

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat 80 GBq lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chloride op het activiteitreferentietijdstip (ART), overeenkomend met maximaal 160 microgram lutetium. Het ART wordt gedefinieerd als het einde van de productie.

Elke flacon bevat een hoeveelheid van 0,1 tot 5 ml, overeenkomend met een activiteit van 8 tot 400 GBq (op het ART).

De minimale specifieke activiteit is 500 GBq/mg lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) op het ART.

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) heeft een halveringstijd van 6,647 dagen. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) wordt geproduceerd door bestraling van verrijkt lutetium ( $^{176}\text{Lu}$ ) met neutronen. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) vervalst door  $\beta^-$ -emissie tot stabiel hafnium ( $^{177}\text{Hf}$ ), waarbij het meest voorkomende  $\beta^-$  (79,3%) een maximumenergie van 0,497 MeV heeft. Ook wordt er laag energetische gammastraling uitgezonden, bijvoorbeeld van 113 keV (6,2%) en 208 keV (11%).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Radiofarmaceutische precursor, oplossing.  
Heldere, kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Lumark is een radiofarmaceutische precursor. Het is niet bedoeld voor rechtstreeks gebruik bij patiënten. Het mag uitsluitend worden gebruikt voor het radioactief labelen van dragermoleculen die specifiek voor radioactief labelen met dit radionuclide zijn ontwikkeld en goedgekeurd.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Lumark mag uitsluitend worden gebruikt door specialisten die ervaring hebben met in-vitro-radioactief labelen.

#### Dosering

De benodigde hoeveelheid Lumark voor het radioactief labelen en de hoeveelheid van het geneesmiddel dat radioactief moet worden gelabeld met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) en vervolgens wordt toegediend, hangt af van het radioactief te labelen geneesmiddel en het beoogde gebruik ervan. Zie de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

#### *Pediatrische patiënten*

Lees de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel voor meer informatie over het pediatrisch gebruik van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen.

## Wijze van toediening

Lumark is bedoeld voor *in vitro*-radioactief labelen van geneesmiddelen, die vervolgens via de goedgekeurde weg worden toegediend.

Lumark mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend.

Lumark is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Voor instructies voor de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vastgestelde of vermoedelijke zwangerschap of in het geval dat zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.6).

Informatie over de contra-indicaties met betrekking tot specifieke, met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen, bereid door radioactief labelen met Lumark vindt u in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het desbetreffende radioactief te labelen geneesmiddel.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Individuele rechtvaardiging van de baten/risicoverhouding

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd zijn ten opzichte van het te verwachten voordeel. De toegediende radioactiviteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het vereiste therapeutische effect te verkrijgen. Lumark mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend, maar moet worden gebruikt voor het radioactief labelen van dragermoleculen, zoals monoklonale antilichamen, peptiden of andere substraten.

### Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. Het in ontvangst nemen, bewaren, gebruiken, vervoeren en verwijderen van deze middelen is onderhevig aan de voorschriften en/of toepasselijke vergunningen van de bevoegde officiële instanties.

Radioactieve geneesmiddelen moeten zo worden bereid door de gebruiker dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Lees de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel voor informatie over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van met  $^{177}\text{Lu}$  gelabelde geneesmiddelen.

### Bescherming tegen straling

De toediening van een hoge activiteit (7,400 MBq) van het met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddel resulteert in een gemiddeld stralingsdosistempo op 1 m afstand van de patiënt van 4-11  $\mu\text{Sv}/\text{uur}$  na 24 uur. Dit is lager dan de drempelwaarde die als aanvaardbaar wordt beschouwd om uit het ziekenhuis te worden ontslagen (20  $\mu\text{Sv}/\text{uur}$ ). Voor een persoon in de nabijheid van de patiënt betekent dit dosistempo, uitgaande van voortdurende blootstelling op 2 m en een oneindige biologische halveringstijd (geen verwijdering door de patiënt na ontslag uit het ziekenhuis), een totale dosis van ongeveer 0,6 mSv, wat ongeveer de helft is van de voor het algemene publiek vastgestelde dosislimiet (1 mSv/jaar).

In rubriek 6.6. worden voorzorgsmaatregelen voor familieleden, verzorgers en ziekenhuispersoneel beschreven.

### Nierfunctiestoornis en hematologische stoornissen

## *Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie*

Myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) zijn waargenomen na behandeling met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het overwegen van de baten-risicoverhouding, vooral bij patiënten met mogelijke risicofactoren zoals eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (zoals alkylerende middelen).

## *Myelosuppressie*

Tijdens radioligandtherapie met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) kunnen anemie, trombocytopenie, leukopenie, lymfopenie en minder vaak neutropenie optreden. De meeste voorvallen zijn licht en van voorbijgaande aard, maar in sommige gevallen zijn bij patiënten bloed- en trombocytentransfusies nodig geweest. Bij sommige patiënten kan meer dan één cellijn worden getroffen en is melding gemaakt van pancytopenie die stopzetting van de behandeling noodzakelijk maakte. Een bloedbeeld dient bij aanvang te worden bepaald en tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd, in overeenstemming met klinische richtlijnen.

## *Bestraling van de nieren*

Radioactief gelabelde somatostatineanaloga worden via de nieren uitgescheiden. Er is bestralingsnefropathie gemeld na peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren bij gebruik van andere radio-isotopen. De nierfunctie, inclusief de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR), dient bij aanvang en tijdens de behandeling te worden beoordeeld en er dient bescherming van de nieren te worden overwogen, in overeenstemming met de klinische richtlijnen voor het radioactief gelabelde geneesmiddel.

## Hepatotoxiciteit

Er zijn gevallen van hepatotoxiciteit gemeld in de postmarketingfase en in de literatuur bij patiënten met levermetastasen die werden behandeld met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren. De leverfunctie dient tijdens de behandeling regelmatig te worden gemonitord. Dosisverlaging kan nodig zijn bij getroffen patiënten.

## 'Hormone release'-syndromen

Er zijn meldingen geweest van carcinoïde crisis en andere syndromen die gepaard gaan met het vrijkomen van hormonen uit functionele neuro-endocriene tumoren na lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-peptidereceptor-radionuclidetherapie, wat verband kan houden met bestraling van tumorcellen. Gemelde symptomen zijn onder andere blozen en diarree gepaard gaand met hypotensie. Observatie van patiënten door ziekenhuisopname gedurende de nacht dient in sommige gevallen te worden overwogen (bijv. patiënten met een slechte farmacologische controle van symptomen). In geval van hormonale crises kunnen behandelingen onder andere bestaan uit: intraveneuze hoge doses somatostatineanalogen, intraveneus vocht, corticosteroïden en correctie van verstoringen van de elektrolytenbalans bij patiënten met diarree en/of braken.

## Extravasatie

Er zijn meldingen van extravasatie van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde liganden in de postmarketingsetting. In geval van extravasatie moet de infusie van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet en moeten de specialist voor nucleaire geneeskunde en de radiofarmaceut onmiddellijk worden geïnformeerd. Behandeling moet in overeenstemming zijn met de lokale protocollen.

## Tumorlyssyndroom

Tumorlyssyndroom is gemeld na radioligandtherapie met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ). Patiënten met een voorgeschiedenis met nierfunctiestoornis en een hoge tumorlast kunnen een verhoogd risico hebben en dienen met extra voorzichtigheid te worden behandeld. De nierfunctie en de elektrolytenbalans dienen bij baseline en tijdens de behandeling te worden beoordeeld.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties van lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) met andere geneesmiddelen uitgevoerd. De mogelijke toepassing van chelatietherapieën zou van invloed kunnen zijn op het gebruik van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen.

Lees de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief gelabelde geneesmiddel voor informatie over interacties die met het gebruik van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen verband houden.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer wordt overwogen om een vrouw die zwanger kan worden een radioactief geneesmiddel toe te dienen, is het belangrijk om vast te stellen of de vrouw inderdaad zwanger is. Van iedere vrouw die een menstruatie heeft overgeslagen, moet worden aangenomen dat zij zwanger is, totdat het tegendeel is aangetoond. Als er twijfels zijn over een mogelijke zwangerschap (als de vrouw een menstruatie heeft overgeslagen, als zij een onregelmatige cyclus heeft, enz.) dienen alternatieve technieken zonder ioniserende straling (als die er zijn) aan de patiënt te worden aangeboden. Voordat met  $^{177}\text{Lu}$  gelabelde geneesmiddelen worden gebruikt, dient zwangerschap middels een adequate/gevalideerde test te zijn uitgesloten.

### Zwangerschap

Het gebruik van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen is gecontra-indiceerd tijdens een vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.3).

### Borstvoeding

Alvorens radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient overwogen te worden of de toediening van radionuclide kan worden uitgesteld totdat de moeder is gestopt met het geven van borstvoeding. Ook dient overwogen te worden wat het meest geschikte radioactieve middel is, waarbij de uitscheiding van radioactiviteit in de moedermelk in ogenschouw genomen moet worden. Als toediening noodzakelijk wordt geacht, dient de borstvoeding onderbroken te worden en de afgekolfde voeding te worden weggegooid.

### Vruchtbaarheid

Op basis van vakliteratuur en van een voorzichtige benadering (maximumdosis per patiënt van 10 GBq, gemiddeld labelingsresultaat en geen aanvullende maatregelen) kan ervan worden uitgegaan dat met  $^{177}\text{Lu}$  gelabelde middelen geen reproductietoxiciteit tot gevolg hebben, waaronder spermatogenetische schade aan de testes bij mannen of genetische schade aan de testes bij mannen of de ovaria bij vrouwen.

Meer informatie over het gebruik van met  $^{177}\text{Lu}$  gelabelde geneesmiddelen staat vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van het radioactief te labelen geneesmiddel.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De beïnvloeding van de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen na behandeling met middelen die met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) zijn gelabeld, staat vermeld in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen na intraveneuze toediening van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen die door radioactief labelen met Lumark zijn bereid, hangen af van het specifieke geneesmiddel dat wordt gebruikt.

Deze informatie is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel.

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan ioniserende straling gerechtvaardigd zijn op grond van het waarschijnlijke klinische voordeel. De toegediende activiteit moet zodanig zijn dat de resulterende stralingsdosis zo laag als redelijkerwijs mogelijk is, gelet op de noodzaak om het beoogde therapeutische resultaat te bereiken.

Blootstelling aan ioniserende straling is gecorreleerd met de inductie van kanker en de mogelijke ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. De stralingsdosis als gevolg van therapeutische blootstelling kan tot een hogere incidentie van kanker en mutaties leiden. In alle gevallen is het noodzakelijk om te waarborgen dat de risico's van de straling kleiner zijn dan die van de ziekte zelf.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden gerangschikt in groepen volgens de frequentieconventies van MedDRA: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie categorie</b>
<b>Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
Refractaire cytopenie met multilineage dysplasie (myelodysplastisch syndroom) (zie rubriek 4.4)	Vaak
Acute myeloïde leukemie (zie rubriek 4.4)	Soms
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Anemie	Zeer vaak
Trombocytopenie	
Leukopenie	
Lymfopenie	
Neutropenie	Vaak
Pancytopenie	Niet bekend
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Carcinoïde crisis	Niet bekend
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Tumorlyssyndroom	Niet bekend
<b>Maagdarmselstaandoeningen</b>	
Nausea	Zeer vaak
Braken	
Droge mond	Niet bekend
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Alopecia	Zeer vaak

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Droge mond is gemeld bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die behandeld werden met op PSMA gerichte, met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde radioliganden. Deze bijwerking was van voorbijgaande aard.

Alopecia, beschreven als licht en tijdelijk, is waargenomen bij patiënten die lutetium- ( $^{177}\text{Lu}$ )-peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren kregen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

### **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

De aanwezigheid van vrij lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chloride in het lichaam na onbedoelde toediening van Lumark zal leiden tot een toename van de beenmergtoxiciteit en beschadiging van de hemopoëtische stamcellen. In geval van onbedoelde toediening van Lumark moet de radiotoxiciteit voor de patiënt dan ook worden verlaagd door onmiddellijke (d.w.z. binnen 1 uur) toediening van preparaten die chelaatvormers zoals Ca-DTPA of Ca-EDTA bevatten, teneinde de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam te vergroten.

De volgende preparaten moeten beschikbaar zijn in medische instellingen waar Lumark wordt gebruikt voor het radioactief labelen van dragermoleculen voor therapeutische doeleinden:

- Ca-DTPA (trinatriumcalciumdiëthyleentriaminepenta-acetaat) of
- Ca-EDTA (calciumdinatriumethyleendi-aminetetra-acetaat)

Deze chelaatvormers dragen bij aan de eliminatie van lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-radiotoxiciteit door uitwisseling tussen het calciumion in het complex en het lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-ion. Doordat chelaatvormende liganden (DTPA, EDTA) wateroplosbare complexen kunnen vormen, worden de complexen en het gebonden lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) snel door de nieren geëlimineerd.

Er dient 1 g van de chelaatvormers te worden toegediend via langzame intraveneuze injectie gedurende 3-4 minuten of via infusie (1 g in 100-250 ml glucose of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie).

De werkzaamheid van de chelatie is het grootst onmiddellijk of binnen een uur na blootstelling, wanneer het radionuclide in de weefselvloeistoffen en het plasma circuleert of voor deze beschikbaar is. Een langer interval na blootstelling dan 1 uur sluit de toediening en effectieve werking van chelaatvormer met een lagere efficiëntie niet uit. De intraveneuze toediening mag niet langer dan 2 uur duren.

In elk geval moeten de bloedparameters van de patiënt worden gecontroleerd en moeten onmiddellijk gepaste maatregelen worden getroffen wanneer er aanwijzingen zijn dat het beenmerg is beschadigd.

De toxiciteit van het vrije lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) ten gevolge van in-vivoafgifte door het gelabelde biomolecuul in het lichaam tijdens de therapie kan worden verminderd door, na toediening, chelaatvormers toe te dienen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: **Nog niet toegewezen**, ATC-code: **Nog niet toegewezen**

Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chloride wordt geproduceerd door bestraling van  $^{176}\text{Lu}$  met neutronen. Het vervalt door emissie van bètastraling van maximaal 498 keV tot  $^{177}\text{Hf}$ -hafnium.  $^{177}\text{Lu}$ -lutetium heeft een halveringstijd van 6,647 dagen.

De farmacodynamische eigenschappen van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen die voorafgaand aan toediening worden bereid door radioactief labelen met Lumark, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel. Zie de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lumark in alle subgroepen van pediatrie patiënten vanwege het feit dat het specifieke geneesmiddel waarschijnlijk ineffectief of onveilig is voor een deel of alle pediatrie patiënten en vanwege het feit dat het specifieke geneesmiddel geen significant therapeutisch voordeel biedt boven bestaande behandelingen voor pediatrie patiënten. Deze verplichting vervalt echter niet voor diagnostisch of therapeutisch gebruik van het geneesmiddel nadat het aan een dragermolecuul is gekoppeld (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen die voorafgaand aan toediening worden bereid door radioactief labelen met Lumark, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel.

#### Distributie

De farmacokinetiek van lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) werd onderzocht bij ratten en muizen. De distributie en mineraalconcentraties in de organen werden onderzocht bij lage (9-10 mg/kg) en hoge (19-20 mg/kg) intraveneus aan ratten toegediende doses. Het bleek dat meer dan 78% van de doses werd gedistribueerd in de lever, botten en milt. Voor lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) leidden de verschillende doseringen niet tot een significant verschillende opname: een dag na toediening was 65% terechtgekomen in de lever, 5,3% in de milt en 13% in de botten. Met betrekking tot het distributiepatroon in bloed bleek dat 2 uur na toediening 15% van het in bloed aanwezige lutetium de bloedcellen was binnengedrongen, terwijl de resterende 85% nog in het serum aanwezig was.

Een uitgebreider onderzoek naar de biodistributie van lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chloride bij muizen bevestigt de relatief hoge opname in de lever, de nieren en het beenmerg. De resultaten gaven aan dat accumulatie van lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chloride in het beenmerg plaatsvindt en benadrukt het belang van peptidebinding van al het lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) bij de injectie en van de in-vivostabiliteit van het radionuclide-chelaatcomplex tijdens de therapie.

#### Farmacokinetische gegevens over Lumark die op vrij lutetium betrekking hebben:

Wanneer de precursor aan een dragermolecuul wordt gebonden, is het gehalte aan radioactief vrij lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) vermoedelijk lager dan de aangegeven hoeveelheden, afhankelijk van de gebruikte drager. De relevante gegevens staan vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van de gelabelde geneesmiddelen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

De toxicologische eigenschappen van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde geneesmiddelen die voorafgaand aan toediening worden bereid door radioactief labelen met Lumark, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel.

Bij dieren is geen toxiciteitsonderzoek met Lumark uitgevoerd.

De toxiciteit van lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chloride is onderzocht bij verschillende zoogdieren en bij toepassing van verschillende toedieningswegen. Intraperitoneale toediening resulteerde in gegeneraliseerde peritonitis met

adhesie en accumulatie van enig ascitesvocht. Bij toepassing van de intraperitoneale weg bedraagt de LD50 ongeveer 300 mg/kg bij muizen en ratten. Bij toepassing van de intraveneuze weg varieert de LD50 bij ratten en muizen tussen 30 en 60 mg/kg. Intraveneus toegediende doses resulteerde in verschillende effecten op de bloeddruk en een verlaagde hartslag. Elektrocardiogrammen lieten geen onregelmatigheden in hartritme of -geleiding zien. Effecten van de respiratie waren licht en variabel. Er werden geen grote onderscheidende veranderingen van de weefsels gevonden, waaruit blijkt dat er geen aanwijzingen zijn voor acute schade van het experiment. De studies wijzen erop dat de intraveneuze toxiciteit van de ionverbindingen van de zeldzame aardmetalen afnemen met atoomgewicht, waardoor lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) het minst toxisch van de reeks zou zijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Zoutzuur

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Het radioactief labelen van dragermoleculen, zoals monoklonale antilichamen, peptiden of andere substraten met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chloride is zeer gevoelig voor de aanwezigheid van onzuiverheden zoals metaalsporen.

Het is van belang alle glaswerk, injectienaalden, enz. die voor de bereiding van het radioactief gelabelde geneesmiddel worden gebruikt grondig te reinigen om deze vrij van dergelijke metaalozuiverheden te maken. Alleen injectienaalden (bijv. niet-metalen) die gewaarborgd bestand zijn tegen verdund zuur, mogen worden gebruikt om het risico op metaalozuiverheden te minimaliseren.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan de radioactief te labelen geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

Acht dagen vanaf de datum van het ART (= einde van de productie).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen straling.

Radioactieve geneesmiddelen dienen te worden bewaard conform de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De radiofarmaceutische precursor-oplossing is verpakt in kleurloze, type I glazen flacons van 10 ml, die zijn afgesloten met een broombutylrubberen stop en een aluminium verzegeling.

Elke flacon bevat een hoeveelheid van 0,1 tot 5 ml, overeenkomend met een activiteit van 8 tot 400 GBq op het ART.

De flacons worden ter bescherming in een afschermende loden container geplaatst en verpakt in een plastic pot.

Elke verpakking bevat een flacon in een loden container.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Lumark is niet bedoeld voor rechtstreeks gebruik bij patiënten.



Radiofarmaceutische geneesmiddelen mogen alleen door bevoegde personen in aangewezen klinische omgevingen worden ontvangen, gebruikt en toegediend. Het in ontvangst nemen, bewaren, gebruiken, vervoeren en verwijderen van deze middelen is onderworpen aan de voorschriften en/of toepasselijke vergunningen van de bevoegde officiële organisatie.

Radiofarmaceutische geneesmiddelen moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies voor de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Deze container mag niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van dit geneesmiddel beschadigd raakt.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneesmiddel en bestraling van het personeel tot een minimum wordt beperkt. Adequate afscherming is verplicht.

Het dosistempo aan het oppervlak en de geaccumuleerde dosis hangen af van veel factoren. Metingen op de locatie en tijdens het werk zijn van essentieel belang en dienen plaats te vinden om de totale stralingsdosis die het personeel oploopt nauwkeuriger en instructief te bepalen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt geadviseerd om de tijd te beperken dat ze in nauw contact zijn met patiënten die met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-radioactieve geneesmiddelen zijn geïnjecteerd. Aanbevolen wordt om van televisiebewakingssystemen gebruik te maken om de patiënten te bewaken. Gezien de lange halveringstijd van lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) wordt ten zeerste aangeraden inwendige besmetting te voorkomen. Om deze reden is het verplicht om beschermende handschoenen van hoogwaardige kwaliteit (latex/nitriël) te gebruiken bij rechtstreeks contact met het radioactieve geneesmiddel (flacon/spuit) en met de patiënt. Er gelden geen speciale adviezen om de blootstelling aan straling bij herhaalde blootstelling zoveel mogelijk te beperken, behoudens de strikte inachtneming van bovengenoemde adviezen.

De toediening van radioactieve geneesmiddelen brengt voor andere personen risico's van uitwendige straling of contaminatie door gemorste urine, braaksel enz. met zich mee. Er dienen beschermende voorzorgsmaatregelen tegen straling te worden getroffen conform de nationale voorschriften.

Lumark is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

I.D.B Holland B.V.  
Weverstraat 17  
5111 PV Baarle-Nassau  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1013/001

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015

Datum van laatste verlenging: 23 april 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

18 September 2020

## **11. DOSIMETRIE**

De stralingsdosis die de verschillende organen krijgen na toediening van een met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabeld geneesmiddel hangt af van het specifieke molecuul dat radioactief wordt gelabeld.

Informatie over de stralingsdosimetrie van elk afzonderlijk geneesmiddel na toediening van het radioactief gelabelde preparaat is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

Onderstaande dosimetrietabel dient ter evaluatie van de bijdrage van niet-gebonden lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) aan de stralingsdosis na toediening van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabeld geneesmiddel of die het gevolg is van een accidentele intraveneuze injectie van Lumark.

De dosimetrieschattingen zijn gebaseerd op biodistributiegegevens afkomstig van ICRP-30 en laten zien dat bot, lever en nieren de significante doelorganen voor de biodistributie van lutetium zijn.

Tabel 1. Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit voor verscheidene weefsels

	ICRP-30-gegevens
<i>Doelorgaan</i>	<b>Dosis/geïnjecteerde activiteit (mGy/MBq)</b>
Bijnieren	0,018
Hersenen	0,017
Borsten	0,005
Galblaaswand	0,012
Onderste dikkedarmwand	0,868
Dunne darm	0,069
Maagwand	0,038
Bovenste dikkedarmwand	0,327
Hartwand	0,009
Nieren	0,210
Lever	0,220
Longen	0,010
Spieren	0,012
Ovaria	0,015
Alvleesklier	0,012
Rood beenmerg	1,090
Osteogene cellen	7,530
Huid	0,007
Milt	0,008
Testes	0,006
Thymus	0,007
Schildklier	0,011
Urineblaaswand	0,240
Uterus	0,011
<b>Totale lichaam</b>	<b>0,185</b>
<i>Effectieve dosis (mSv/MBq)</i>	<b>0,35</b>

## 12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Vóór gebruik dienen verpakking en radioactiviteit te worden gecontroleerd. De activiteit kan met een ionisatiekamer worden gemeten. Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) is een bèta(-)/gammastraler. De meting van de activiteit met een ionisatiekamer is erg gevoelig voor geometrische factoren en dient bijgevolg uitsluitend te worden uitgevoerd onder deugdelijk gevalideerde geometrische voorwaarden.

Lumark is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

De gebruikelijke voorzorgsmaatregelen met betrekking tot steriliteit en radioactiviteit moeten in acht worden genomen.

De flacon mag nooit worden geopend en moet in de loden afscherming blijven. Het geneesmiddel moet met een steriele naald voor eenmalig gebruik en een spuit aseptisch door de stop heen worden opgetrokken, nadat de stop is gedesinfecteerd.

Er moeten adequate aseptische voorzorgsmaatregelen worden genomen, zodat Lumark steriel blijft en de steriliteit gedurende de gehele labelingsprocedure gehandhaafd blijft.

De chelaatvormer en andere reagentia dienen aan de flacon met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )-chloride te worden toegevoegd. Vrij lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) wordt opgenomen en accumuleert in de botten. Dit kan mogelijk leiden tot osteosarcomen. Het wordt aanbevolen een bindmiddel zoals DTPA toe te voegen voorafgaand aan de intraveneuze toediening van met lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) gelabelde conjugaten om een complex met eventueel aanwezig vrij lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) te vormen, waardoor lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ ) snel wordt geklaard door de nieren.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.