakcije:
$^{176}Yb(n, \gamma)\ ^{177}Yb \rightarrow\ ^{177}Lu$

Dobiveni iterbij[^{177}Yb], s vremenom poluraspada od 1,9 sati, raspada se u lutecij[^{177}Lu]. U kromatografskom postupku nakupljeni se lutecij[^{177}Lu] kemijski odvaja od izvornog ciljnog materijala. Lutecij[^{177}Lu] emitira i beta čestice srednje energije i gama-fotone vidljive na snimci te mu je vrijeme poluraspada 6,647 dana. Primarne 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 (β^-)	47,66	11,61
Beta (β^-)	111,69	9,0
Beta (β^-)	149,35	79,4
Gama	112,9498	6,17
Gama	208,3662	10,36

* za beta čestice navedene su srednje vrijednosti energija

Lutecij[^{177}Lu] se emisijom beta zračenja raspada u stabilni hafnij[^{177}Hf].

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

EndolucinBeta 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

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

Doziranje

Količina EndolucinBete 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 koji se radioaktivno označava.

Način primjene

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

EndolucinBeta ne smije se primijeniti izravno bolesniku.

Upute za pripremu lijeka prije primjene vidjeti u dijelu 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 s EndolucinBetom potražite u sažetku opisa svojstava lijeka/uputi o lijeku 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.
EndolucinBeta ne smije se 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 lutecijem[^{177} Lu] (engl. *Lutetium 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 lutecijem[^{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 lutecijem[^{177}Lu], što je možda povezano sa zračenjem tumorskih stanica. Zabilježeni simptomi uključuju navale crvenila i dijareju povezanu 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 dijarejom 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 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 7,3 GBq radiofarmaceutika označenog EndolucinBetom (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 radiofarmaceuticima koji su označeni EndolucinBetom 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 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

Bolesnicama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati korištenje kontracepcije tijekom liječenja lijekovima označenim EndolucinBetom i još 7 mjeseci nakon zadnje doze.
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 alternativne 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.

Muškarci u reproduktivnoj dobi

Bolesnicima s partnericama u reproduktivnoj dobi mora se savjetovati korištenje mehaničke metode kontracepcije (npr. kondoma) u kombinaciji s drugom visoko učinkovitom metodom kontracepcije tijekom liječenja lijekovima označenim EndolucinBetom i još 4 mjeseca nakon zadnje doze.

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

Prema izvješćima iz literature, te uz primjenu konzervativnog pristupa (najveća doza za bolesnika od 10 GBq, prosječni prinos označenosti i bez dodatnih mjera), može se smatrati da lijekovi označeni lutecijem[^{177}Lu] ne uzrokuju reproduktivnu toksičnost, uključujući oštećenje spermatogeneze u testisima ili genetska oštećenja u testisima ili jajnicima.

Dodatne informacije u pogledu plodnosti u vezi s uporabom lijekova označenih lutecijem[^{177}Lu] navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka koji se radioaktivno označava.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Moguće nuspojave nakon primjene lijekova označenih lutecijem[^{177}Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem EndolucinBetom 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.

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).

Tablični popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	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)	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija Trombocitopenija Leukopenija Limfopenija	Neutropenija		Pancitopenija
Endokrini poremećaji				Karcinoidna kriza
Poremećaji metabolizma i prehrane				Sindrom lize tumora
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina Povraćanje			Suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija			

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su primali lutecijem[^{177}Lu] označene radioligande usmjerene na PSMA zabilježena su suha usta, no to je bilo prolazno.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: U bolesnika koji su primali peptidnu radionuklidnu terapiju lutecijem[^{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 EndolucinBete dovest će do povećane toksičnosti za koštanu srž i oštećenja krvotvornih matičnih stanica. Stoga je u slučaju nehotične primjene EndolucinBete 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 EndolucinBetu 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 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: Drugi terapijski radiofarmaceutici, ATK oznaka: V10X

Farmakodinamička svojstva lijekova označenih lutecijem[^{177}Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem s EndolucinBetom, 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 β-čestice umjerene maksimalne energije (0,498 MeV) s maksimalnom penetracijom u tkivo od otprilike 2 mm. Lutecij[^{177}Lu] također emitira γ-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 EndolucinBete 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 s EndolucinBetom, prije primjene, ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava.

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

U mužjaka i ženki štakora lutecijev[^{177}Lu] klorid brzo se eliminira iz krvi nakon intravenske primjene: pet minuta nakon injekcije, u krvi postoji samo 1,52 % ubrizgane aktivnosti (%ID) (što odgovara vrijednosti od 0,08 %ID/g), dok jedan sat nakon ubrizgavanja doze u krvi nema nikakve aktivnosti iznad pozadinske razine. Lutecijev[^{177}Lu] klorid uglavnom se distribuira u jetru, slezenu i kosti. Nakon jednog sata količina ubrizgane aktivnosti po gramu (%ID/g) u jetri iznosi 9,56 %, a u slezeni 5,26 %ID/g. U kosti se sadržaj povećava tako da pet minuta nakon ubrizgavanja iznosi 0,01 %ID/g, a 12 sati nakon ubrizgavanja 0,23 %ID/g. U sljedećih 28 dana može se uočiti daljnji unos lutecija[^{177}Lu] u kosti što je djelomično nadoknađeno radioaktivnim raspadom. Uzimajući u obzir radioaktivno vrijeme poluraspada lutecija[^{177}Lu] od 6,647 dana, preostala radioaktivnost u

kosti nakon 28 dana iznosi tek otprilike 0,06 %ID/g.
Eliminacija putem fecesa i urina je spora. Kao rezultat izlučivanja i radioaktivnog raspada, ukupna preostala radioaktivnost u tijelu nakon 28 dana iznosi otprilike 1,8 % ubrizgane doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka svojstva lijekova označenih lutecijem[^{177}Lu] koji su pripremljeni radioaktivnim označavanjem EndolucinBetom 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 LD50 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 LD50 u miševa i više od 5 redova veličine manja od NOEL-a zabilježenog u mačaka. Stoga se toksičnost lijekova označenih lutecijem s pomoću EndolucinBete, s obzirom na lutecijev metalni ion, može isključiti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina, razrijeđena

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 radioaktivno označenog lijeka 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, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih koji se radiokativno označavaju.

6.3 Rok valjanosti

Najviše 9 dana od datuma proizvodnje.

S mikrobiološkog stanovišta, lijek 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 radiofarmaceutika mora biti u skladu s nacionalnim propisima o radioaktivnim materijalima.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna bočica (staklo tipa I) od 2 ml ili od 10 ml s ravnim dnom u obliku slova V i bromobutilnim čepom zatvorenim aluminijskim zatvaračem.

Bočice se nalaze u olovnom spremniku 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

EndolucinBeta 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 lijeka prije primjene potražite u dijelu 12.

Ako se u bilo kojem trenutku pripreme ovog lijeka naruši cjelovitost ovog spremnika, on se ne smije upotrijebiti.

Postupci primjene moraju se izvoditi na način da se rizik od kontaminacije rukovatelja lijekom i iradijacije 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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching/Munich
Njemačka

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

Bočica od 2 ml: EU/1/16/1105/001
Bočica od 10 ml: EU/1/16/1105/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 6. srpnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

11. DOZIMETRIJA

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

Informacije o radijacijskoj dozimetriji svakog pojedinog lijeka nakon primjene radioaktivno označenog pripravka dostupne su u sažetku opisa svojstava lijeka/uputi o lijeku za konkretni lijek koji se radioaktivno označava.

U nastavku je prikazana dozimetrijska tablica radi procjenjivanja doprinosa nekonjugiranog lutecija[^{177}Lu] dozi zračenja nakon primjene lijeka označenog lutecijem[^{177}Lu] ili nakon slučajnog intravenskog ubrizgavanja EndolucinBete.

Dozimetrijske procjene temelje se na ispitivanju biodistribucije na štakorima sukladno brošuri MIRD-a br. 16, a izračuni su napravljeni uz pomoć paketa programske opreme OLINDA 1.1. Vremenske točke mjerenja bile su 5 minuta, 1 sat, 12 sati, 2 dana, 7 dana i 28 dana.

Tablica 2.: Procijenjene doze zračenja koje apsorbiraju organi i efektivne doze (mSv/MBq) nakon nehotične intravenske primjene lutecijeva klorida ($^{177}LuCl_3$) za razne dobne skupine ljudi na temelju podataka prikupljenih u ispitivanjima na štakorima (n = 24)

	Apsorbirana doza po jedinici primijenjene radioaktivnosti (mSv/MBq)				
Organ	**Odrasla osoba (73,7 kg)**	**15-godišnjak (56,8 kg)**	**10-godišnjak (33,2 kg)**	**5-godišnjak (19,8 kg)**	**1-godišnjak (9,7 kg)**
Nadbubrežne žlijezde	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Mozak	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Grudi	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Stijenka žučnog mjehura	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Stijenka donjeg dijela debelog crijeva	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Tanko crijevo	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Želučana stijenka	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Stijenka gornjeg dijela debelog crijeva	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Srčana stijenka	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Bubrezi	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200

Organ	Apsorbirana doza po jedinici primijenjene radioaktivnosti (mSv/MBq)				
	Odrasla osoba (73,7 kg)	**15-godišnjak (56,8 kg)**	**10-godišnjak (33,2 kg)**	**5-godišnjak (19,8 kg)**	**1-godišnjak (9,7 kg)**
Jetra	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Pluća	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Mišić	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Jajnici	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709
Gušterača	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Crvena koštana srž	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Osteogene stanice	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Koža	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Slezena	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Testisi	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Prsna žlijezda	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Štitna žlijezda	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Stijenka mokraćnog mjehura	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Maternica	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Ostatak tijela	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Efektivna doza (mSv/MBq)	**0,534**	**0,721**	**1,160**	**1,88**	**3,88**

Efektivna doza za odraslu osobu od 73,7 kg nakon nehotično ubrizgane aktivnosti od 1 GBq iznosila bi 534 mSv.

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(-)/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 se mora 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, lijek se ne smije 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 konjugata označenih lutecijem[^{177}Lu] preporučuje se dodavanje agensa za vezanje kao što je DTPA kako bi se stvorio kompleks sa slobodnim lutecijem[^{177}Lu], u slučaju da je prisutan, što dovodi do brzog bubrežnog klirensa lutecija [^{177}Lu].

Potrebno je osigurati odgovarajuću kontrolu kvalitete radiokemijske čistoće radiofarmaceutika spremnih za primjenu koji su dobiveni nakon radioaktivnog označavanja EndolucinBetom. 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 ODGOVORAN 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 ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
Garching b. Muenchen
Bayern, 85748
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

METALNA LIMENKA I VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

EndolucinBeta 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

kloridna kiselina, razrijeđena

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.

VOLUMEN: …ml

AKTIVNOST: …GBq/bočica pri ART-u ART: {DD/MM/GGGG 12:00 CET}
Specifična aktivnost: …GBq/mg pri ART-u

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu nakon *in vitro* radioaktivnog označavanja.

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



8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG, ss:00 CET}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Čuvati u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivne tvari.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich, Njemačka

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

Bočica od 2 ml: EU/1/16/1105/001
Bočica od 10 ml: EU/1/16/1105/002

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 KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OLOVNI SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

EndolucinBeta 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

kloridna kiselina, razrijeđena

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.

VOLUMEN: …ml
AKTIVNOST: …GBq/bočica pri ART-u ART: {DD/MM/GGGG 12:00 CET}
Specifična aktivnost: …GBq/mg pri ART-u

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu nakon *in vitro* radioaktivnog označavanja.

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



8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG, ss:00 CET}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

Čuvati u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivne tvari.

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich, Njemačka

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

Bočica od 2 ml: EU/1/16/1105/001
Bočica od 10 ml: EU/1/16/1105/002

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 UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA (2 ml, 10 ml)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EndolucinBeta 40 GBq/ml

lutecijev[^{177}Lu] klorid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG, ss:00 CET}

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

VOLUMEN: …ml
AKTIVNOST: …GBq/bočica ART: {DD/MM/GGGG 12:00 CET}

6. DRUGO



ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Munich
Njemačka

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite lijek u kombinaciji s EndolucinBetom 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 EndolucinBeta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek koji je radioaktivno označen EndolucinBetom
3. Kako primjenjivati lijek koji je radioaktivno označen EndolucinBetom
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EndolucinBetu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EndolucinBeta i za što se koristi

EndolucinBeta nije lijek i nije namijenjen samostalnoj uporabi. Mora se primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima (lijekovima nosačima).

EndolucinBeta je vrsta proizvoda koji se naziva radiofarmaceutski prekursor. Sadrži djelatnu tvar lutecijev[^{177}Lu] klorid koja ispušta beta-zračenje omogućujući lokalizirani učinak zračenja. To se zračenje koristi za liječenje određenih bolesti.

EndolucinBeta se prije primjene mora kombinirati s lijekom nosačem u postupku koji se naziva radioaktivno označavanje. Lijek nosač zatim dovodi EndolucinBetu do mjesta bolesti u tijelu.

Ti su lijekovi nosači posebno razvijeni za primjenu s lutecijevim[^{177}Lu] kloridom i mogu biti tvari razvijene za prepoznavanje određene vrste stanica u tijelu.

Primjena lijeka koji je radioaktivno označen EndolucinBetom uključuje izloženost radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik nuklearne medicine uzeli su u obzir da klinička korist koju ćete imati od postupka s radiofarmaceutikom nadmašuje rizik uslijed zračenja.

Pogledajte uputu o lijeku koji treba biti radioaktivno označen EndolucinBetom.

2. Što morate znati prije nego primite lijek koji je radioaktivno označen EndolucinBetom

Lijek koji je radioaktivno označen EndolucinBetom ne smije se 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 koji se radioaktivno označava EndolucinBetom.

Upozorenja i mjere opreza
EndolucinBeta ne smije se primijeniti izravno bolesnicima.
U pogledu lijeka koji je radioaktivno označen EndolucinBetom, posebno pripazite:

- ako imate oštećenje bubrega ili oboljenje koštane srži.

Liječenje lutecijem[^{177}Lu] može dovesti do sljedećih nuspojava:
- smanjenog broja crvenih krvnih stanica (anemija);
- smanjenog broja krvnih pločica u krvi (trombocitopenija), koje su važne za zaustavljanje krvarenja;
- smanjenog broja 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 svih krvnih stanica (eritrocita, trombocita i leukocita – pancitopenija), zbog čega je bio potreban prekid liječenja.

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.

Tijekom peptidne radionuklidne terapije neuroendokrinih tumora, radioaktivno označeni analozi somatostatina izlučuju se bubrezima. Liječnik će stoga provesti krvne pretrage kako bi Vam izmjerio funkciju bubrega prije početka i tijekom liječenja.

Liječenje lutecijem[^{177}Lu] može uzrokovati poremećaje funkcije jetre. Liječnik će Vam provesti krvnu pretragu za praćenje funkcije jetre tijekom liječenja.

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

Nakon liječenja neuroendokrinih tumora lutecijem[^{177}Lu], bolesnici mogu imati simptome povezane s oslobađanjem hormona iz tumorskih stanica, poznatih kao karcinoidna kriza. Obavijestite svog liječnika ako nakon liječenja osjetite nesvjesticu ili omaglicu ili dobijete navale crvenila ili proljev.

Liječenje lutecijem[^{177}Lu] može uzrokovati sindrom lize tumora zbog brzog razaranja tumorskih stanica. Zbog toga može doći do abnormalnih 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 koji se radioaktivno označava EndolucinBetom.

Djeca i adolescenti
EndolucinBeta ne smije se izravno primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i lijekovi koji su radioaktivno označeni EndolucinBetom
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 primjene lijekova koji su radioaktivno označeni EndolucinBetom.

Ako imate dvojbe u tom pogledu, važno je da se savjetujete sa svojim liječnikom nuklearne medicine

koji će nadzirati postupak.

Ako ste bolesnica koja može zatrudnjeti
Morate koristiti učinkovite metode kontrole začeća tijekom liječenja lijekovima označenim EndolucinBetom i još 7 mjeseci nakon završetka liječenja.

Ako ste trudni
Ako ste trudni, ne smijete primati lijekove koji su radioaktivno označeni EndolucinBetom.

Ako dojite
Od Vas će se tražiti da prestanete dojiti.
Upitajte svog liječnika nuklearne medicine kada možete nastaviti dojiti.

Ako ste bolesnik muškog spola
Morate koristiti učinkovite metode kontrole začeća tijekom liječenja lijekovima označenim EndolucinBetom i još 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Uporaba lijeka koji se koristi u kombinaciji s EndolucinBetom može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Pažljivo pročitajte uputu o tom lijeku.

3. Kako primjenjivati lijek koji je radioaktivno označen EndolucinBetom

Postoje strogi zakoni o uporabi i zbrinjavanju te rukovanju radiofarmaceuticima. Lijekovi koji su radioaktivno označeni EndolucinBetom 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 EndolucinBetom koja će se primjenjivati u Vašem slučaju. To će biti najmanja količina potrebna da se postigne odgovarajući rezultat, što će ovisiti o lijeku koji ćete uzimati s EndolucinBetom i njegovoj namjeni.

Primjena lijeka koji je radioaktivno označen EndolucinBetom i provedba postupka
EndolucinBeta smije se primjenjivati samo u kombinaciji s drugim lijekom (lijekom nosačem) koji je posebno razvijen i odobren za kombinaciju s lutecijevim[^{177}Lu] kloridom. Primjena ovisi o vrsti lijeka nosača. Pažljivo pročitajte uputu o tom lijeku.

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

Nakon primjene lijeka koji je radioaktivno označen EndolucinBetom
Liječnik nuklearne medicine obavijestit će Vas o tome trebate li poduzeti određene posebne mjere opreza nakon primanja lijeka koji je radioaktivno označen EndolucinBetom. Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se svom liječniku nuklearne medicine.

Ako primite više lijeka koji je radioaktivno označen EndolucinBetom nego što ste trebali
Budući da liječnik nuklearne medicine lijekom koji je radioaktivno označen EndolucinBetom rukuje u strogo kontroliranim uvjetima, postoji vrlo mala šansa da će doći do mogućeg predoziranja. Međutim, u slučaju predoziranja ili nehotičnog intravenskog ubrizgavanja neoznačenog proizvoda, primit ćete odgovarajuće liječenje kojim će se radionuklid ukloniti iz Vašeg tijela.

Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o uporabi lijeka koji je radioaktivno označen EndolucinBetom, obratite se svom liječniku nuklearne medicine koji nadzire postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, lijek koji je radioaktivno označen EndolucinBetom može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

U bolesnika s karcinomom prostate koji su primali terapiju lutecijem[^{177}Lu] zabilježna su suha usta, no to je bilo privremeno.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- smanjenje broja krvnih stanica (krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica)
- mučnina
- povraćanje

Nuspojave prijavljene kod bolesnika liječenih protiv neuroendokrinih tumora:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- blag, privremen gubitak kose

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- rak koštane srži (mijelodisplastični sindrom)
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- rak koštane srži (akutna mijeloična leukemija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- karcinoidna kriza
- sindrom lize tumora (brzo razaranje tumorskih stanica)
- smanjenje broja trombocita, crvenih ili bijelih krvnih stanica (pancitopenija)
- suha usta

Rak koštane srži (mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija) prijavljen je u bolesnika nekoliko godina nakon peptidne radionuklidne terapije lutecijem[^{177}Lu] kod liječenja neuroendokrinih tumora.

Nakon primjene, lijek koji je radioaktivno označen EndolucinBetom ispustit će određene količine ionizirajućeg zračenja (radioaktivnosti) koje mogu prouzrokovati 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.

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 EndolucinBetu

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.

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

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EndolucinBeta 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 10 mikrograma lutecija[^{177}Lu] (u obliku klorida).
  (GBq: gigabekerel je jedinica kojom se mjeri radioaktivnost).
- Drugi sastojak je razrijeđena kloridna kiselina.

Kako EndolucinBeta izgleda i sadržaj pakiranja
EndolucinBeta je radiofarmaceutski prekursor, otopina. U obliku je bistre i bezbojne otopine koja se nalazi u bezbojnoj bočici od stakla tipa I od 2 ml ili 10 ml s ravnim dnom u obliku slova V i bromobutilnim čepom zatvorenim aluminijskim zatvaračem.
Svako pakiranje sadrži jednu bočicu koja se nalazi u olovnom spremniku koji pruža zaštitni oklop i zapakirana je u metalnu limenku i vanjsku kutiju.

Volumen otopine u jednoj bočici u rasponu je od 0,075 do 3,75 ml (što odgovara 3 do 150 GBq u vrijeme umjeravanja aktivnosti). Volumen ovisi o količini lijeka koji se kombinira s EndolucinBetom koja je liječniku nuklearne medicine potrebna za primjenu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstrasse 1
D-85748 Garching/Munich
Njemačka
info@itm-radiopharma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

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 EndolucinBetu 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.