

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilumira 37 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 37 GBq (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid zum Kalibrierzeitpunkt (CAL); dies entspricht maximal 9 Mikrogramm Lutetium (^{177}Lu) (als Chlorid).

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält ein Volumen in einem Bereich von 0,05 ml bis 1,2 ml; dies entspricht einer Aktivität in einem Bereich von 1,8 bis 44,4 GBq zum CAL.

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält ein Volumen in einem Bereich von 0,05 ml bis 6,6 ml; dies entspricht einer Aktivität in einem Bereich von 1,8 bis 244,2 GBq zum CAL.

Der CAL ist definiert als Dienstag nach Abschluss der Synthese um 19:00 Uhr mitteleuropäischer Zeit (MEZ). Die minimale spezifische Aktivität beträgt 3 000 GBq/mg zum CAL.

Die Aktivität zum vom Kunden festgelegten Datum und Zeitpunkt, als Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART) angegeben, wird durch die Zeit ab dem CAL und die Halbwertszeit von Lutetium (^{177}Lu) bestimmt .

Lutetium (^{177}Lu) hat eine Halbwertszeit von 6,7 Tagen. Lutetium (^{177}Lu) zerfällt durch β -Minus-Emission zu stabilem Hafnium (^{177}Hf), wobei die am häufigsten vorkommende β -Minus-Strahlung (79,3 %) eine maximale Energie von 497 keV aufweist. Außerdem wird niederenergetische Gammastrahlung emittiert, beispielsweise bei 113 keV (6,2 %) und 208 keV (11 %).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Markerzubereitung, Lösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ilumira ist eine Markerzubereitung und nicht zur direkten Anwendung am Patienten vorgesehen. Es darf nur zur radioaktiven Markierung von Trägermolekülen verwendet werden, die spezifisch für die radioaktive Markierung mit (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid entwickelt und zugelassen wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ilumira darf nur von spezialisierten Anwendern verwendet werden, die über entsprechende Erfahrung mit radioaktiver *In-vitro*-Markierung verfügen.

Dosierung

Die Menge an Ilumira, die zur radioaktiven Markierung benötigt wird, und die Menge des mit Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimittels, das anschließend gegeben wird, hängen von dem radioaktiv zu markierenden Arzneimittel und der vorgesehenen Anwendung ab. Nähere Angaben sind

der Fachinformation bzw. der Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Kinder und Jugendliche

Nähere Informationen zur Anwendung von mit Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen sind der Fachinformation bzw. Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Art der Anwendung

Ilumira ist zur radioaktiven *In-vitro*-Markierung von Arzneimitteln vorgesehen, die anschließend entsprechend der zugelassenen Art ihrer Anwendung verabreicht werden.

Ilumira darf dem Patienten nicht direkt gegeben werden.

Hinweise zur Zubereitung der Markerzubereitungslösung vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende Schwangerschaft, Verdacht auf Schwangerschaft oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.6).

Informationen zu Gegenanzeigen bei einzelnen mit Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die durch radioaktive Markierung mit Ilumira hergestellt wurden, sind der Fachinformation oder der Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten

Die Strahlenexposition muss bei jedem einzelnen Patienten durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie möglich sein, aber ausreichend, um den erforderlichen therapeutischen Erfolg erzielen zu können.

Ilumira darf dem Patienten nicht direkt gegeben werden, sondern muss für die radioaktive Markierung von Trägermolekülen wie monoklonalen Antikörpern, Peptiden, Vitaminen oder anderen Substraten verwendet werden.

Nierenfunktionsstörung und hämatologische Erkrankungen

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss bei diesen Patienten sorgfältig abgewogen werden, da eine erhöhte Strahlenexposition auftreten kann. Es wird empfohlen, eine individuelle strahlendosimetrische Bewertung bestimmter Organe durchzuführen, die nicht die Zielorgane der Therapie sein müssen.

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie

Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) wurden nach Behandlung mit einer Lutetium(^{177}Lu)-basierten Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie von neuroendokrinen Tumoren beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses berücksichtigt werden, insbesondere bei Patienten mit potentiellen Risikofaktoren, wie einer vorherigen Behandlung mit chemotherapeutischen Substanzen (wie z. B. alkylierenden Substanzen).

Myelosuppression

Während der Radioliganden-Therapie mit Lutetium (^{177}Lu) kann es zu Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie und weniger häufig zu Neutropenie kommen. Die meisten Ereignisse waren von milder Ausprägung und vorübergehender Natur, aber in einigen Fällen benötigten die Patienten Blut- und Thrombozyteninfusionen. Bei manchen Patienten kann mehr als eine Zelllinie betroffen sein und es wurden Panzytopenien berichtet, die einen Abbruch der Behandlung erforderlich machten. Gemäß der klinischen Richtlinien muss ein Blutbild vor Behandlungsbeginn erstellt und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden.

Bestrahlung der Nieren

Radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga werden über die Nieren ausgeschieden. Nach Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapien von neuroendokrinen Tumoren mit anderen Radioisotopen wurde eine durch Radioaktivität verursachte Nephropathie berichtet. Gemäß der klinischen Richtlinien über radioaktiv markierte Arzneimittel sollte vor Behandlungsbeginn sowie während der Behandlung die Nierenfunktion einschließlich der glomerulären Filtrationsrate (GFR) untersucht werden und es sollten Schutzmaßnahmen für die Nieren erwogen werden.

Hepatotoxizität

In der Zeit nach der Zulassung und in der Literatur wurden Fälle von Hepatotoxizität bei Patienten mit Lebermetastasen während der Behandlung mit einer Lutetium(^{177}Lu)-basierten Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie von neuroendokrinen Tumoren berichtet. Die Leberfunktion sollte während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Bei betroffenen Patienten kann eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Hormonsekretionssyndrome

Es liegen Berichte über eine Karzinoid-Krise und andere durch eine übermäßige Freisetzung von Hormonen aus funktionellen neuroendokrinen Tumoren assoziierte Syndrome nach einer Lutetium(^{177}Lu)-basierten Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie vor, die im Zusammenhang mit der Bestrahlung der Tumorzellen stehen könnten. Zu den berichteten Symptomen zählen Hitzegefühl und Diarrhö in Verbindung mit Hypotonie. In manchen Fällen sollte eine stationäre Beobachtung der Patienten über Nacht erwogen werden (z. B. bei Patienten mit pharmakologisch schlecht kontrollierten Symptomen). Bei Hormonkrisen könnte unter anderem wie folgt behandelt werden: intravenös hochdosierte Somatostatin-Analoga, intravenöse Flüssigkeitstherapie, Kortikosteroide sowie Korrektur der Elektrolytungleichgewichte bei Patienten mit Diarrhö und/oder Erbrechen.

Tumorlysesyndrom

Im Anschluss an eine Lutetium (^{177}Lu)-basierte Radioliganden-Therapie wurden Fälle mit Tumorlysesyndrom berichtet. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Niereninsuffizienz und hoher Tumormasse könnte ein größeres Risiko bestehen. Daher müssen diese Patienten mit erhöhter Vorsicht behandelt werden. Die Nierenfunktion sowie der Elektrolythaushalt müssen zu Beginn und während der Behandlung beurteilt werden.

Paravasation

Nach der Zulassung wurde über Fälle von Paravasaten mit Lutetium (^{177}Lu)-markierten Liganden berichtet. Im Falle des Auftretens eines Paravasats muss die Infusion des mit Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimittels unverzüglich gestoppt werden und ein Facharzt für Nuklearmedizin und der Radiopharmakologe informiert werden. Die Behandlung des Paravasats sollte entsprechend den lokalen Protokollen erfolgen.

Strahlenschutz

Im Rahmen einer Punktquellen-Approximation wurde gezeigt, dass die durchschnittliche Dosisleistung, der eine Person in einem Abstand von 1 Meter von der Körpermitte des Patienten mit

einem Abdominalradius von 15 cm 20 Stunden nach Anwendung einer Dosis von 7,4 GBq eines mit Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimittels (restliche Radioaktivität 1,5 GBq) ausgesetzt ist, $3,5 \mu\text{Sv/h}$ beträgt. Wird der Abstand zum Patienten auf 2 Meter verdoppelt, reduziert dies die Dosisleistung um einen Faktor von 4, auf $0,9 \mu\text{Sv/h}$. Dieselbe Dosis bei einem Patienten mit einem Abdominalradius von 25 cm führt bei einem Abstand von 1 Meter zu einer Dosisleistung von $2,6 \mu\text{Sv/h}$. Der allgemeingültige Schwellenwert für die Entlassung des behandelten Patienten aus dem Krankenhaus ist $20 \mu\text{Sv/h}$. In den meisten Ländern ist die Expositionsgrenze für Klinikpersonal dieselbe wie für die allgemeine Öffentlichkeit, und zwar 1 mSv/Jahr . Wenn die Dosisleistung von $3,5 \mu\text{Sv/h}$ als Durchschnittswert herangezogen wird, darf das Klinikpersonal ca. 300 Stunden/Jahr in unmittelbarer Nähe zu Patienten arbeiten, die mit durch Lutetium (^{177}Lu)-markierten radioaktiven Arzneimitteln behandelt wurden, ohne Strahlenschutzrüstung zu tragen. Selbstverständlich wird von den Mitarbeitern im Bereich der Nuklearmedizin erwartet, standardmäßige Strahlenschutzrüstung zu tragen.

Alle weiteren Personen, die sich in unmittelbarer Nähe zum behandelten Patienten befinden, sollten über Möglichkeiten informiert werden, wie sie ihre Exposition gegenüber der vom Patienten ausgehenden Strahlung reduzieren können.

Besondere Warnhinweise

Informationen zu besonderen Warnhinweisen und besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von mit Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln sind auch der Fachinformation bzw. der Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Weitere Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf Angehörige, Pflegekräfte und Klinikpersonal, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Informationen zu mit der Anwendung von Lutetium(^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln verbundenen Wechselwirkungen sind der Fachinformation bzw. der Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Wenn die Gabe von radioaktiven Arzneimitteln an eine Frau im gebärfähigen Alter geplant ist, muss zuvor unbedingt festgestellt werden, ob sie schwanger ist. Jede Frau, bei der eine Monatsblutung ausgeblieben ist, sollte so lange als schwanger betrachtet werden, bis das Gegenteil bewiesen ist. Wenn Zweifel in Bezug auf eine mögliche Schwangerschaft einer Frau bestehen (wenn eine Periode ausgeblieben ist, wenn die Periode sehr unregelmäßig ist usw.), sollten der Patientin andere Methoden (sofern verfügbar) angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung verwendet wird. Vor der Anwendung von Lutetium(^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln ist eine Schwangerschaft mit einem geeigneten/validierten Test auszuschließen.

Schwangerschaft

Lutetium(^{177}Lu)-markierte Arzneimittel dürfen aufgrund des Risikos für eine Exposition des Fötus gegenüber ionisierender Strahlung während einer bestehenden Schwangerschaft, bei Verdacht auf Schwangerschaft oder nicht ausgeschlossener Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Bevor radioaktive Arzneimittel an eine stillende Frau gegeben werden, sollte die Möglichkeit erwogen werden, die Anwendung des Radionuklids zu verschieben, bis die Frau das Stillen beendet hat. Des Weiteren sollte überlegt werden, welches radioaktive Arzneimittel am besten geeignet ist, wobei der Übergang von Radioaktivität in die Muttermilch zu berücksichtigen ist. Wenn die Anwendung als notwendig erachtet wird, muss das Stillen unterbrochen und die abgepumpte Milch verworfen werden.

Fertilität

Die Wirkungen von (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. Für männliche und weibliche Geschlechtsorgane wurden niedrige Expositionen gezeigt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Lutetium(¹⁷⁷Lu)-markierte Arzneimittel eine Reproduktionstoxizität wie beispielsweise spermatogenetische Schäden in männlichen Hoden oder genetische Schädigungen in männlichen Hoden bzw. weiblichen Eierstöcken verursachen.

Nähere Informationen in Bezug auf die Fertilität sowie zur Anwendung von Lutetium(¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter, während der Schwangerschaft und Stillzeit sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nach Behandlung mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimitteln sind der Fachinformation bzw. der Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die auf eine Anwendung eines Lutetium(¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimittels, das durch radioaktive Markierung mit Ilumira hergestellt wurde, folgenden Nebenwirkungen sind von dem jeweiligen angewendeten Arzneimittel abhängig. Derartige Informationen sind der Fachinformation bzw. der Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann Krebs auslösen und es besteht die Möglichkeit einer Entwicklung von Erbschäden. Die durch die therapeutische Exposition bedingte Strahlendosis kann zu vermehrtem Auftreten von Krebs und Mutationen führen. Es muss daher in jedem Fall sichergestellt sein, dass die Risiken aufgrund der Strahlenexposition geringer sind als die der Krankheit selbst.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Konvention gemäß ihrer Häufigkeit in Kategorien eingeteilt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte		Refraktäre Zytopenie mit multilineärer	Akute myeloische Leukämie	

Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		Dysplasie (Myelodysplastisches Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4)	(siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Thrombozytopenie Leukopenie Lymphopenie	Neutropenie		Panzytopenie
Endokrine Erkrankungen				Karzinoid-Krise
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Tumorlysesyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen			Mund-trockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Alopezie			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Mund-trockenheit

Vorübergehende Mundtrockenheit wurde bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom berichtet, die mit Lutetium (¹⁷⁷Lu)-markierte und gegen PSMA gerichtete Arzneimittel erhielten.

Alopezie

Eine als leicht und vorübergehend beschriebene Alopezie wurde bei Patienten beobachtet, die die Lutetium(¹⁷⁷Lu)-basierte Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie bei neuroendokrinen Tumoren erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Anwesenheit von freiem (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid im Körper nach einer versehentlichen Anwendung von Ilumira führt zu erhöhter Knochenmarkstoxizität und einer Schädigung der hämatopoetischen Stammzellen. Daher muss im Fall einer versehentlichen Anwendung von Ilumira die Radiotoxizität für den Patienten unverzüglich (d. h. innerhalb 1 Stunde) durch Gabe von Mitteln, die Chelatoren (Komplexbildner) wie Ca-DTPA oder Ca-EDTA enthalten, reduziert werden, um die Elimination des Radionuklids aus dem Körper zu beschleunigen.

In medizinischen Einrichtungen, die zu therapeutischen Zwecken Ilumira zur radioaktiven Markierung von Trägermolekülen verwenden, müssen folgende Mittel verfügbar sein:

- Ca-DTPA (Calcium-Trinatrium-Diethylentriaminpentaacetat) oder
- Ca-EDTA (Calcium-Dinatrium-Ethylendiamintetraacetat)

Diese Chelatbildner unterstützen die Elimination der Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Radiotoxizität, indem sie das Calcium-Ion im Komplex gegen ein Lutetium(¹⁷⁷Lu)-Ion austauschen. Aufgrund der Fähigkeit der

Chelat-Liganden (DTPA, EDTA) zur Bildung wasserlöslicher Komplexe werden diese Komplexe samt dem gebundenen Lutetium (^{177}Lu) rasch über die Nieren ausgeschieden.

Gegeben werden sollte 1 g der Chelatbildner durch langsame, über 3-4 Minuten andauernde intravenöse Injektion oder durch Infusion (1 g in 100-250 ml Glucose oder in isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion).

Die Wirksamkeit dieser Entgiftung mittels Chelatbildnern ist unmittelbar nach oder innerhalb einer Stunde nach Exposition, wenn das Radionuklid noch in Gewebsflüssigkeit und Plasma zirkuliert bzw. verfügbar ist, am höchsten. Auch mehr als 1 Stunde nach Exposition kann der Chelator noch wirksam gegeben werden; seine Wirksamkeit dürfte allerdings vermindert sein. Die intravenöse Gabe sollte nicht länger als 2 Stunden dauern.

In jedem Fall müssen die Blutwerte des Patienten überwacht und bei Nachweis einer Radiotoxizität sofort geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Die Toxizität von freiem Lutetium (^{177}Lu) aufgrund einer während der Therapie erfolgenden In-vivo-Freisetzung aus dem markierten Biomolekül in den Körper kann durch die anschließende Gabe von Chelatbildnern vermindert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Radiotherapeutika, andere Radiotherapeutika, ATC-Code: V10X

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Lutetium(^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch radioaktive Markierung mit (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid hergestellt wurden, sind von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels abhängig. Nähere Angaben sind der Fachinformation bzw. der Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Lutetium (^{177}Lu) emittiert Beta(β^-)-Teilchen mit mittlerer Maximalenergie (0,498 MeV) und einer maximalen Gewebepenetration von ca. 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) emittiert darüber hinaus niederenergetische Gammastrahlen, die mit denselben Lutetium(^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln eine Szintigraphie sowie Untersuchungen der Bioverteilung und der Dosimetrie ermöglichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lutetium(^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch radioaktive Markierung mit Ilumira hergestellt wurden, sind von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels abhängig.

Verteilung nach versehentlicher intravenöser Gabe von (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid

Daten aus Versuchen an Mäusen, Ratten und Kaninchen zeigen, dass mehr als die Hälfte des Lutetiums (^{177}Lu), das in den systemischen Kreislauf gelangt, im Skelett abgelagert wird, wobei nur geringe Mengen in die Leber und die Nieren gelangen. Lutetium (^{177}Lu) hat eine biologische Halbwertszeit von 10 bis 40 Tagen im Weichgewebe von Mäusen und Ratten, aber eine sehr lange Halbwertszeit im Skelett. Diese langen Halbwertszeiten im Skelett sind jedoch für (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid n.c.a. nicht relevant, da es mit einer Halbwertszeit von 6,7 Tagen nach der Verabreichung vollständig zerfällt und so eine Akkumulation im Laufe der Zeit verhindert wird. Nach intravenöser Injektion von (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid wird Lutetium (^{177}Lu) überwiegend, aber langsam im Urin ausgeschieden. Es wird auch eine gewisse Ausscheidung über den Stuhl beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften von Lutetium(¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch radioaktive Markierung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid hergestellt wurden, sind von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels abhängig.

Die Toxizität von nicht radioaktivem Lutetiumchlorid wurde an verschiedenen Säugetierarten unter Verwendung unterschiedlicher Arten der Anwendung untersucht. Die intraperitoneale LD50 für Mäuse wurde mit ca. 315 mg/kg angegeben. Bei Katzen wurden bei einer kumulativen intravenösen Dosis von bis zu 10 mg/kg keine pharmakologischen Auswirkungen auf die Atmung und die kardiovaskuläre Funktion beobachtet. Eine hohe Dosis von 10 GBq (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid enthält 2,4 µg Lutetium, entsprechend einer Dosis beim Menschen von 0,034 µg/kg. Diese Dosis liegt ca. 7 Größenordnungen unter der intraperitonealen LD50 für Mäuse und mehr als 5 Größenordnungen unter der bei Katzen beobachteten Dosis ohne beobachtete Wirkung (NOEL). Eine durch Lutetium bedingte Metallionen-Toxizität von mit Ilumira (¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimitteln kann daher ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure 0,15 %

6.2 Inkompatibilitäten

Die radioaktive Markierung von Arzneimitteln wie beispielsweise monoklonalen Antikörpern, Peptiden, Vitaminen oder anderen Substraten mit (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid reagiert sehr empfindlich auf die Anwesenheit von Spurenmetall-Verunreinigungen.

Es ist wichtig, dass alle für die Herstellung des mit Lutetium (¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimittels verwendeten Glasgeräte, Spritzenadeln usw. gründlich gereinigt sind, um sicherzustellen, dass sie frei von derartigen Spurenmetall-Verunreinigungen sind. Um Spurenmetall-Verunreinigungen zu minimieren, sollten ausschließlich Spritzenadeln (z. B. nichtmetallische) mit nachgewiesener Beständigkeit gegen schwache Säuren verwendet werden.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln außer den radioaktiv zu markierenden Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

10 Tage ab dem Datum der Herstellung.

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unverzüglich angewendet werden, es sei denn, durch die Methode zur Entnahme aus der Durchstechflasche oder zur Hinzufügung zur Durchstechflasche wird das Risiko einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen Zeit und Bedingungen der Lagerung nach Anbruch vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor unnötiger Strahlenexposition zu schützen.

Die Aufbewahrung von radioaktiven Arzneimitteln sollte in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 2-ml- oder 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I), mit einem fluorpolymerbeschichteten Brombutylgummistopfen, verschlossen mit einer Kappe aus Aluminium.

Die Durchstechflaschen werden zur Abschirmung in ein Bleibehältnis gestellt und in einen Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

2-ml-Durchstechflasche: 1, 2, 3 oder 4 Durchstechflaschen

10-ml-Durchstechflasche: 1, 2, 3 oder 4 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ilumira ist nicht zur direkten Anwendung an Patienten vorgesehen.

Allgemeiner Warnhinweis

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen und in speziell dafür vorgesehenen klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Empfang, Lagerung, Anwendung, Transport und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Hinweise zur Radiomarkierung von Trägermolekülen bzw. der Zubereitung der anwendungsbereiten Markerzubereitungslösung, siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieser Markerzubereitungslösung die Unversehrtheit dieses Behältnisses beeinträchtigt wird, darf diese nicht verwendet werden.

Die Anwendung hat so zu erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination der Markerzubereitungslösung und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. Ausreichende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Die Dosisleistungen an der Oberfläche und die angereicherte Dosis hängen von vielen Faktoren ab. Messungen am Standort und während der Arbeit sind unabdingbar und sollten zur genaueren und aufschlussreichen Ermittlung der Gesamtstrahlendosis, der das Personal ausgesetzt ist, geübt werden. Das medizinische Personal ist angehalten, die Dauer des engen Kontakts mit Patienten, denen mit Lutetium (^{177}Lu)-markierte Radiopharmazeutika injiziert werden, zu minimieren. Es wird empfohlen, die Patienten mit Fernsehmonitorsystemen zu überwachen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Lutetium (^{177}Lu) wird insbesondere die Vermeidung einer internen Kontamination empfohlen. Aus diesem Grund ist bei direktem Kontakt mit dem Radiopharmazeutikum (Durchstechflasche/Spritze) und dem Patienten das Tragen qualitativ hochwertiger Schutzhandschuhe (Latex/Nitril) zwingend erforderlich. Zur Minimierung der durch wiederholte Exposition bedingten Strahlenexposition gibt es keine spezifischen Empfehlungen, außer der strikten Einhaltung der vorstehend genannten.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung oder durch Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Die nach der intravenösen Gabe eines Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimittels von verschiedenen Organen aufgenommene Strahlendosis ist von dem jeweiligen radioaktiven Arzneimittel abhängig.

Informationen zur Strahlendosimetrie jedes einzelnen mit Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimittels nach Anwendung der radioaktiv markierten Zubereitung sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Anhand der nachfolgenden Dosimetrietabellen kann die Beteiligung von nicht-konjugiertem Lutetium (^{177}Lu) an der Strahlendosis nach Anwendung von Lutetium(^{177}Lu)-markiertem Arzneimittel oder aufgrund einer versehentlichen intravenösen Injektion von Ilumira bewertet werden.

Die Dosisberechnungen (absorbierte normalisierte Dosen für Zielorgane [mGy/MBq] und effektive normalisierte Dosen [mSv/MBq]) erfolgten unter Verwendung der Medical Internal Radiation Dose (MIRD) S-Wert-Methode für jedes Organ nach Gabe von 1 000 MBq. Nachfolgend sind die

Organdosen für ein männliches und weibliches Modell für Erwachsene sowie für männliche und weibliche Modelle für 15-Jährige, 10-Jährige, 5-Jährige, 1-Jährige und Neugeborene aufgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Nieren und Leber die wesentlichen Zielorgane für die Bioverteilung von (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid sind und rotes Knochenmark das dosislimitierende Organ.

Tabelle 2 Geschätzte normalisierte absorbierte Organdosen [mGy/MBq] und normalisierte effektive Dosis [mSv/MBq] von ¹⁷⁷LuCl₃ in männlichen Modellen, berechnet unter Verwendung der Medical Internal Radiation Dose (MIRD) S-Wert-Methode

Zielorgan	Erwachsene	15 Jahre alt	10 Jahre alt	5 Jahre alt	1 Jahr alt	Neugeborene
Fettgewebe	1,80E-03	2,12E-03	3,16E-03	5,35E-03	9,06E-03	2,30E-02
Nebennieren	2,26E-02	2,43E-02	4,21E-02	7,00E-02	1,30E-01	3,58E-01
Alveolär-interstitiell	2,48E-02	2,89E-02	5,06E-02	8,39E-02	1,61E-01	4,73E-01
Sekretorische Zellen der Bronchiolen	1,93E-02	1,69E-02	3,03E-02	5,03E-02	1,08E-01	2,96E-01
Gehirn	4,50E-03	5,59E-03	8,23E-03	1,32E-02	1,98E-02	5,58E-02
Brust	2,27E-03	3,26E-03	4,87E-03	8,83E-03	1,24E-02	4,06E-02
Basalzellen der Bronchien	2,53E-02	1,57E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Sekretorische Zellen der Bronchien	2,50E-02	1,57E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Endostale Zellen	8,08E-02	3,93E-02	8,91E-02	2,41E-01	6,76E-01	6,44E-01
ET1 Basalzellen*	3,85E-03	5,47E-03	1,90E-03	4,62E-03	6,45E-03	1,68E-02
ET2 Basalzellen**	3,38E-03	1,88E-02	7,96E-03	1,26E-02	1,76E-02	3,72E-02
Augenlinse	2,00E-03	1,82E-03	2,40E-03	3,27E-03	3,77E-03	8,73E-03
Gallenblasenwand	1,67E-02	1,03E-02	1,57E-02	2,34E-02	3,96E-02	8,41E-02
Herzwand	1,77E-02	1,85E-02	3,31E-02	5,45E-02	9,83E-02	2,87E-01
Nieren	1,03E-01	1,32E-01	2,40E-01	4,06E-01	8,53E-01	2,50E+00
Stammzellschicht des Linkskolons	1,19E-02	1,50E-02	2,46E-02	4,08E-02	7,09E-02	2,07E-01
Leber	1,74E-01	2,25E-01	4,01E-01	6,78E-01	1,36E+00	3,57E+00
Extrathorakale Lymphknoten	1,99E-03	5,93E-03	7,33E-03	1,08E-02	1,39E-02	4,04E-02
Systemische Lymphknoten	5,04E-03	3,59E-03	4,98E-03	8,42E-03	1,36E-02	3,36E-02
Thorakale Lymphknoten	4,70E-03	5,46E-03	8,95E-03	1,56E-02	2,45E-02	5,42E-02
Muskel	5,23E-03	6,82E-03	1,22E-02	2,16E-02	4,78E-02	9,72E-02
Mundschleimhaut	3,32E-03	6,89E-03	8,66E-03	1,50E-02	1,62E-02	4,94E-02
Speiseröhre	8,72E-03	8,94E-03	1,42E-02	2,30E-02	3,17E-02	1,15E-01
Eierstöcke	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
Hypophyse	3,06E-03	5,35E-03	6,41E-03	1,01E-02	2,16E-02	4,50E-02
Bauchspeicheldrüse	1,02E-02	1,50E-02	2,57E-02	4,12E-02	6,95E-02	2,04E-01
Prostata	2,15E-03	2,64E-03	4,88E-03	7,68E-03	1,10E-02	3,56E-02
Rotes Knochenmark	2,38E-02	3,77E-02	4,11E-02	9,45E-02	2,27E-01	7,13E-01
Stammzellschicht des Rechtskolons	1,32E-02	1,65E-02	2,65E-02	4,39E-02	7,44E-02	2,15E-01
Stammzellschicht des Rektosigmoids	8,74E-03	1,09E-02	1,74E-02	2,80E-02	4,73E-02	1,37E-01
Speicheldrüsen	2,52E-03	5,00E-03	6,26E-03	9,83E-03	1,32E-02	4,51E-02
Stammzellschicht des Dünndarms	9,89E-03	2,52E-02	4,32E-02	7,24E-02	1,34E-01	3,80E-01

Zielorgan	Erwachsene	15 Jahre alt	10 Jahre alt	5 Jahre alt	1 Jahr alt	Neugeborene
Haut	1,77E-03	2,22E-03	3,56E-03	5,57E-03	8,47E-03	2,71E-02
Milz	1,60E-02	1,98E-02	3,35E-02	5,61E-02	9,85E-02	2,97E-01
Stammzellschicht des Magens	3,87E-02	4,73E-02	8,48E-02	1,42E-01	2,78E-01	7,53E-01
Hoden	1,73E-03	2,43E-03	5,33E-03	6,61E-03	6,68E-03	2,09E-02
Thymus	3,29E-03	3,57E-03	5,92E-03	9,54E-03	1,47E-02	4,89E-02
Schilddrüse	4,69E-03	5,29E-03	7,67E-03	1,26E-02	1,85E-02	6,96E-02
Zunge	3,02E-03	4,90E-03	6,68E-03	1,05E-02	1,36E-02	4,42E-02
Mandeln	3,88E-03	5,18E-03	6,99E-03	1,05E-02	1,37E-02	5,01E-02
Harnblasenwand	1,79E-03	2,02E-03	3,00E-03	4,44E-03	8,66E-03	1,90E-02
Harnleiter	3,03E-03	4,23E-03	6,75E-03	1,25E-02	2,17E-02	6,13E-02
Gebärmutter	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
Ganzer Körper	1,80E-03	1,89E-03	2,93E-03	4,52E-03	7,61E-03	1,66E-02
Effektive Dosis	2,26E-02	2,87E-02	4,75E-02	8,34E-02	1,68E-01	4,61E-01

*ET1 Basalzellen – Endothelin-1 Basalzellen

**ET2 Basalzellen – Endothelin-2 Basalzellen

Tabelle 3 Geschätzte normalisierte absorbierte Organdosen [mGy/MBq] und normalisierte effektive Dosis [mSv/MBq] von ¹⁷⁷LuCl₃ in weiblichen Modellen, berechnet unter Verwendung der Medical Internal Radiation Dose (MIRD) S-Wert-Methode

Zielorgan	Erwachsene	15 Jahre alt	10 Jahre alt	5 Jahre alt	1 Jahr alt	Neugeborene
Fettgewebe	1,60E-03	2,09E-03	3,13E-03	5,31E-03	9,04E-03	2,29E-02
Nebennieren	2,90E-02	2,56E-02	4,21E-02	7,00E-02	1,30E-01	3,58E-01
Alveolär-interstitiell	2,85E-02	3,06E-02	5,06E-02	8,43E-02	1,61E-01	4,73E-01
Sekretorische Zellen der Bronchiolen	2,17E-02	1,83E-02	3,03E-02	5,06E-02	1,08E-01	2,96E-01
Gehirn	5,16E-03	5,14E-03	8,55E-03	8,51E-03	1,98E-02	5,58E-02
Brust	2,02E-03	3,06E-03	4,72E-03	8,74E-03	1,23E-02	4,04E-02
Basalzellen der Bronchien	2,98E-02	1,68E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Sekretorische Zellen der Bronchien	2,95E-02	1,68E-02	2,78E-02	4,64E-02	1,00E-01	2,65E-01
Endostale Zellen	9,68E-02	4,26E-02	8,91E-02	2,41E-01	6,76E-01	6,44E-01
ET1 Basalzellen*	3,51E-03	2,16E-03	1,89E-03	4,56E-03	6,37E-03	1,66E-02
ET2 Basalzellen**	3,43E-03	6,22E-03	7,95E-03	1,25E-02	1,76E-02	3,72E-02
Augenlinse	1,91E-03	1,59E-03	2,39E-03	3,23E-03	3,73E-03	8,73E-03
Gallenblasenwand	1,98E-02	1,16E-02	1,58E-02	2,36E-02	3,97E-02	8,49E-02
Herzwand	2,14E-02	2,00E-02	3,31E-02	5,44E-02	9,86E-02	2,87E-01
Nieren	1,31E-01	1,50E-01	2,40E-01	4,06E-01	8,53E-01	2,50E+00
Stammzellschicht des Linkskolons	1,29E-02	1,44E-02	2,46E-02	4,08E-02	7,09E-02	2,07E-01
Leber	2,14E-01	2,49E-01	4,01E-01	6,78E-01	1,36E+00	3,57E+00
Extrathorakale Lymphknoten	1,91E-03	5,16E-03	7,32E-03	1,07E-02	1,39E-02	4,04E-02
Systemische Lymphknoten	5,08E-03	3,07E-03	4,98E-03	8,42E-03	1,36E-02	3,36E-02
Thorakale Lymphknoten	5,32E-03	6,48E-03	8,95E-03	1,56E-02	2,45E-02	5,42E-02

Zielorgan	Erwachsen	15 Jahre alt	10 Jahre alt	5 Jahre alt	1 Jahr alt	Neugeborene
Muskel	6,31E-03	7,34E-03	1,22E-02	2,16E-02	4,79E-02	9,73E-02
Mundschleimhaut	6,15E-03	5,68E-03	8,79E-03	1,52E-02	1,66E-02	5,06E-02
Speiseröhre	9,38E-03	8,30E-03	1,42E-02	2,30E-02	3,17E-02	1,15E-01
Eierstöcke	4,74E-03	3,17E-03	4,25E-03	7,54E-03	1,47E-02	5,69E-02
Hypophyse	9,20E-03	4,30E-03	6,90E-03	1,05E-02	2,28E-02	4,99E-02
Bauchspeicheldrüse	1,64E-02	1,64E-02	2,57E-02	4,13E-02	6,95E-02	2,04E-01
Prostata	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
Rotes Knochenmark	2,65E-02	3,84E-02	4,11E-02	9,45E-02	2,27E-01	7,13E-01
Stammzellschicht des Rektum	1,36E-02	1,53E-02	2,65E-02	4,39E-02	7,44E-02	2,15E-01
Stammzellschicht des Rektosigmoids	9,34E-03	9,95E-03	1,74E-02	2,80E-02	4,73E-02	1,37E-01
Speicheldrüsen	3,18E-03	4,16E-03	6,23E-03	9,74E-03	1,31E-02	4,48E-02
Stammzellschicht des Dünndarms	9,21E-03	2,68E-02	4,32E-02	7,24E-02	1,34E-01	3,80E-01
Haut	2,06E-03	2,16E-03	3,56E-03	5,57E-03	8,47E-03	2,71E-02
Milz	1,91E-02	2,03E-02	3,35E-02	5,61E-02	9,85E-02	2,97E-01
Stammzellschicht des Magens	4,84E-02	5,17E-02	8,48E-02	1,42E-01	2,78E-01	7,53E-01
Hoden	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
Thymus	3,01E-03	3,63E-03	5,94E-03	9,57E-03	1,48E-02	4,91E-02
Schilddrüse	4,88E-03	4,65E-03	7,67E-03	1,26E-02	1,84E-02	6,96E-02
Zunge	3,31E-03	4,22E-03	6,73E-03	1,05E-02	1,38E-02	4,46E-02
Mandeln	3,02E-03	4,91E-03	6,94E-03	1,04E-02	1,36E-02	4,97E-02
Harnblasenwand	2,14E-03	1,93E-03	2,90E-03	4,60E-03	8,83E-03	1,69E-02
Harnleiter	3,88E-03	5,04E-03	6,82E-03	1,27E-02	2,18E-02	6,20E-02
Gebärmutter	1,88E-03	1,08E-02	1,70E-02	8,36E-03	2,39E-02	6,71E-02
Ganzer Körper	1,60E-03	1,97E-03	2,88E-03	4,45E-03	7,52E-03	1,65E-02
Effektive Dosis	2,90E-02	3,06E-02	4,75E-02	8,34E-02	1,69E-01	4,64E-01

*ET1 Basalzellen – Endothelin-1 Basalzellen
**ET2 Basalzellen – Endothelin-2 Basalzellen

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Vor der Anwendung sollten die Unversehrtheit der Verpackung und die Radioaktivität überprüft werden. Die Aktivität kann mit einer Ionisationskammer gemessen werden.

Lutetium (^{177}Lu) ist ein Beta(β^-)/Gammastrahler. Aktivitätsmessungen mit einer Ionisationskammer sind sehr empfindlich gegenüber geometrischen Faktoren, weshalb sie nur unter entsprechend validierten geometrischen Bedingungen erfolgen sollten.

Es sind die üblichen Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich Sterilität und Radioaktivität zu beachten.

Die Entnahme muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Die Durchstechflaschen dürfen erst nach Desinfektion des Stopfens geöffnet werden, und die Markerzubereitungslösung sollte durch den Stopfen mithilfe einer Einwegspritze, die mit einer geeigneten Abschirmung und einer sterilen Einmalkanüle versehen ist, entnommen werden.

Wenn die Integrität dieser Durchstechflasche beeinträchtigt ist, sollte das Arzneimittel nicht verwendet werden.

Der Komplexbildner und weitere Reagenzien sollten der Durchstechflasche mit (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid hinzugefügt werden.

Freies Lutetium (^{177}Lu) wird aufgenommen und reichert sich in den Knochen an. Dies kann zu Osteosarkomen führen. Es wird empfohlen, vor der intravenösen Gabe von Lutetium(^{177}Lu)-markierten radioaktiven Arzneimitteln einen Chelatbildner wie DTPA zuzugeben, damit dieser gegebenenfalls mit freiem Lutetium (^{177}Lu) einen Komplex bildet, der dann rasch über die Nieren ausgeschieden werden kann.

Eine angemessene Qualitätskontrolle der radiochemischen Reinheit von gebrauchsfertigen radioaktiven Arzneimitteln, die nach der radioaktiven Markierung mit Ilumira erhalten werden, ist sicherzustellen. Es sollten Grenzwerte für radiochemische Verunreinigungen gesetzt werden, die dem radiotoxikologischen Potenzial von Lutetium (^{177}Lu) Rechnung tragen. Freies, ungebundenes Lutetium (^{177}Lu) sollte dementsprechend auf ein Minimum reduziert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilumira 37 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
(¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 37 GBq (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid zum Kalibrierzeitpunkt (CAL).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure 0,15 %. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Markerzubereitung, Lösung.

1 Durchstechflasche
2 Durchstechflaschen
3 Durchstechflaschen
4 Durchstechflaschen

ART: {TT/MM/JJJJ hh:00 MEZ}

Spezifische Aktivität zum CAL: ...GBq/mg

Volumen: ...ml	Volumen: ...ml	Volumen: ...ml	Volumen: ...ml
Aktivität zum ART: ...GBq/Durchstechflasche	Aktivität zum ART: ...GBq/Durchstechflasche	Aktivität zum ART: ...GBq/Durchstechflasche	Aktivität zum ART: ...GBq/Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur radioaktiven Markierung *in vitro*.

NICHT ZUR DIREKTEN VERABREICHUNG AN PATIENTEN.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Radioaktiv



8. VERFALLDATUM

verw. bis {TT/MM/JJJJ, 19:00 MEZ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor unnötiger Strahlenexposition zu schützen.

Die Lagerung muss gemäß den nationalen Vorschriften für radioaktives Material erfolgen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BLEIBEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ilumira 37 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
(¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 37 GBq (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid zum Kalibrierzeitpunkt (CAL).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure 0,15 %. Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Markerzubereitung, Lösung.

1 Durchstechflasche

Volumen: ...ml

Aktivität zum ART: ...GBq/Durchstechflasche

ART: {TT/MM/JJJJ hh:00 MEZ}

Spezifische Aktivität zum CAL: ...GBq/mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur radioaktiven Markierung *in vitro*.

NICHT ZUR DIREKTEN VERABREICHUNG AN PATIENTEN.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Radioaktiv



8. VERFALLDATUM

verw. bis {TT/MM/JJJJ, 19:00 MEZ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor unnötiger Strahlenexposition zu schützen.

Die Lagerung muss gemäß den nationalen Vorschriften für radioaktives Material erfolgen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE (2 ml, 10 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ilumira 37 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
(¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis {TT/MM/JJJJ, 19:00 MEZ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Volumen: ...ml

Aktivität zum ART: ...GBq/Durchstechflasche

ART: {TT/MM/JJJJ hh:00 MEZ}

6. WEITERE ANGABEN



MIAS Pharma Limited

B. PACKUNGSBEILAGE

Packungsbeilage: Information für Patienten

Ilumira 37 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses mit Ilumira kombinierte Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwachen wird.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ilumira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ilumira beachten?
3. Wie ist das mit Ilumira radioaktiv markierte Arzneimittel anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ilumira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ilumira und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel ist eine sogenannte Markerzubereitung. Es enthält den Wirkstoff (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid, der Beta-minus-Strahlen abgibt.

Ilumira ist nicht dafür vorgesehen, allein angewendet zu werden, sondern muss vor der Anwendung mit anderen Arzneimitteln (sogenannten Trägerarzneimitteln) kombiniert werden. Dieses Verfahren, bei dem ein Trägerarzneimittel mit einer radioaktiven Substanz markiert wird, bezeichnet man als „radioaktive Markierung“.

Trägerarzneimittel werden zusammen mit einer bestimmten Substanz angewendet, in diesem Fall (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen. Es kann sich bei ihnen um Stoffe handeln, die so konzipiert wurden, dass sie bestimmte Arten von Zellen im Körper erkennen. Wenn ein solches mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) radioaktiv markiertes Trägerarzneimittel an einen Patienten verabreicht wird, bringt es die Strahlung an den Ort, an dem sich diese Zellen befinden, um eine Krankheit zu behandeln oder Abbildungen auf einem Bildschirm zu erzeugen, die zur Diagnose oder Lokalisation einer Erkrankung genutzt werden.

Mit der Anwendung eines mit ¹⁷⁷Lu radioaktiv markierten Arzneimittels setzen Sie sich einer gewissen Menge an Radioaktivität aus. Ihr Arzt und der Arzt für Nuklearmedizin sind der Ansicht, dass der klinische Nutzen, den Sie durch die Behandlung mit einem mit ¹⁷⁷Lu radioaktiv markierten Arzneimittel erfahren, gegenüber dem mit der Strahlung verbundenen Risiko überwiegt.

Nähere Angaben sind der Packungsbeilage des mit ¹⁷⁷Lu radioaktiv markierten Arzneimittels zu entnehmen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ilumira beachten?

Ilumira darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;

- wenn Sie schwanger sind oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten.

Nähere Angaben sind der Packungsbeilage des mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittels zu entnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

(^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid darf Patienten nicht ohne Bindung an ein anderes Arzneimittel direkt gegeben werden. Selbstverständlich wird vom Krankenhauspersonal erwartet, standardmäßige Strahlenschutzrüstung zu tragen. Alle weiteren Personen, die sich in unmittelbarem Kontakt mit dem behandelten Patienten befinden, sollten über Möglichkeiten informiert werden, wie sie ihre Exposition gegenüber der vom Patienten ausgehenden Strahlung reduzieren können.

Achten Sie besonders sorgfältig auf den Umgang mit den mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimitteln,

- wenn Sie an einer Nierenfunktionsstörung leiden oder eine hämatologische Erkrankung (Probleme mit dem Blut oder blutbildenden Gewebe wie z. B. dem Knochenmark) haben. Patienten mit diesen Zuständen ist eine erhöhte Strahlenexposition möglich, was zu einem größeren Risiko für das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen führt (siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Ihr Arzt wird den erwarteten Nutzen des Arzneimittels gegen die möglichen Risiken abwägen und kann die Therapie bei Auftreten bestimmter Nebenwirkungen abbrechen;
- wenn Sie eine verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie) haben;
- wenn Sie eine verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie) haben, die wichtig sind, um Blutungen zu stoppen;
- wenn Sie eine verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Lymphopenie oder Neutropenie) haben, die wichtig sind für den Schutz des Körpers gegen Infektionen.

Die meisten dieser Nebenwirkungen sind von milder Ausprägung und vorübergehender Natur. Bei einigen Patienten wurde eine Verringerung der Anzahl aller drei Arten von Blutzellen (rote Blutkörperchen, Blutplättchen und weiße Blutkörperchen – eine sog. Panzytopenie) beschrieben. Bei Patienten mit Panzytopenie muss die Behandlung abgesetzt werden.

Da Lutetium (^{177}Lu) manchmal einen Einfluss auf Ihre Blutzellen haben kann, wird Ihr Arzt vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung Bluttests durchführen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Kurzatmigkeit, Blutergüsse, Nasenbluten oder Zahnfleischbluten auftreten oder wenn Sie Fieber bekommen.

Wenn (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid zur radioaktiven Markierung von Trägerarzneimitteln verwendet wird, die als Somatostatin-Analoga bezeichnet werden und bei der Behandlung von sogenannten neuroendokrinen Tumoren zum Einsatz kommen, wird das radioaktiv markierte Trägerarzneimittel über die Nieren ausgeschieden. Ihr Arzt wird daher vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung einen Bluttest zur Kontrolle Ihrer Nierenfunktion durchführen.

Die Behandlung mit Arzneimitteln, die mit ^{177}Lu radioaktiv markiert wurden, kann die Funktionsweise Ihrer Leber beeinträchtigen. In diesem Fall können Sie einige der folgenden Beschwerden bemerken: Gelbfärbung von Haut und Augen (Gelbsucht), Bauchschmerzen (Abdominalschmerzen) (vor allem oben rechts im Bauchbereich), Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Appetitverlust, dunkler Urin und häufigere Blutungen oder Blutergüsse als gewöhnlich. Ihr Arzt wird eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion während der Behandlung zu kontrollieren.

Mit Lutetium (^{177}Lu) radioaktiv markierte Trägerarzneimittel können durch ein Röhrchen direkt in eine Vene verabreicht werden, das als Kanüle bezeichnet wird. Es wurde über Fälle berichtet, in denen die Flüssigkeit in das umgebende Gewebe ausgetreten ist (Paravasation). Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Schwellungen oder Schmerzen in Ihrem Arm bekommen.

Nach der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren mit Arzneimitteln, die mit ^{177}Lu radioaktiv markiert wurden, können bei Ihnen Beschwerden auftreten, die mit der Freisetzung von Hormonen aus

den Tumorzellen in Zusammenhang stehen. Dies wird als Karzinoid-Krise bezeichnet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich benommen oder schwindlig fühlen oder wenn bei Ihnen nach Ihrer Behandlung ein Hitzegefühl (plötzliche Hautrötung, meist an Gesicht oder Hals) oder Durchfall auftritt.

Die Behandlung mit Arzneimitteln, die mit ^{177}Lu radioaktiv markiert wurden, kann infolge des schnellen Zerfalls von Tumorzellen ein Tumorlysesyndrom verursachen. Dies kann innerhalb von einer Woche nach der Behandlung zu abnormalen Bluttestergebnissen, unregelmäßigem Herzschlag, Nierenversagen oder Krampfanfällen führen. Ihr Arzt wird Bluttests durchführen, um Sie auf Anzeichen dieses Syndroms zu überwachen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Verwirrung oder Kurzatmigkeit auftreten.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage des mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittels.

Kinder und Jugendliche

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt für Nuklearmedizin, wenn Sie weniger als 18 Jahre alt sind. Mit ^{177}Lu radioaktiv markierte Arzneimittel können bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage des entsprechenden Arzneimittels.

Anwendung von mit Ilumira radioaktiv markierten Arzneimitteln zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, da diese das Verfahren beeinträchtigen können.

Es ist nicht bekannt, ob (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid mit anderen Arzneimitteln in Wechselwirkung tritt, da diesbezüglich keine spezifischen Untersuchungen durchgeführt wurden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie müssen den Arzt für Nuklearmedizin vor der Gabe von Arzneimitteln, die mit ^{177}Lu radioaktiv markiert sind, informieren, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger sind, wenn Ihre Periode ausgeblieben ist oder wenn Sie stillen.

Im Zweifelsfall wenden Sie sich unbedingt an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwachen wird.

Wenn Sie schwanger sind

Wenn Sie schwanger sind, dürfen keine mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittel angewendet werden.

Wenn Sie stillen

Man wird Sie bitten, während der Behandlung mit einem mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittel mit dem Stillen aufzuhören. Fragen Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wann Sie wieder mit dem Stillen beginnen können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Arzneimittel, die mit ^{177}Lu radioaktiv markiert wurden, können Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Lesen Sie bitte sorgfältig die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

3. Wie ist das mit Ilumira radioaktiv markierte Arzneimittel anzuwenden?

Es gibt strenge Bestimmungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung von radioaktiven Arzneimitteln. Mit ^{177}Lu radioaktiv markierte Arzneimittel werden nur in speziell dafür bestimmten,

kontrollierten Bereichen angewendet. Dieses Arzneimittel darf nur von Personen verwendet und Ihnen gegeben werden, die entsprechend geschult und qualifiziert sind, um sicher damit umgehen zu können. Diese Personen werden besonders sorgsam auf die sichere Anwendung dieses Arzneimittels achten und Sie über ihre Vorgehensweise informieren.

Der Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht, entscheidet, welche Menge an mit ^{177}Lu radioaktiv markiertem Arzneimittel in Ihrem Fall verwendet wird. Abhängig von dem mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittel und davon, zu welchem Zweck es angewendet wird, wird die geringste Menge gewählt, die für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich ist.

Anwendung des mit Ilumira radioaktiv markierten Arzneimittels und Durchführung des Verfahrens

Ilumira darf nur in Kombination mit einem anderen Arzneimittel (Trägerarzneimittel) angewendet werden, das speziell für die Kombination mit (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid entwickelt und zugelassen wurde. Die Art der Anwendung hängt von der Art des Trägerarzneimittels ab. Lesen Sie bitte die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

Dauer des Verfahrens

Ihr Arzt für Nuklearmedizin wird Sie über die übliche Dauer des Verfahrens informieren.

Nach erfolgter Anwendung des mit Ilumira radioaktiv markierten Arzneimittels

Der Arzt für Nuklearmedizin informiert Sie, wenn Sie nach dem Erhalt des mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittels besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten sollten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wenn Sie Fragen haben.

Wenn Ihnen eine größere Menge des mit Ilumira radioaktiv markierten Arzneimittels gegeben wurde, als Sie erhalten sollten

Da Sie das mit ^{177}Lu radioaktiv markierte Arzneimittel durch einen Arzt für Nuklearmedizin und unter streng kontrollierten Bedingungen erhalten, ist eine mögliche Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Sollte dennoch eine Überdosierung erfolgen, erhalten Sie eine geeignete Behandlung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittels haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch das mit ^{177}Lu radioaktiv markierte Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein.

Wenn eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie)
- Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- Verringerte Anzahl an Lymphozyten, einer anderen Art weißer Blutkörperchen (Lymphopenie)
- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Eine Art von Krebs, bei der das Knochenmark nicht genügend gesunde Blutkörperchen oder -plättchen herstellt (myelodysplastisches Syndrom)
- Verminderung der Anzahl von neutrophilen Granulozyten, einer Untergruppe von weißen Blutkörperchen (Neutropenie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Eine Form von Blutkrebs, bei dem zu viele Myeloblasten (unreife weiße Blutkörperchen) im Knochenmark und Blut vorkommen (akute myeloische Leukämie)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Karzinoid-Krise
Die sogenannte Karzinoid-Krise ist eine Kombination von Beschwerden, die durch die Freisetzung von Botenstoffen wie Serotonin und anderen Substanzen aus Karzinoidtumoren verursacht wird. Die Symptome können Gesichtsrötung, flache Angiome (kleine Ansammlungen erweiterter Blutgefäße) der Haut, Durchfall, Atemnot, schneller Puls und plötzlicher Blutdruckabfall mit Schwindel und Benommenheit sein.
- Tumorlysesyndrom
Das Tumorlysesyndrom ist ein Zustand, bei dem nach rascher Zerstörung vieler Tumorzellen deren Inhaltsstoffe ins Blut gelangen, was zu Schädigungen von Organen wie Herz, Nieren und Leber führen kann. Zu den Symptomen zählen Übelkeit, Erbrechen, Schwäche, Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle oder veränderter Harnfluss.
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, Blutplättchen und weißen Blutkörperchen (Panzytopenie)

Knochenmarkkrebserkrankungen (myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie) wurden bei Patienten mehrere Jahre nach einer Behandlung neuroendokriner Tumore mit Arzneimitteln berichtet, die mit Lutetium (^{177}Lu) radioaktiv markiert waren.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit
- Erbrechen
- Leichter vorübergehender Haarausfall (Alopezie)
Unter Patienten, die eine Lutetium(^{177}Lu)-basierte Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie gegen neuroendokrine Tumore (Tumore, die Zellen bilden, die als Reaktion auf ein Signal aus dem Nervensystem Hormone in das Blut abgeben) erhielten, wurde von Alopezie berichtet.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Mundtrockenheit (berichtet von Patienten mit Prostatakarzinom, die eine Behandlung mit Lutetium (^{177}Lu) erhielten; vorübergehend)

Nach Gabe eines mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittels wird eine bestimmte Menge ionisierender Strahlung (Radioaktivität) abgegeben, d. h. es besteht ein gewisses Risiko, an anderen Krebsformen zu erkranken oder erbliche Anomalien zu entwickeln. In jedem Fall wird das mit der Strahlung verbundene Risiko durch den möglichen Nutzen, den Sie durch die Behandlung mit dem radioaktiv markierten Arzneimittel erfahren, aufgewogen.

Nähere Angaben sind der Packungsbeilage des mit ^{177}Lu radioaktiv markierten Arzneimittels zu entnehmen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ilumira aufzubewahren?

Sie werden dieses Arzneimittel nicht selbst aufbewahren müssen. Dieses Arzneimittel wird unter der Verantwortung des Fachpersonals in geeigneten Räumen aufbewahrt. Die Aufbewahrung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ilumira darf nach dem auf dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum und nach der dort angegebenen Uhrzeit nicht mehr verwendet werden. Ilumira wird zum Schutz vor Strahlung in der Originalverpackung aufbewahrt.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ilumira enthält

- Der Wirkstoff ist: (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid.
1 ml sterile Lösung enthält 37 GBq (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid zum Kalibrierzeitpunkt (CAL); dies entspricht maximal 9 Mikrogramm Lutetium (¹⁷⁷Lu) (als Chlorid).
(GBq: GigaBecquerel ist die Einheit, in der die Radioaktivität gemessen wird).
- Die sonstigen Bestandteile sind Salzsäure und Wasser.

Wie Ilumira aussieht und Inhalt der Packung

Ilumira ist eine Markierzubereitung, Lösung. Es ist eine klare und farblose Lösung in einer farblosen 2-ml- oder 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit konischem oder flachem Boden, mit einem fluorpolymerbeschichteten Brombutylgummistopfen, verschlossen mit einer Kappe aus Aluminium. Die Durchstechflaschen werden zur Abschirmung in ein Bleibehältnis gestellt und in einen Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

2-ml-Durchstechflasche: 1, 2, 3 oder 4 Durchstechflaschen

10-ml-Durchstechflasche: 1, 2, 3 oder 4 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Das Volumen je Durchstechflasche reicht von 0,05-6,6 ml Lösung (entsprechend 1,8-244,2 GBq zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt). Das Volumen ist abhängig von der Menge an mit Ilumira kombinierten Arzneimittel, die für die Anwendung durch den Arzt für Nuklearmedizin benötigt wird.

Inhaber der Zulassung

SHINE Europe B.V.

Jan Salwaweg 1, 4e verdieping

9641LL Veendam

Niederlande

Hersteller

MIAS Pharma Limited

Suite 1 First Floor, Stafford House, Strand Road,

Portmarnock, D13 WC83,

Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <https://www.ema.europa.eu>

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:
Die vollständige Fachinformation des Arzneimittels Ilumira wird als separates Dokument in der Arzneimittelpackung zur Verfügung gestellt, um medizinischem Fachpersonal zusätzliche wissenschaftliche und praktische Informationen zur Anwendung dieses radioaktiven Arzneimittels zu bieten.

Siehe Fachinformation.