

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lumark 80 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung enthält 80 GBq Lutetium(¹⁷⁷Lu)-chlorid zum Zeitpunkt der Kalibrierung der Aktivität (AKZ); dies entspricht einer maximalen Menge von 160 Mikrogramm Lutetium. Der AKZ ist als das Produktionsende definiert.

Jede Durchstechflasche enthält ein zwischen 0,1 und 5 ml variierendes Volumen, das einer Aktivität zwischen 8 und 400 GBq (zum AKZ) entspricht.

Die minimale spezifische Aktivität beträgt 500 GBq/mg Lutetium (¹⁷⁷Lu) zum AKZ.

Lutetium (¹⁷⁷Lu) hat eine Halbwertszeit von 6,647 Tagen. Lutetium (¹⁷⁷Lu) wird durch Neutronenbestrahlung von angereichertem Lutetium (¹⁷⁶Lu) hergestellt. Lutetium (¹⁷⁷Lu) zerfällt durch β^- -Emission in stabiles Hafnium (¹⁷⁷Hf); das am häufigsten entstehende β^- (79,3 %) hat eine maximale Energie von 0,497 MeV. Es wird auch schwache Gammastrahlung emittiert, beispielsweise bei 113 keV (6,2 %) und bei 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

Lumark ist eine Markerzubereitung. Sie ist nicht zur direkten Anwendung an Patienten vorgesehen. Sie darf nur zur radioaktiven Markierung von Trägermolekülen verwendet werden, die spezifisch für die radioaktive Markierung mit diesem Radionuklid entwickelt und zugelassen wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lumark darf nur von Fachleuten verwendet werden, die über entsprechende Erfahrung mit radioaktiver *In-vitro*-Markierung verfügen.

Dosierung

Die Menge an Lumark, die zur radioaktiven Markierung, und die Menge des mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) zu markierenden Arzneimittels, das anschließend verabreicht wird, hängt von dem radioaktiv zu markierenden Arzneimittel und seiner vorgesehenen Anwendung ab. Nähere Angaben sind in der Fachinformation/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Kinder und Jugendliche

Nähere Informationen zur Anwendung von mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) markierten Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen sind in der Fachinformation/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Art der Anwendung

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

Lumark darf dem Patienten nicht direkt verabreicht werden.

Lumark ist nur zur einmaligen Anwendung.

Hinweise zur extemporanen Zubereitung des Arzneimittels 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 Lumark zubereitet wurden, sind in der Fachinformation/Packungsbeilage jedes einzelnen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten

Die Strahlenexposition muss bei jedem Patienten durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie rationalerweise möglich sein, um den beabsichtigten therapeutischen Effekt erzielen zu können. Lumark darf dem Patienten nicht direkt verabreicht werden, sondern muss für die radioaktive Markierung von Trägermolekülen wie monoklonalen Antikörpern, Peptiden oder anderen Substraten verwendet werden.

Allgemeine Warnhinweise

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

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

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

Strahlenschutz

Die Verabreichung einer hohen Aktivität (7.400 MBq) des Lutetium(^{177}Lu)-markierten Arzneimittels führt bei einem Abstand von 1 m zum Patienten zu einer durchschnittlichen Strahlenbelastung von 4-11 $\mu\text{Sv/h}$ nach 24 Stunden. Dieser Wert liegt unter der als für die Entlassung aus der Klinik zulässig geltenden Schwelle (20 $\mu\text{Sv/h}$). Unter Annahme der kontinuierlichen Exposition einer in der Nähe des Patienten befindlichen Person im Abstand von 2 m und unendlicher biologischer Halbwertszeit (keine Entsorgung durch den Patienten nach seiner Entlassung aus der Klinik) führt diese Dosisleistung zu einer Gesamtdosis von etwa 0,6 mSv und entspricht damit in etwa der Hälfte des für die Bevölkerung festgelegten Dosisgrenzwerts (1 mSv/Jahr).

Vorsichtsmaßnahmen gegenüber Angehörigen, Pflegekräften und dem Klinikpersonal, siehe Abschnitt 6.6.

Nierenfunktionsstörung und hämatologische Erkrankungen

Myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie

Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) wurden nach Behandlung mit einer Lutetium (^{177}Lu)-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 Zulassung und in der Literatur wurden Fälle von Hepatotoxizität bei Patienten mit Lebermetastasen während der Behandlung mit Lutetium (^{177}Lu)-Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie bei 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 karzinoide Krise und andere mit der Freisetzung von Hormonen aus funktionellen neuroendokrinen Tumoren assoziierte Syndrome nach einer Lutetium (^{177}Lu)-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.

Extravasation

Es liegen Berichte über Extravasation von mit Lutetium (^{177}Lu) markierten Liganden im Rahmen der Vermarktung vor. Im Falle einer Extravasation muss die Infusion des Arzneimittels unverzüglich gestoppt werden und es müssen umgehend der Facharzt für Nuklearmedizin und der Radiopharmakologe informiert werden. Die Handhabung sollte entsprechend der lokalen Protokollen erfolgen.

Tumorlysesyndrom

Im Anschluss an eine Radioliganden-Therapie mit Lutetium (^{177}Lu) wurde über das Auftreten des Tumorlysesyndroms berichtet. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Niereninsuffizienz und hoher

Tumorbelastung könnte ein größeres Risiko bestehen und daher müssen sie mit erhöhter Vorsicht behandelt werden. Die Nierenfunktion sowie der Elektrolythaushalt müssen zu Beginn und während der Behandlung beurteilt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Lutetium (^{177}Lu) mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Die mögliche Durchführung von Chelat-Therapien könnte die Anwendung Lutetium(^{177}Lu)-markierter Arzneimittel beeinträchtigen.

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

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 oder ob nicht. 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.) müssen der Patientin andere Methoden (sofern es diese gibt) angeboten werden, bei denen keine ionisierende Strahlung verwendet wird. Vor Anwendung ^{177}Lu -markierter Arzneimittel ist eine Schwangerschaft mit einem geeigneten/validierten Test auszuschließen.

Schwangerschaft

Lutetium(^{177}Lu)-markierte Arzneimittel sind während einer bestehenden Schwangerschaft, bei Verdacht auf Schwangerschaft oder bei nicht ausgeschlossener Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Bevor radioaktive Arzneimittel an eine stillende Frau verabreicht werden, sollte die Möglichkeit erwogen werden, die Anwendung des Radionuklids zu verschieben, bis die Frau das Stillen beendet hat, und es sollte überlegt werden, welches radioaktive Arzneimittel am besten geeignet ist, wobei die Ausscheidung 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

Anhand von Literaturberichten und bei konservativem Ansatz (maximale Patientendosis von 10 GBq, durchschnittliche Markierungsausbeute und keine zusätzlichen Maßnahmen) kann angenommen werden, dass ^{177}Lu -markierte Arzneimittel keine Reproduktionstoxizität einschließlich spermatogenetischer Schäden in männlichen Hoden oder genetischer Schädigungen in männlichen Hoden bzw. weiblichen Eierstöcken verursachen.

Weitere Informationen zur Anwendung von ^{177}Lu -markierten Arzneimitteln sind in der Fachinformation des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nach Behandlung mit Lutetium(^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln sind in der Fachinformation/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen nach intravenöser Verabreichung von mit Lutetium(¹⁷⁷Lu)-markierten Arzneimitteln, die durch radioaktive Markierung mit Lumark hergestellt wurden, sind jeweils von dem spezifisch angewendeten Arzneimittel abhängig. Derartige Informationen sind in der Fachinformation/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Bei jedem Patienten muss sich die Exposition mit ionisierender Strahlung durch den zu erwartenden Nutzen rechtfertigen lassen. Die verabreichte Aktivität muss so bemessen werden, dass die resultierende Strahlendosis so niedrig wie möglich gehalten wird, um den angestrebten therapeutischen Nutzen zu erzielen.

Eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Die durch die therapeutische Strahlenexposition bedingte Strahlendosis kann zu vermehrtem Auftreten von Krebserkrankungen und genetischen Mutationen führen. Es muss daher in jedem Fall sichergestellt sein, dass die Risiken für den Patienten 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).

Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (Myelodysplastisches Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig
Akute myeloische Leukämie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anämie	Sehr häufig
Thrombozytopenie	
Leukopenie	
Lymphopenie	
Neutropenie	Häufig
Panzytopenie	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	
Karzinoide Krise	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Tumorlysesyndrom	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Sehr häufig
Erbrechen	
Mundtrockenheit	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Alopezie	Sehr häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Eine als leicht und vorübergehend beschriebene Alopezie wurde bei Patienten beobachtet, die die Lutetium (^{177}Lu) 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 Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Anwesenheit von freiem Lutetium(^{177}Lu)chlorid im Körper nach einer versehentlichen Verabreichung von Lumark führt zu erhöhter Knochenmarkstoxizität und einer Schädigung der hämatopoetischen Stammzellen. Daher muss im Fall einer versehentlichen Verabreichung von Lumark 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 Lumark zur radioaktiven Markierung von Trägermolekülen verwenden, müssen folgende Mittel verfügbar sein:

- Ca-DTPA (Trinatrium-Calcium- Diethylen-triamin-pentaacetat) oder
- Ca-EDTA (Dinatrium-Calcium- Ethylen-diamin-tetraacetat)

Diese Chelatbildner unterstützen die Elimination der Lutetium(^{177}Lu)-Radiotoxizität, indem sie das Calcium-Ion in dem Komplex gegen ein Lutetium (^{177}Lu)-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.

Verabreicht 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 verabreicht werden; seine Wirksamkeit dürfte allerdings vermindert sein.

Die intravenöse Verabreichung sollte sich nicht länger als 2 Stunden dauern.

In jedem Fall müssen die Blutwerte des Patienten überwacht und bei Nachweis einer Schädigung des blutbildenden Knochenmarks 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: Noch nicht zugewiesen, ATC-Code: Noch nicht zugewiesen

Lutetium(^{177}Lu)chlorid wird durch Bestrahlung von ^{176}Lu mit Neutronen hergestellt. Es zerfällt unter Emission von Betastrahlung mit einer Energie von maximal 498 keV in ^{177}Hf -Hafnium. ^{177}Lu -Lutetium hat eine Halbwertszeit von 6,647 Tagen.

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von mit Lutetium(^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Verabreichung durch radioaktive Markierung mit Lumark hergestellt wurden, sind von der Art der radioaktiv zu markierenden Arzneimittel abhängig. Nähere Angaben sind in der Fachinformation/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lumark eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt mit der Begründung, dass das spezifische Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen wahrscheinlich teilweise oder insgesamt unwirksam oder unsicher ist, und mit der Begründung, dass es keinen signifikanten therapeutischen Nutzen gegenüber bestehenden Behandlungen von pädiatrischen Patienten bietet. Diese Freistellung erstreckt sich allerdings nicht auf alle diagnostischen oder therapeutischen Anwendungen des Arzneimittels, wenn es an ein Trägermolekül gebunden ist (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Verteilung

Die Pharmakokinetik von Lutetium (^{177}Lu) wurde an Ratten und Mäusen untersucht. Die Verteilung und Mindestkonzentration in den Organen wurde bei niedrigen (9-10 mg/kg) sowie hohen (19-20 mg/kg) Ratten intravenös verabreichten Dosen untersucht. Anscheinend verteilten sich mehr als 78 % der Dosen in Leber, Knochen und Milz. Die unterschiedlichen Dosiskonzentrationen von Lutetium (^{177}Lu) führten nicht zu signifikanten Unterschieden in der Aufnahme: einen Tag nach der Verabreichung fanden sich 65 % in der Leber, 5,3 % in der Milz und 13 % in den Knochen.

Hinsichtlich des Verteilungsmusters im Blut schien es, dass 2 Stunden nach Verabreichung 15 % des im Blut anwesenden Lutetiums in die Blutzellen aufgenommen worden waren während sich die restlichen 85 % noch im Serum befanden.

Eine detailliertere Studie zur Bioverteilung von Lutetium(^{177}Lu)chlorid in Mäusen bestätigt die relativ hohe Aufnahme in Leber, Nieren und Knochenmark. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Lutetium(^{177}Lu)chlorid im Knochenmark angereichert wird und unterstreichen die Bedeutung, dass das gesamte Lutetium (^{177}Lu) bei der Injektion an Peptide gebunden sein muss sowie die Notwendigkeit der *In-vivo*-Stabilität des Radionuklid-Chelat-Komplexes während der Therapie.

Pharmakokinetische Daten zu Lumark in Bezug auf freies Lutetium:

Wenn der Precursor an ein Trägermolekül gebunden ist, sollte in Abhängigkeit vom verwendeten Träger der Gehalt an radioaktivem freiem Lutetium (^{177}Lu) geringer sein als die angegebenen Mengen. Relevante Daten sind in der Fachinformation zu finden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mit Lumark wurden keine tierexperimentellen Toxizitätsstudien durchgeführt.

Die Toxizität von Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid wurde an verschiedenen Säugetieren unter Verwendung unterschiedlicher Verabreichungswege untersucht. Die intraperitoneale Verabreichung führte zu einer generalisierten Peritonitis mit Adhäsion und Anreicherung von etwas Flüssigkeit (Aszites). Die LD₅₀ beträgt bei Mäusen und Ratten bei intraperitonealer Art der Anwendung etwa 300 mg/kg. Bei intravenöser Art der Anwendung bewegt sich die LD₅₀ bei Ratten und Mäusen zwischen 30 und 60 mg/kg. Intravenös verabreichte Dosen führten zu unterschiedlichen Auswirkungen auf den Blutdruck und einer verminderten Herzfrequenz. Elektrokardiogramme zeigten keine Unregelmäßigkeiten im Herzrhythmus oder in der Reizleitung. Auswirkungen auf die Atmung waren schwach und unterschiedlich. Es wurden keine grob differenzierenden Gewebeveränderungen festgestellt und damit kein Nachweis für eine experimentell bedingte akute Schädigung. Die Studien legen nahe, dass die intravenöse Toxizität der ionischen Substanzen der Elemente der Seltenen Erden mit dem Atomgewicht abnehmen, was dazu führt, dass Lutetium (¹⁷⁷Lu) das Element mit der geringsten Toxizität der Reihe ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Salzsäure

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Es ist wichtig, dass alle für die Herstellung der radioaktiv markierten Arzneimittel verwendeten Glasgeräte, Spritzen, Nadeln usw. gründlich gereinigt sind, um sicherzustellen, dass sie frei von derartigen Spuren von Metall-Verunreinigungen sind. Um Spuren von Metall-Verunreinigungen zu minimieren, sollten ausschließlich Spritzen, Nadeln (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

8 Tage ab dem Datum des angegebenen Zeitpunkts der Kalibrierung der Aktivität (AKZ) (= Produktionsende).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor Strahlung zu schützen.

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Markerzubereitungslösung befindet sich in einer farblosen 10-ml-Durchstechflasche vom Glastype I, das mit einem Brombutyl-Gummistopfen mit Aluminiumversiegelung verschlossen ist.

Jede Durchstechflasche enthält ein zwischen 0,1 und 5 ml variierendes Volumen, das einer Aktivität zwischen 8 und 400 GBq (zum AKZ) entspricht.

Die Durchstechflaschen werden zur schützenden Abschirmung in ein Bleibehältnis gestellt und in ein Kunststoffgefäß gepackt.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche in einem Bleibehältnis.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Lumark ist nicht zur direkten Anwendung an Patienten vorgesehen.

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 extemporanen Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit des Behältnisses beeinträchtigt wird, darf es nicht verwendet werden.

Die Verabreichung hat so zu erfolgen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels 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 kritisch und sollten zur genaueren und instruktiven Ermittlung der Gesamtstrahlendosis, der das Personal ausgesetzt ist, geübt werden. Das medizinische Personal ist angehalten, die Dauer des engen Kontakts mit Patienten, denen Lutetium(¹⁷⁷Lu)-radioaktive Arzneimittel injiziert werden, zu minimieren. Es wird empfohlen, die Patienten mit Fernsehmonitorsystemen zu überwachen. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Lutetium (¹⁷⁷Lu) wird insbesondere die Vermeidung einer internen Kontamination empfohlen. Aus diesem Grund ist bei direktem Kontakt mit dem radioaktiven Arzneimittel (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.

Lumark ist nur zur einmaligen Anwendung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1013/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Juni 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. April 2020

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Die nach Verabreichung eines mit Lutetium (^{177}Lu) markierten Arzneimittels von den verschiedenen Organen aufgenommene Strahlendosis ist von dem spezifischen radioaktiv markierten Molekül abhängig.

Informationen zur Strahlendosimetrie jedes einzelnen Arzneimittels nach Verabreichung der radioaktiv markierten Zubereitung sind in der Fachinformation/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels verfügbar.

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

Die dosimetrischen Schätzwerte basieren auf ICRP-30-Daten zur biologischen Verteilung, die Knochen, Leber und Nieren als signifikante Zielorgane für die Bioverteilung von Lutetium zeigen.

Tabelle 1. Absorbierte Dosis pro Einheit verabreichter Aktivität für verschiedene Gewebe

	ICRP-30-Daten
Zielorgan	Dosis / Injizierte Aktivität (mGy/MBq)
Nebennieren	0,018
Gehirn	0,017
weibliche Brust	0,005
Gallenblasenwand	0,012
Wand des unteren Dickdarms	0,868
Dünndarm	0,069
Magenwand	0,038
Wand des oberen Dickdarms	0,327
Herzwand	0,009

Niere	0,210
Leber	0,220
Lunge	0,010
Muskeln	0,012
Eierstöcke	0,015
Bauchspeicheldrüse	0,012
Rotes Knochenmark	1,090
Osteogene Zellen	7,530
Haut	0,007
Milz	0,008
Hoden	0,006
Thymusdrüse	0,007
Schilddrüse	0,011
Harnblasenwand	0,240
Uterus	0,011
Gesamter Körper	0,185
Effektive Dosis [μSv/MBq]	0,35

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Vor der Anwendung sollten die Verpackung und die Radioaktivität überprüft werden. Die Aktivität kann mit einer Ionisationskammer gemessen werden. Lutetium (^{177}Lu) ist ein Beta(-)/Gammastrahler. Aktivitätsmessungen mit einer Ionisationskammer sind sehr empfindlich gegenüber geometrischen Faktoren, weshalb sie nur unter entsprechend validierten geometrischen Bedingungen erfolgen sollten.

Lumark ist nur zur einmaligen Anwendung

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

Die Durchstechflasche darf niemals geöffnet werden und muss innerhalb der Bleiabschirmung verbleiben. Das Arzneimittel sollte unter aseptischen Bedingungen mit einer sterilen Einmalnadel und -spritze nach Desinfektion des Stopfens durch den Stopfen aufgezogen werden.

Geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen sind zu ergreifen, um die Sterilität von Lumark und die Sterilität während des gesamten Markierungsverfahrens aufrecht zu erhalten.

Der Komplexbildner und weitere Reagenzien sollten in die Durchstechflasche mit Lutetium(^{177}Lu)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 Verabreichung von Lutetium(^{177}Lu)-markierten Konjugaten eine bindende Substanz wie DTPA zuzugeben, damit diese gegebenenfalls mit freiem Lutetium (^{177}Lu) einen Komplex bildet und dann eine rasche Ausscheidung von Lutetium (^{177}Lu) über die Niere erfolgen kann.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

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 (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, 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 [marketing authorisation holder (MAH)] führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) 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).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KUNSTSTOFFGEFÄSS und BLEIBEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lumark 80 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Milliliter (1 ml) der Lösung enthält 80 GBq Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid zum Zeitpunkt der Kalibrierung der Aktivität (AKZ); dies entspricht einer maximalen Menge von 160 Mikrogramm Lutetium. Der AKZ ist als das Produktionsende definiert.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Markerzubereitung, Lösung
1 Durchstechflasche

Volumen: {Z} ml
Aktivität (zum AKZ): {Y} GBq
Zeitp. der Kalibrierung der Akt. (AKZ): {TT. MM. JJJJ} {hh:mm} MEZ
Spezifische Aktivität (zum AKZ): {YY} GBq/mg
Lu Masse:
Kunden-Code:
Bestimmungsort:

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur Anwendung nach radioaktiver Markierung *in vitro*. Packungsbeilage beachten.
Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



8. VERFALLDATUM

Verfalldatum: {TT. MM. JJJJ} {hh:mm} MEZ

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor Strahlung zu schützen.
Die Lagerung muss in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe 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

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1013/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

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.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lumark 80 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur Verabreichung nach radioaktiver Markierung *in vitro*.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis {TT. MM. JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Kundenkennung:

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Lumark 80 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses mit Lumark 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 Lumark und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung des mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimittels beachten?
3. Wie ist das mit Lumark radioaktiv markierte Arzneimittel anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lumark aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Lumark und wofür wird es angewendet?

Lumark ist kein Arzneimittel und nicht zur alleinigen Anwendung vorgesehen.

Es handelt sich bei Lumark um eine sogenannte Markerzubereitung. Lumark enthält den Wirkstoff Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid.

Lumark wird zur radioaktiven Markierung von Arzneimitteln verwendet, einer Technik, bei der Arzneimittel mit der radioaktiven Form des Elements Lutetium, dem Isotop Lutetium (¹⁷⁷Lu), markiert werden. Diese Arzneimittel können dann in medizinischen Verfahren dazu eingesetzt werden, die Radioaktivität zu Stellen im Körper zu transportieren, wo sie benötigt wird, z. B. zu Tumorzellen.

Lumark wird ausschließlich zur radioaktiven Markierung von Arzneimitteln verwendet, die speziell für die Anwendung mit dem Wirkstoff Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid entwickelt wurden.

Bei der Anwendung von mit Lutetium (¹⁷⁷Lu) markierten Arzneimitteln werden Sie einer geringen Menge Radioaktivität ausgesetzt. Ihr Arzt und der Arzt für Nuklearmedizin sind der Ansicht, dass der klinische Nutzen, den Sie durch die Behandlung mit dem radioaktiven Arzneimittel erfahren, das mit der Strahlung verbundene Risiko überwiegt.

Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage des mit Lumark radioaktiv zu markierenden Arzneimittels.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung dieses mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimittels beachten?

Das mit Lumark radioaktiv markierte Arzneimittel darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Lutetium oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Therapie mit Arzneimitteln, die mit Lutetium (^{177}Lu) radioaktiv markiert sind, können die folgenden Nebenwirkungen auftreten

- eine verringerte Anzahl an roten Blutkörperchen (Anämie)
- eine verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie), die wichtig sind, um Blutungen zu stoppen
- eine verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Lymphopenie oder Neutropenie), 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, die den Abbruch der Behandlung erforderlich machte. 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.

Während der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie von neuroendokrinen Tumoren werden radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga über die Nieren ausgeschieden. Ihr Arzt wird daher vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung einen Bluttest zur Kontrolle Ihrer Nierenfunktion durchführen.

Die Behandlung mit Lutetium (^{177}Lu) kann zu Störungen der Leberfunktion führen. Ihr Arzt wird eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Leberfunktion während der Behandlung zu überwachen.

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

Nach der Behandlung von neuroendokrinen Tumoren mit Lutetium (^{177}Lu) können bei den Patienten Beschwerden auftreten, die mit der Freisetzung von Hormonen aus den Tumorzellen in Zusammenhang stehen. Dies wird als karzinoide Krise bezeichnet. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich schwach oder schwindlig fühlen oder wenn bei Ihnen nach Ihrer Behandlung ein Hitzegefühl oder Durchfall auftritt.

Die Behandlung mit Lutetium (^{177}Lu) kann aufgrund des schnellen Zerfalls von Tumorzellen das Tumorlysesyndrom verursachen. Dies kann innerhalb 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.

Vor der Anwendung von Lumark sollten Sie Folgendes beachten

Trinken Sie möglichst viel Wasser, bevor Ihnen das radioaktive Arzneimittel gegeben wird, damit Sie in den ersten Stunden nach der Anwendung so oft wie möglich Ihre Harnblase entleeren.

Kinder und Jugendliche

Bitte lesen Sie die Packungsbeilage des Arzneimittels, das mit Lumark radioaktiv markiert werden soll.

Anwendung von mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimitteln zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden, da diese das Verfahren beeinträchtigen können.

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

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimittels Ihren Arzt für Nuklearmedizin um Rat.

Sie müssen den Arzt für Nuklearmedizin vor der Anwendung von Arzneimitteln, die mit Lumark 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.

Wenn Sie schwanger sind

Wenn Sie schwanger sind, dürfen keine mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimittel angewendet werden.

Wenn Sie stillen

Wenn Sie mit Arzneimitteln behandelt werden sollen, die mit Lumark radioaktiv markiert wurden, werden Sie gebeten, vorher abzustillen.

Fragen Sie Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wann Sie wieder mit dem Stillen beginnen können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Arzneimittel, die in Kombination mit Lumark angewendet werden, können Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. Lesen Sie bitte sorgfältig die Packungsbeilage des betreffenden Arzneimittels.

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

Es gibt strenge Bestimmungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung von radioaktiven Arzneimitteln. Mit Lumark radioaktiv markierte Arzneimittel dürfen nur in speziell dafür bestimmten, kontrollierten Bereichen angewendet werden. 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 bei der Untersuchung informieren.

Der Facharzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht, entscheidet, welche Menge an mit Lumark radioaktiv markiertem Arzneimittel in Ihrem Fall verwendet wird. Abhängig von dem gemeinsam angewendeten Arzneimittel und der beabsichtigten Verwendung wird die geringstmögliche Menge gewählt, die für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich ist.

Anwendung des mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimittels und Durchführung des Verfahrens

Lumark darf nur in Kombination mit einem anderen Arzneimittel verwendet werden, das speziell für die Kombination mit Lumark entwickelt und zugelassen wurde. Es wird nur in Kombination angewendet.

Dauer des Verfahrens

Ihr Arzt für Nuklearmedizin wird Sie über die übliche Dauer des Verfahrens nach Anwendung des mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimittels informieren.

Nach erfolgter Anwendung des mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimittels

Der Arzt für Nuklearmedizin informiert Sie, wenn Sie nach dem Erhalt dieses Arzneimittels besondere Vorsichtsmaßnahmen beachten sollten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin, wenn Sie Fragen haben.

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

Da Sie das mit Lumark radioaktiv markierte Arzneimittel durch einen Arzt für Nuklearmedizin erhalten, ist eine mögliche Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, erhalten Sie die geeignete Behandlung.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Lumark haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt für Nuklearmedizin, der das Verfahren überwacht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch das mit Lumark radioaktiv markierte Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei Patienten mit Prostatakarzinom, die mit Lutetium (^{177}Lu) behandelt wurden, wurde über eine vorübergehende Mundtrockenheit berichtet.

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

- Verringerung der Anzahl von Blutzellen (Blutplättchen, rote oder weiße Blutkörperchen)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Leichter vorübergehender Haarausfall

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

- Knochenmarkkrebs (myelodysplastisches Syndrom)
- Verringerung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Neutropenie)

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

- Knochenmarkkrebs (akute myeloische Leukämie)

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

- Karzinoide Krise
- Tumorlysesyndrom (schneller Zerfall von Tumorzellen)
- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, Blutplättchen und weißen Blutkörperchen (Panzytopenie)
- Mundtrockenheit

Knochenmarkkrebs (myelodysplastisches Syndrom und akute myeloische Leukämie) wurde bei Patienten mehrere Jahre nach einer Lutetium (^{177}Lu)-Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie neuroendokriner Tumore berichtet.

Nach Anwendung des mit Lumark radioaktiv markierten Arzneimittels wird eine bestimmte Menge ionisierender Strahlung (Radioaktivität) abgegeben, die ein geringes Risiko birgt, an Krebs zu erkranken oder Erbgutveränderungen zu entwickeln. In jedem Fall wird das mit der Strahlung verbundene Risiko durch den möglichen Nutzen, den Sie durch die Behandlung mit dem radioaktiven Arzneimittel erfahren, aufgewogen.

Nähere Angaben sind der Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu entnehmen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt für Nuklearmedizin. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

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 Lumark aufzubewahren?

Sie werden dieses radioaktive Arzneimittel nicht selbst aufbewahren müssen. Die Lagerung von Lumark unterliegt der Verantwortung des Fachpersonals und erfolgt unter geeigneten Bedingungen. Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe.

Die folgenden Informationen sind nur für Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Bewahren Sie es in der Originalverpackung auf, um es vor Strahlung zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Lumark enthält

- Der Wirkstoff ist Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid. Jeder Milliliter (1 ml) der Lösung enthält 80 GBq Lutetium(¹⁷⁷Lu)chlorid zum Zeitpunkt der Kalibrierung der Aktivität (AKZ); dies entspricht einer maximalen Menge von 160 Mikrogramm Lutetium. Der AKZ ist als das Produktionsende definiert. (GBq: Gigabecquerel ist die Einheit, in der die Radioaktivität gemessen wird).
- Die sonstigen Bestandteile sind Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Lumark aussieht und Inhalt der Packung

Lumark ist eine sterile, klare und farblose Lösung in einer 10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Typ-I-Glas, das mit einem Brombutyl-Gummistopfen mit Aluminiumversiegelung verschlossen ist.

Jede Durchstechflasche enthält ein zwischen 0,1 und 5 ml variierendes Volumen, das einer Aktivität zwischen 8 und 400 GBq (zum AKZ) entspricht. Das Volumen ist von der Menge des mit Lumark kombinierten Arzneimittels abhängig, das für die Anwendung durch den Arzt für Nuklearmedizin benötigt wird.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche aus Glas in einem Bleibehältnis, der sich in einem Kunststoffgefäß befindet.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

I.D.B. Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Niederlande
Tel.: +31(0)13 5079 558
Fax: +31(0)13 5079 912
E-Mail: quality@idb-radiopharmacy.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die vollständige Fachinformation von Lumark wird als separates Dokument in der Packung des Arzneimittels zur Verfügung gestellt, um medizinischem Fachpersonal zusätzliche wissenschaftliche und praktische Informationen zur Anwendung dieses Arzneimittels zu bieten.

Siehe Fachinformation

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Literaturdaten zu Extravasation und des vorhandenen Warnhinweises zu Extravasation in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie auch unter Beachtung des Risikos einer Strahlennephropathie und geeigneter Methoden zum Nachweis von Nierenerkrankungen aus der Literatur und aus Spontanmeldungen gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden soll.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Panzytopenien und Neutropenien aus der Literatur, aus Studien und aus Spontanmeldungen, bei denen in einigen Fällen ein enger zeitlicher Zusammenhang und ein plausibler Wirkmechanismus beschrieben wurde, sowie zu Xerostomie aus Studien und eines plausiblen Wirkmechanismus vertritt der PRAC die Auffassung, dass ein Kausalzusammenhang mit (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid belegt ist, und gelangte zu der Schlussfolgerung, dass die Produktinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid-haltigen Arzneimitteln entsprechend geändert werden soll.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.