

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EndolucinBeta 40 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 40 GBq (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART); dies entspricht 10 Mikrogramm Lutetium (^{177}Lu) (als Chlorid).

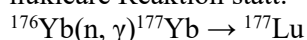
Der ART ist 12:00 Uhr (mittags) am geplanten Tag der radioaktiven Markierung laut Angaben des Kunden und kann in einem Zeitraum von 0 bis 7 Tagen ab dem Herstellungsdatum liegen.

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält eine Aktivität in einem Bereich von 3 GBq – 80 GBq; dies entspricht 0,73–19 Mikrogramm Lutetium (^{177}Lu) zum ART. Das Volumen beträgt 0,075 ml – 2 ml.

Jede 10-ml-Durchstechflasche enthält eine Aktivität in einem Bereich von 8 GBq – 150 GBq; dies entspricht 1,9–36 Mikrogramm Lutetium (^{177}Lu) zum ART. Das Volumen beträgt 0,2 ml – 3,75 ml.

Die theoretische spezifische Aktivität beträgt 4.110 GBq/mg Lutetium (^{177}Lu). Die spezifische Aktivität des Arzneimittels zum ART ist auf dem Etikett angegeben und stets größer als 3.000 GBq/mg.

Trägerarmes (n.c.a, *non carrier added*) (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid wird durch die Bestrahlung von hochangereichertem (> 99 %) Ytterbium (^{176}Yb) in Neutronenquellen mit einem thermalen Neutronenfluss zwischen 10^{13} und 10^{16} $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$ hergestellt. Bei der Bestrahlung findet folgende nukleare Reaktion statt:



Das hergestellte Ytterbium (^{177}Yb) mit einer Halbwertszeit von 1,9 Stunden zerfällt zu Lutetium (^{177}Lu). In einem Chromatographieverfahren wird das angesammelte Lutetium (^{177}Lu) chemisch vom ursprünglichen Targetmaterial getrennt.

Lutetium (^{177}Lu) emittiert sowohl Betateilchen mit mittlerer Energie als auch für Bildgebungsverfahren geeignete Gammaphotonen und hat eine Halbwertszeit von 6,647 Tagen. Die primären Strahlenemissionen von Lutetium (^{177}Lu) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Wichtigste Daten zur Strahlenemission von Lutetium (^{177}Lu)

Strahlung	Energie (keV)*	Anteil (%)
Beta (β^-)	47,66	11,61
Beta (β^-)	111,69	9,0
Beta (β^-)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

* Für Betateilchen sind mittlere Energien angegeben

Lutetium (^{177}Lu) zerfällt unter Abgabe von Betastrahlung zu stabilem Hafnium (^{177}Hf).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Markerzubereitung, Lösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EndolucinBeta 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 (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid entwickelt und zugelassen wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Art der Anwendung

EndolucinBeta ist zur radioaktiven *in-vitro*-Markierung von Arzneimitteln vorgesehen, die anschließend entsprechend ihrer zugelassenen Art der Anwendung gegeben werden.

EndolucinBeta darf dem Patienten nicht direkt gegeben werden.

Hinweise zur 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 (¹⁷⁷Lu) markierten Arzneimitteln, die durch radioaktive Markierung mit EndolucinBeta hergestellt wurden, sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des jeweiligen 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 einzelnen Patienten durch den zu erwartenden Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität sollte in jedem Fall so gering wie vernünftigerweise möglich sein, um den erforderlichen therapeutischen Erfolg erzielen zu können.

EndolucinBeta 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)-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.

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.

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.

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 7,3 GBq mit EndolucinBeta markiertem radioaktivem Arzneimittel (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 liegt bei 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 EndolucinBeta 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 in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

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 in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden 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. 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 ^{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

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

Nähere Informationen zur Anwendung von Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln in Bezug auf die Fertilität sind in der Zusammenfassung der Merkmale/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 (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die auf eine Anwendung eines Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimittels, das durch radioaktive Markierung mit EndolucinBeta hergestellt wurde, folgenden Nebenwirkungen sind von dem jeweiligen angewendeten Arzneimittel abhängig. Derartige Informationen sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des radioaktiv

zu markierenden Arzneimittels zu finden.

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.

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).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (Myelodysplastisches Syndrom) (siehe Abschnitt 4.4)	Akute myeloische Leukämie (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			Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie			

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.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Diese Chelatbildner unterstützen die Elimination der Lutetium (^{177}Lu)-Radiotoxizität, indem sie das Calcium-Ion im 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.

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: Andere Radiotherapeutika, ATC-Code: V10X

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch radioaktive Markierung mit EndolucinBeta hergestellt wurden, sind von der Art des

radioaktiv zu markierenden Arzneimittels abhängig. Nähere Angaben sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)/Packungsbeilage des jeweiligen radioaktiv zu markierenden Arzneimittels zu finden.

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

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EndolucinBeta 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 keinen signifikanten therapeutischen Nutzen gegenüber bestehenden Behandlungen von pädiatrischen Patienten bietet. Diese Freistellung erstreckt sich allerdings nicht auf alle 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 Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch radioaktive Markierung mit EndolucinBeta hergestellt wurden, sind von der Art des radioaktiv zu markierenden Arzneimittels abhängig.

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

Bei männlichen und weiblichen Ratten wird (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid nach der intravenösen Gabe schnell aus dem Blut entfernt: 5 Minuten nach der Injektion werden nur 1,52 % der injizierten Aktivität (%ID) im Blut wiedergefunden (entsprechend 0,08 %ID/g), und 1 h nach der Verabreichung, war keine Aktivität über dem Hintergrundwert festzustellen. (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid wird hauptsächlich in die Leber, Milz und Knochen verteilt. Nach einer Stunde beträgt die injizierte Aktivität pro Gramm (%ID/g) in der Leber 9,56 %ID/g und in der Milz 5,26 %ID/g. In den Knochen erhöht sich der Gehalt von 0,01 %ID/g nach 5 Minuten auf 0,23 %ID/g nach 12 h. Über die nächsten 28 Tage ist eine weitere Aufnahme von Lutetium (^{177}Lu) in den Knochen zu beobachten, die zum Teil durch radioaktiven Zerfall kompensiert wird. Unter Berücksichtigung der radioaktiven Halbwertszeit von Lutetium (^{177}Lu) von 6,647 Tagen beträgt die in den Knochen nach 28 Tagen verbleibende Radioaktivität lediglich ca. 0,06 %ID/g.

Die Ausscheidung über die Fäzes und den Urin geht nur langsam vonstatten. Infolge der Ausscheidung und des radioaktiven Zerfalls beträgt die verbleibende Gesamtradioaktivität im Körper nach 28 Tagen ca. 1,8 % der injizierten Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die toxikologischen Eigenschaften von Lutetium (^{177}Lu)-markierten Arzneimitteln, die vor der Anwendung durch radioaktive Markierung mit EndolucinBeta 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 (^{177}Lu)Lutetium(III)-chlorid enthält 2,4 μg Lutetium, entsprechend einer Dosis beim Menschen von 0,034 $\mu\text{g}/\text{kg}$. 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 EndolucinBeta 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 radioaktiv 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

Bis zu 9 Tage ab dem Datum der Herstellung.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel 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 Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss 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 V-förmigem oder flachem Boden, mit Bromobutylstopfen, verschlossen mit einer Aluminiumversiegelung.

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

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

EndolucinBeta 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 radioaktiven Arzneimittel, siehe Abschnitt 12.

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

Die Anwendung 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 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(¹⁷⁷Lu)-markierte Radiopharmazeutika 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 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

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstraße 1
D-85748 Garching
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2-ml-Durchstechflasche: EU/1/16/1105/001
10-ml-Durchstechflasche: EU/1/16/1105/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6. Juli 2016

Datum der letzten Verlängerung 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 radioaktiv markierten Molekül abhängig.

Informationen zur Strahlendosimetrie jedes einzelnen 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 Dosimetrietabelle 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 EndolucinBeta bewertet werden.

Die Dosimetrieschätzungen basieren auf einer gemäß MIRB-Broschüre Nr. 16 durchgeführten Studie zur Bioverteilung bei Ratten. Die Berechnungen wurden mithilfe des OLINDA 1.1-Softwarepakets vorgenommen. Die Zeitpunkte für die Messungen waren 5 Minuten, 1 Stunde, 12 Stunden, 2 Tage, 7 Tage und 28 Tage.

Tabelle 2: Geschätzte von den Organen absorbierte Dosen und effektive Dosen (mSv/MBq) nach versehentlicher intravenöser Gabe von $^{177}\text{LuCl}_3$ bei verschiedenen Altersklassen von Menschen, auf der Grundlage von bei Ratten gesammelten Daten (n = 24)

Organ	Absorbierte Dosis pro Einheit verabreichter Radioaktivität (mSv/MBq)				
	Erwachsene (73,7 kg)	15 Jahre alt (56,8 kg)	10 Jahre alt (33,2 kg)	5 Jahre alt (19,8 kg)	1 Jahr alt (9,7 kg)
Nebennieren	0,2130	0,3070	0,4450	6,0400	0,9120
Gehirn	0,0056	0,0068	0,0089	1,3500	0,0197
Weibliche Brust	0,0107	0,0134	0,0239	0,0377	0,0697
Gallenblasenwand	0,1090	0,1240	0,1610	0,2530	0,4500
Wand des unteren Dickdarms	0,0104	0,0097	0,0167	0,0292	0,0522
Dünndarm	0,1090	0,0244	0,0434	0,0731	0,1260
Magenwand	0,0556	0,0381	0,0648	0,1040	0,1860
Wand des oberen Dickdarms	0,0297	0,0334	0,0609	0,1050	0,1830
Herzwand	0,0415	0,0535	0,0805	0,1190	0,2090
Niere	0,3720	0,4490	0,6460	0,956	1,7200
Leber	5,5600	7,5600	11,900	17,900	35,700
Lunge	0,0574	0,0808	0,1140	0,1720	0,3230
Muskeln	0,0143	0,0180	0,0260	0,0386	0,0697
Eierstöcke	0,0106	0,0129	0,0224	0,0379	0,0709

Bauchspeicheldrüse	0,0663	0,0818	0,1250	0,1900	0,3050
Rotes Knochenmark	0,5910	0,6670	1,2300	2,6200	6,6000
Osteogene Zellen	2,1500	2,8100	4,5900	7,8000	18,800
Haut	0,0073	0,0091	0,0140	0,0217	0,0412
Milz	5,7300	8,5000	13,500	21,600	40,700
Hoden	0,0022	0,0029	0,0049	0,0088	0,0188
Thymusdrüse	0,0102	0,0128	0,0179	0,0276	0,0469
Schilddrüse	0,0058	0,0075	0,0113	0,0206	0,0377
Harnblasenwand	0,0043	0,0056	0,0116	0,0247	0,0435
Uterus	0,0085	0,0102	0,0184	0,0331	0,0635
Restlicher Körper	0,2330	0,2990	0,5060	0,8380	1,6900
Effektive Dosis (mSv/MBq)	0,534	0,721	1,160	1,88	3,88

Die effektive Dosis für einen 73,7 kg schweren Erwachsenen, die aus einer versehentlich injizierten intravenösen Aktivität von 1 GBq ausgeht, würde 534 mSv betragen.

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(-)/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 Lösung sollte durch den Stopfen mithilfe einer Einwegspritze, die mit einer geeigneten Abschirmung und einer sterilen Einmalkanüle versehen ist, oder mit einem zugelassenen automatischen Applikationssystem entnommen werden.

Wenn die Unversehrtheit dieser Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf 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 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 Nieren erfolgen kann.

Eine angemessene Qualitätskontrolle der radiochemischen Reinheit von gebrauchsfertigen radioaktiven Arzneimitteln, die nach der radioaktiven Markierung mit EndolucinBeta 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 <http://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

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstraße 1
85748 Garching b. München
Bayern
Deutschland

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

METALLDOSE UND UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EndolucinBeta 40 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
(¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 40 GBq (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure 0,15 %

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Markerzubereitung, Lösung.

VOLUMEN: ...ml

AKTIVITÄT: ...GBq/Durchstechflasche zum ART ART: {TT.MM.JJJJ 12:00 Uhr MEZ}

Spezifische

Aktivität: ...GBq/mg zum ART

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Anwendung nach radioaktiver Markierung *in vitro*.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis {TT.MM.JJJJ, hh:00 Uhr MEZ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

In Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe lagern.

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

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2-ml-Durchstechflasche: EU/1/16/1105/001
10-ml-Durchstechflasche: EU/1/16/1105/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

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

BLEIGEFÄSS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EndolucinBeta 40 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung
(¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Lösung enthält 40 GBq (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Salzsäure 0,15 %

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Markerzubereitung, Lösung.

VOLUMEN: ...ml

AKTIVITÄT: ...GBq/Durchstechflasche ART: {TT.MM.JJJJ 12:00 Uhr MEZ}

Spezifische ...GBq/mg zum ART

Aktivität:

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur Anwendung nach radioaktiver Markierung *in vitro*.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



8. VERFALLDATUM

verwendbar bis {TT.MM.JJJJ, hh:00 Uhr MEZ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

In Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe lagern.

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

ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching/Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2-ml-Durchstechflasche: EU/1/16/1105/001
10-ml-Durchstechflasche: EU/1/16/1105/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

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

EndolucinBeta 40 GBq/ml
(¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis {TT.MM.JJJJ, hh:00 Uhr MEZ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

VOLUMEN: ...ml
AKTIVITÄT: ...GBq/Durchstechflasche ART: {TT.MM.JJJJ 12:00 Uhr MEZ}

6. WEITERE ANGABEN



ITM Medical Isotopes GmbH
D-85748 Garching
Deutschland

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

EndolucinBeta 40 GBq/ml Markerzubereitung, Lösung (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid

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

1. Was ist EndolucinBeta und wofür wird es angewendet?

EndolucinBeta ist kein Arzneimittel und nicht zur alleinigen Anwendung vorgesehen. Es muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln (Trägerarzneimitteln) angewendet werden.

Es handelt sich bei EndolucinBeta um eine sogenannte Markerzubereitung. Es enthält den Wirkstoff (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid, das Betastrahlen abgibt und somit eine lokal begrenzte Strahlenwirkung ermöglicht. Diese Strahlung wird zur Behandlung bestimmter Erkrankungen angewendet.

EndolucinBeta muss vor der Anwendung in einem „radioaktive Markierung“ genannten Verfahren mit einem Trägerarzneimittel kombiniert werden. Das Trägerarzneimittel transportiert anschließend das EndolucinBeta an die Erkrankungsstelle im Körper.

Diese Trägerarzneimittel wurden eigens für die Anwendung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid entwickelt; es kann sich bei ihnen um Stoffe handeln, die so konzipiert wurden, dass sie bestimmte Arten von Zellen im Körper erkennen.

Mit der Anwendung eines mit EndolucinBeta 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 dem radioaktiven Arzneimittel erfahren, gegenüber dem mit der Strahlung verbundenen Risiko überwiegt.

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

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

Das mit EndolucinBeta radioaktiv markierte Arzneimittel 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.

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

EndolucinBeta darf Patienten nicht direkt gegeben werden.

Achten Sie besonders sorgfältig auf den Umgang mit dem mit EndolucinBeta radioaktiv markierten Arzneimittel,

- wenn Sie an einer Nierenfunktionsstörung oder einer Erkrankung des Knochenmarks leiden.

Bei der Lutetium (^{177}Lu)-Therapie 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.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen entnehmen Sie bitte der Packungsbeilage des mit EndolucinBeta radioaktiv zu markierenden Arzneimittels.

Kinder und Jugendliche

EndolucinBeta darf nicht direkt bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von mit EndolucinBeta 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 (¹⁷⁷Lu)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 Anwendung von Arzneimitteln, die mit EndolucinBeta 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 EndolucinBeta radioaktiv markierten Arzneimittel angewendet werden.

Wenn Sie stillen

Man wird Sie bitten, 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 in Kombination mit EndolucinBeta 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 EndolucinBeta radioaktiv markierte Arzneimittel anzuwenden?

Es gibt strenge Bestimmungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung von radioaktiven Arzneimitteln. Mit EndolucinBeta 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 EndolucinBeta radioaktiv markiertem Arzneimittel in Ihrem Fall verwendet wird. Abhängig von dem gemeinsam mit EndolucinBeta angewendeten Arzneimittel und davon, zu welchem Zweck es angewendet wird, wird die geringste Menge gewählt, die für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich ist.

Anwendung des mit EndolucinBeta radioaktiv markierten Arzneimittels und Durchführung des Verfahrens

EndolucinBeta darf nur in Kombination mit einem anderen Arzneimittel (Trägerarzneimittel) angewendet werden, das eigens für die Kombination mit (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid entwickelt und zugelassen wurde. Die 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 EndolucinBeta radioaktiv markierten Arzneimittels

Der Arzt für Nuklearmedizin informiert Sie, wenn Sie nach dem Erhalt des mit EndolucinBeta 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 EndolucinBeta radioaktiv markierten Arzneimittels gegeben wurde, als Sie erhalten sollten

Da Sie das mit EndolucinBeta radioaktiv markierte Arzneimittel durch einen Arzt für Nuklearmedizin und unter streng kontrollierten Bedingungen erhalten, ist eine mögliche Überdosierung sehr unwahrscheinlich. Sollte dennoch eine Überdosierung oder eine versehentliche intravenöse Injektion des unmarkierten Arzneimittels erfolgen, erhalten Sie eine entsprechende Behandlung zur Entfernung des Radionuklids aus dem Körper.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des mit EndolucinBeta 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 EndolucinBeta 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 häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

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

Nebenwirkungen, die bei Patienten nach einer Behandlung neuroendokriner Tumore berichtet wurden:

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

- 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 EndolucinBeta radioaktiv markierten Arzneimittels wird eine bestimmte Menge ionisierender Strahlung (Radioaktivität) abgegeben, die ein gewisses Risiko birgt, an Krebs 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 jeweiligen radioaktiv zu markierenden 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 EndolucinBeta 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.

EndolucinBeta darf nach dem auf dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum und nach der dort angegebenen Uhrzeit nicht mehr verwendet werden. EndolucinBeta 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 EndolucinBeta enthält

- Der Wirkstoff ist (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid.
1 ml sterile Lösung enthält 40 GBq (¹⁷⁷Lu)Lutetium(III)-chlorid zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt (ART); dies entspricht 10 Mikrogramm Lutetium (¹⁷⁷Lu) (als Chlorid).
(GBq: GigaBecquerel ist die Einheit, in der die Radioaktivität gemessen wird).
- Der sonstige Bestandteil ist Salzsäure 0,15 %.

Wie EndolucinBeta aussieht und Inhalt der Packung

EndolucinBeta ist eine Markerzubereitung, Lösung. Es ist eine klare und farblose Lösung in einer farblosen 2-ml- oder 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ I) mit V-förmigem oder flachem Boden, mit Bromobutylstopfen, verschlossen mit einer Aluminiumversiegelung.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche, die zur Abschirmung in ein Bleibehältnis gestellt wird und in eine Metalldose und einen Umkarton verpackt ist.

Das Volumen je Durchstechflasche reicht von 0,075 ml – 3,75 ml Lösung (entsprechend 3–150 GBq zum Aktivitätsreferenzzeitpunkt). Das Volumen ist abhängig von der Menge an mit EndolucinBeta kombinierten Arzneimittel, die für die Anwendung durch den Arzt für Nuklearmedizin benötigt wird.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

ITM Medical Isotopes GmbH
Lichtenbergstraße 1

D-85748 Garching
Deutschland
Tel.: + 49-89-289 139-08
info@itm.ag

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die vollständige Fachinformation des Arzneimittels EndolucinBeta 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.