

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lumark 80 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di soluzione contiene 80 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART), corrispondenti a un massimo di 160 microgrammi di lutezio. L'ART è definita come fine della produzione.

Ogni flaconcino contiene un volume tra 0,1 e 5 ml, corrispondente a un'attività compresa tra 8 e 400 GBq (all'ART).

L'attività specifica minima è 500 GBq/mg di lutezio (^{177}Lu) all'ART.

Il lutezio (^{177}Lu) ha un'emivita di 6,647 giorni ed è prodotto mediante l'irraggiamento con neutroni di lutezio (^{176}Lu) arricchito. Il lutezio (^{177}Lu) decade attraverso l'emissione di radiazioni β^- ad afnio (^{177}Hf) stabile, con la radiazione β^- più abbondante (79,3%) avente un'energia massima di 0,497 MeV. Viene emessa anche radiazione gamma a bassa energia, ad esempio a 113 keV (6,2%) e 208 keV (11%).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.
Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lumark è un precursore radiofarmaceutico. Non è destinato all'uso diretto nei pazienti. Deve essere utilizzato solo per la marcatura radioattiva di molecole *carrier* specificamente sviluppate e autorizzate per la marcatura con questo radionuclide.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lumark deve essere utilizzato esclusivamente da specialisti con esperienza nella marcatura radioattiva *in vitro*.

Posologia

La quantità di Lumark necessaria per la marcatura e la quantità di medicinale da marcare con lutezio (^{177}Lu) che sarà successivamente somministrato dipenderanno dal medicinale da marcare e dall'uso a cui è destinato. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Popolazione pediatrica

Per maggiori informazioni sull'uso pediatrico dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Modo di somministrazione

Lumark è destinato alla marcatura *in vitro* di medicinali che saranno in seguito somministrati attraverso la via approvata.

Lumark non deve essere somministrato direttamente al paziente.

Lumark è solo monouso.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa (vedere paragrafo 4.6).

Per informazioni sulle controindicazioni relative a specifici medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura con Lumark, consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo di ogni specifico medicinale da marcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ogni paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio.

L'attività somministrata deve in ogni caso essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente possibile per ottenere l'effetto terapeutico richiesto. Lumark non deve essere somministrato direttamente al paziente ma deve essere utilizzato per la marcatura di molecole *carrier*, quali anticorpi monoclonali, peptidi o altri substrati.

Avvertenze generali

I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato in strutture cliniche appositamente designate. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati dall'utilizzatore in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione che i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate opportune precauzioni per l'asepsi.

Per le informazioni riguardanti le avvertenze speciali e precauzioni d'impiego di medicinali marcati con ^{177}Lu , consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Protezione dalle radiazioni

La somministrazione di un'attività elevata (7,400 MBq) del medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) produce un'intensità di dose di radiazioni media, a 1 m di distanza dal paziente, di 4-11 $\mu\text{Sv/h}$ dopo 24 ore. Questo valore è al di sotto della soglia ritenuta accettabile per la dimissione dalla clinica (20 $\mu\text{Sv/h}$). Per una persona che si trovi nelle vicinanze del paziente, supponendo un'esposizione continua a 2 m e un'emivita biologica infinita (nessuna eliminazione da parte del paziente dopo la dimissione dall'ospedale), questa intensità di dose produrrà una dose complessiva di circa 0,6 mSv, pari a circa metà del limite di dose fissato per il pubblico (1 mSv/anno).

Le precauzioni per parenti, assistenti e personale ospedaliero sono riportate nel paragrafo 6.6.

Compromissione renale e disturbi ematologici

Sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta

In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) sono stati osservati casi di sindrome mielodisplastica (SMD) e leucemia mieloide acuta (LMA) (vedere paragrafo 4.8). Questo deve essere tenuto in considerazione nella valutazione del rapporto beneficio/rischio, particolarmente in pazienti con possibili fattori di rischio come precedente esposizione ad agenti chemioterapici (come agenti alchilanti).

Mielosoppressione

Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, con minore frequenza, neutropenia possono verificarsi durante la terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu). Gli eventi sono per la maggior parte lievi e transitori, ma in alcuni casi i pazienti hanno avuto bisogno di trasfusioni di sangue e piastrine. In alcuni pazienti può essere coinvolta più di una linea cellulare ed è stata riferita pancitopenia che ha richiesto l'interruzione del trattamento. In conformità con le linee guida cliniche, un emocromo deve essere effettuato al basale, e monitorato regolarmente durante il trattamento.

Irradiazione renale

L'escrezione degli analoghi marcati della somatostatina avviene per via renale. In seguito al trattamento di tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con altri isotopi è stata segnalata nefropatia da radiazioni. In conformità con le linee guida cliniche relative ai medicinali radiomarcanti, la funzione renale, inclusa la velocità di filtrazione glomerulare (GRF), deve essere valutata al basale e durante il trattamento, e si deve prendere in considerazione una protezione renale.

Epatotossicità

Casi di epatotossicità sono stati segnalati dopo la commercializzazione e in letteratura in pazienti con metastasi epatiche sottoposti al trattamento con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) per tumori neuroendocrini. La funzionalità epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. Nei pazienti colpiti può essere necessario ridurre la dose.

Sindromi da rilascio ormonale

Vi sono state segnalazioni di crisi carcinoide e altre sindromi associate al rilascio di ormoni da tumori neuroendocrini funzionanti in seguito a terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu), che possono essere correlate all'irradiazione delle cellule tumorali. I sintomi segnalati includono rossore e diarrea associati a ipotensione. In alcuni casi si deve prendere in considerazione l'osservazione dei pazienti con ricovero ospedaliero fino al giorno successivo (es. pazienti con scarso controllo farmacologico dei sintomi). In caso di crisi ormonali, i trattamenti possono includere: analoghi della somatostatina per via endovenosa ad alte dosi, liquidi per via endovenosa, corticosteroidi e correzione delle alterazioni elettrolitiche in pazienti con diarrea e/o vomito.

Stravaso

Sono stati segnalati casi di stravaso da ligandi marcati con lutezio (^{177}Lu) dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio. In caso di stravaso, l'infusione del medicinale deve essere interrotta immediatamente e devono essere informati il medico specialista in medicina nucleare e il radiofarmacista. La gestione deve seguire i protocolli locali.

Sindrome da lisi tumorale

In seguito alla terapia con il radioligando lutezio (^{177}Lu) è stata segnalata la sindrome da lisi tumorale. I pazienti con precedente insufficienza renale e con una massa tumorale elevata possono essere più a rischio e devono essere trattati con maggiore cautela. È necessario valutare la funzione renale e il bilancio elettrolitico al basale e durante il trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione di lutezio (^{177}Lu) con altri medicinali. Il possibile ricorso a terapie chelanti potrebbe interferire con l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu).

Per informazioni riguardanti le interazioni associate con l'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del prodotto marcato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando è necessario somministrare un radiofarmaco a donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile gravidanza. Ove non sia provato il contrario, qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza. In caso di dubbi riguardo ad una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo mestruale è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non utilizzino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Prima di utilizzare medicinali marcati con ^{177}Lu , si deve escludere una gravidanza mediante un test adeguato/convalidato.

Gravidanza

L'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) è controindicato durante la gravidanza accertata o sospetta o nel caso in cui la gravidanza non sia stata esclusa (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna che sta allattando con latte materno, si deve considerare la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo conto della secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte estratto deve essere eliminato.

Fertilità

Secondo quanto riportato in letteratura e adottando un approccio cautelativo (dose massima al paziente di 10 GBq, resa di marcatura media e nessuna misura supplementare), si può ritenere che i medicinali marcati con ^{177}Lu non comportino una tossicità riproduttiva, incluso danno spermatogenetico nei testicoli o danno genetico nei testicoli o nelle ovaie.

Ulteriori informazioni riguardanti l'uso di medicinali marcati con ^{177}Lu sono riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale da marcare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari dopo il trattamento con medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) sono riportati nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse dopo la somministrazione endovenosa di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati attraverso la marcatura con Lumark dipendono dallo specifico medicinale utilizzato. Le informazioni sono fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo del medicinale da marcare.

Per ogni paziente l'esposizione alle radiazioni ionizzanti deve essere giustificata sulla base del possibile beneficio clinico. L'attività somministrata deve essere tale da produrre la dose di radiazioni più bassa ragionevolmente possibile, tenendo conto della necessità di ottenere il risultato terapeutico desiderato.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è legata all'induzione di cancro e alla potenziale insorgenza di difetti ereditari. La dose di radiazioni risultante dall'esposizione terapeutica può comportare una più elevata incidenza di cancro e mutazioni. In tutti i casi, è necessario assicurare che i rischi della radiazione siano minori di quelli derivati dalla malattia stessa.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono divise in gruppi conformemente alle frequenze della convenzione MedDRA: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazione avversa al farmaco	Categoria di frequenza
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Citopenia refrattaria con displasia multilineare (sindrome mielodisplastica) (vedere paragrafo 4.4)	Comune
Leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Anaemia	Molto comune
Trombocitopenia	
Leucopenia	
Linfopenia	
Neutropenia	Comune
Pancitopenia	Non nota
Patologie endocrine	
Crisi carcinoide	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Sindrome da lisi tumorale	Non nota
Patologie gastrointestinali	
Nausea	Molto comune
Vomito	
Bocca secca	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Alopecia	Molto comune

Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Bocca secca è stata segnalata tra i pazienti con carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione che assumevano radioligandi marcati con lutezio (^{177}Lu), ad azione mirata sul PSMA (*prostate-specific membrane antigen*, antigene di membrana specifico della prostata).

L'alopecia, descritta come leggera e temporanea, è stata osservata tra pazienti che venivano trattati per tumori neuroendocrini con la terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La presenza di lutezio (^{177}Lu) cloruro libero nell'organismo, dopo una somministrazione accidentale di Lumark, provoca un aumento della tossicità a livello del midollo osseo e un danno alle cellule staminali ematopoietiche. Pertanto, in caso di somministrazione accidentale di Lumark, la radiotossicità nel paziente deve essere ridotta con l'immediata (ovvero entro 1 ora) somministrazione di preparati contenenti chelanti, quali Ca-DTPA o Ca-EDTA, al fine di favorire l'eliminazione del radionuclide dall'organismo.

Nelle strutture mediche che utilizzano Lumark per la marcatura di molecole *carrier* a scopo terapeutico devono essere disponibili i seguenti preparati:

- Ca-DTPA (calcio trisodio dietilentriamminopentaacetato) o
- Ca-EDTA (calcio disodio etilendiamminotetracetato)

Questi agenti chelanti agevolano l'eliminazione della radiotossicità di lutezio (^{177}Lu) mediante uno scambio tra lo ione calcio nel complesso e lo ione lutezio (^{177}Lu). Grazie alla capacità dei ligandi chelanti (DTPA, EDTA) di formare complessi idrosolubili, i complessi e il lutezio (^{177}Lu) legato vengono eliminati rapidamente per via renale.

Deve essere somministrato 1 g di agenti chelanti mediante iniezione endovenosa lenta nell'arco di 3-4 minuti o mediante infusione (1 g in 100-250 ml di glucosio o soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%)).

L'efficacia degli agenti chelanti è maggiore immediatamente dopo o entro un'ora dall'esposizione, quando il radionuclide è in circolo o disponibile nei liquidi tissutali e nel plasma. Tuttavia, un intervallo post-esposizione superiore a un'ora non preclude la somministrazione e l'azione efficace di un chelante con ridotta efficienza. La somministrazione endovenosa non deve protrarsi per più di 2 ore.

In ogni caso, si devono monitorare i parametri ematici del paziente e adottare immediatamente le azioni opportune laddove vi siano prove di un danno al midollo osseo.

La tossicità del lutezio (^{177}Lu) libero, dovuta al rilascio *in vivo* dalla biomolecola marcata nell'organismo durante la terapia, potrebbe essere ridotta dalla successiva somministrazione di agenti chelanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **non ancora assegnata**, codice ATC: **non ancora assegnato**

Il lutezio (^{177}Lu) cloruro è prodotto mediante irraggiamento di ^{176}Lu con neutroni. Decade ad afnio ^{177}Hf attraverso l'emissione di radiazioni beta con energia massima di 498 keV. Il lutezio ^{177}Lu ha un'emivita di 6,647 giorni.

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura con Lumark, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lumark in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica, con la motivazione che il medicinale specifico è probabilmente inefficace o non sicuro in parte o tutta la popolazione pediatrica e con la motivazione che il medicinale specifico non rappresenta un beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici. L'esonero, tuttavia, non si estende a usi diagnostici o terapeutici del medicinale quando collegato a una molecola *carrier* (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura con Lumark, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

Distribuzione

La farmacocinetica di lutezio (^{177}Lu) è stata studiata nei ratti e nei topi. La distribuzione e le concentrazioni di minerale negli organi sono state studiate a basse dosi (9-10 mg/kg) e ad alte dosi (19-20 mg/kg), somministrate per via endovenosa nei ratti. È stato osservato che più del 78% delle dosi viene distribuito nel fegato, nelle ossa e nella milza. Per lutezio (^{177}Lu) i diversi livelli di dose non hanno comportato una significativa differenza di captazione; il 65% è comparso nel fegato, il 5,3% nella milza e il 13% nelle ossa un giorno dopo la somministrazione.

Con riferimento al modello di distribuzione nel sangue, è risultato che, due ore dopo la somministrazione, il 15% del lutezio presente nel sangue era penetrato nelle cellule ematiche, mentre il restante 85% era ancora presente nel siero.

Uno studio più dettagliato della biodistribuzione di lutezio (^{177}Lu) cloruro nei topi conferma la captazione relativamente elevata nel fegato, nei reni e nel midollo osseo. I risultati hanno indicato un accumulo di lutezio (^{177}Lu) cloruro nel midollo osseo, sottolineando l'importanza del legame di tutto il lutezio (^{177}Lu) ai peptidi al momento dell'iniezione, così come della stabilità *in vivo* del complesso radionuclide-chelato durante la terapia.

Dati farmacocinetici di Lumark riferiti a lutezio libero

Quando il precursore si lega a una molecola *carrier*, si suppone che il contenuto di lutezio (^{177}Lu) radioattivo libero sia inferiore alle quantità dichiarate, a seconda del *carrier* utilizzato. I dati pertinenti sono forniti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali marcati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante marcatura con Lumark, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da marcare.

Non sono stati effettuati studi di tossicità negli animali con Lumark.

La tossicità di lutezio (^{177}Lu) cloruro è stata studiata in diversi mammiferi e utilizzando differenti vie di somministrazione. La somministrazione intraperitoneale ha provocato peritonite generalizzata, con adesione e accumulo di liquido ascitico. Per via intraperitoneale, la DL50 è circa 300 mg/kg nei topi e nei ratti. Per via endovenosa, la DL50 nei ratti e nei topi varia tra 30 e 60 mg/kg. Le dosi somministrate per via endovenosa hanno provocato vari effetti sulla pressione arteriosa e una riduzione della frequenza cardiaca. Gli elettrocardiogrammi non hanno evidenziato irregolarità del ritmo cardiaco o della conduzione cardiaca. Gli effetti sulla respirazione sono stati lievi e variabili. Non sono state rilevate alterazioni differenzianti macroscopiche dei tessuti, dimostrando l'assenza di prove di danno acuto conseguente all'esperimento. Gli

studi suggeriscono che la tossicità endovenosa dei composti ionici delle terre rare diminuisce con il peso atomico; pertanto lutezio (^{177}Lu) è il meno tossico della serie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

La marcatura di molecole *carrier*, come anticorpi monoclonali, peptidi o altri substrati, con lutezio (^{177}Lu) cloruro è molto sensibile alla presenza di impurezze metalliche in tracce.

È importante che tutti gli strumenti in vetro, gli aghi da siringa, ecc., utilizzati per la preparazione del medicinale marcato, siano accuratamente puliti per assicurare l'assenza di tali impurezze. Per ridurre al minimo i livelli di impurezze metalliche in tracce, si devono utilizzare soltanto aghi da siringa (ad esempio non metallici) con comprovata resistenza agli acidi diluiti.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dei medicinali da marcare.

6.3 Periodo di validità

8 giorni dalla data dell'ART (= fine della produzione).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla radiazione.

La conservazione dei radiofarmaci deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La soluzione del precursore radiofarmaceutico è confezionata in un flaconcino di vetro incolore di tipo I da 10 ml, chiuso da un tappo in gomma bromobutilica e da un sigillo in alluminio.

Ogni flaconcino contiene un volume tra 0,1 e 5 ml, corrispondente a un'attività compresa tra 8 e 400 GBq all'ART.

I flaconcini sono collocati in un contenitore di piombo per la schermatura protettiva e confezionati in un vasetto di plastica.

Ogni confezione contiene un flaconcino in un contenitore di piombo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lumark non è destinato all'uso diretto nei pazienti.

I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati esclusivamente da personale autorizzato in strutture cliniche appositamente designate. La ricezione, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti locali.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia le norme di radioprotezione che i requisiti di qualità farmaceutica. Devono essere adottate opportune precauzioni per l'asepsi.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Il medicinale non deve essere utilizzato se, in qualunque momento durante la preparazione, l'integrità del contenitore viene compromessa.

Le procedure di somministrazione devono essere eseguite in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione per il medicinale e di irradiazione per gli operatori. È obbligatoria un'adeguata schermatura.

L'intensità di dose superficiale e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Le misurazioni in sede e durante il lavoro sono essenziali e devono essere eseguite per stabilire in modo più preciso e informativo la dose complessiva di radiazioni per il personale. Al personale sanitario si raccomanda di limitare il tempo di stretto contatto con i pazienti cui sono stati iniettati radiofarmaci marcati con lutezio (^{177}Lu). Si raccomanda l'uso di sistemi di monitoraggio televisivi per tenere sotto osservazione i pazienti. Data la lunga emivita di lutezio (^{177}Lu) si raccomanda in modo particolare di evitare la contaminazione interna. Per questo motivo è obbligatorio l'uso di guanti protettivi di alta qualità (lattice/nitrile) quando si è a diretto contatto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa) e con il paziente. Non esistono indicazioni specifiche per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni derivante da esposizioni ripetute, salvo la stretta osservanza delle raccomandazioni sopracitate.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per altre persone, dovuti a radiazioni esterne o contaminazione da fuoriuscita di urina, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le misure di protezione dalle radiazioni previste dalle normative nazionali.

Lumark è solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1013/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 giugno 2015
Data del rinnovo più recente: 23 aprile 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazione ricevuta dai diversi organi dopo la somministrazione di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) dipende dalla specifica molecola marcata.

Le informazioni sulla dosimetria delle radiazioni di ciascun diverso medicinale, dopo la somministrazione della preparazione marcata, sono fornite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto/foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

La tabella di dosimetria seguente è riportata per valutare il contributo di lutezio (^{177}Lu) non coniugato alla dose di radiazione in seguito alla somministrazione di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) o derivante da una iniezione endovenosa accidentale di Lumark.

Le stime dosimetriche si basano sui dati di biodistribuzione forniti da ICRP-30, che evidenziano nelle ossa, nel fegato e nei reni gli organi bersaglio significativi per la biodistribuzione del lutezio.

Tabella 1. Dose assorbita per unità di attività somministrata per i vari tessuti

	Dati ICRP-30
Organo bersaglio	Dose/Attività iniettata (mGy/MBq)
Surrene	0,018
Cervello	0,017
Mammella	0,005
Parete della colecisti	0,012
Parete dell'intestino crasso inferiore	0,868
Intestino tenue	0,069
Parete dello stomaco	0,038
Parete dell'intestino crasso superiore	0,327
Parete del cuore	0,009
Reni	0,210
Fegato	0,220
Polmoni	0,010
Muscoli	0,012
Ovaie	0,015
Pancreas	0,012
Midollo osseo rosso	1,090
Cellule osteogeniche	7,530
Cute	0,007
Milza	0,008
Testicoli	0,006
Timo	0,007
Tiroide	0,011
Parete della vescica	0,240
Utero	0,011

Organismo in toto	0,185
<i>Dose efficace (mSv/MBq)</i>	<i>0,35</i>

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso devono essere controllate la confezione e la radioattività. L'attività può essere misurata utilizzando una camera di ionizzazione. Il lutezio (^{177}Lu) è un beta(-)/gamma emettitore. Le misurazioni dell'attività mediante una camera di ionizzazione sono molto sensibili ai fattori geometrici e devono pertanto essere eseguite solo in condizioni geometriche opportunamente convalidate.

Lumark è solo monouso

Devono essere rispettate le precauzioni abituali per quanto riguarda la sterilità e la radioattività.

Il flaconcino non deve mai essere aperto e deve essere tenuto all'interno del contenitore schermato in piombo. Il medicinale deve essere prelevato in modo asettico attraverso il tappo, utilizzando ago e siringa monouso sterilizzati, dopo avere disinfettato il tappo.

Devono essere adottate le opportune precauzioni per l'asepsi, al fine di mantenere la sterilità di Lumark e conservare la sterilità durante le procedure di marcatura.

L'agente complessante e gli altri reagenti devono essere aggiunti al flaconcino di lutezio (^{177}Lu) cloruro. Il lutezio (^{177}Lu) libero viene captato e si accumula nelle ossa. Ciò potrebbe provocare osteosarcomi. Si raccomanda di aggiungere un agente di legame, come DTPA, prima della somministrazione endovenosa di coniugati marcati con lutezio (^{177}Lu), allo scopo di formare un complesso con il lutezio (^{177}Lu) libero, se presente, che accelera la clearance renale.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

VASETTO DI PLASTICA e CONTENITORE DI PIOMBO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lumark 80 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (^{177}Lu) cloruro

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascun ml di soluzione contiene 80 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (*Activity Reference Time*, ART), corrispondenti a un massimo di 160 microgrammi di lutezio. L'ART è definita come fine della produzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido cloridrico
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Precursore radiofarmaceutico, soluzione.
1 flaconcino

Volume: {Z} ml
Attività (all'ART): {Y} GBq
Data e ora di riferimento (ART): {GG/MM/AAAA} {hh:mm} CET
Attività specifica (all'ART): {YY} GBq/mg
Massa Lu:
Codice cliente:
Destinazione:

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione dopo marcatura *in vitro*. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Solo monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO



8. DATA DI SCADENZA

Data di scadenza: {GG/MM/AAAA} hh:mm CET

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere dalle radiazioni.
La conservazione deve essere conforme alle normative locali per le sostanze radioattive.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1013/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Lumark 80 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione
lutezio (^{177}Lu) cloruro

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per somministrazione dopo marcatura *in vitro*.

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {GG/MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Codice cliente:

6. ALTRO



B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lumark 80 GBq/ml precursore radiofarmaceutico, soluzione lutezio (^{177}Lu) cloruro

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere il medicinale combinato con Lumark perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico nucleare responsabile della procedura.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico nucleare. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Lumark e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che sia utilizzato il medicinale marcato con Lumark
3. Come usare il medicinale marcato con Lumark.
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lumark
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Lumark e a cosa serve

Lumark non è un medicinale e non è destinato a essere usato da solo.

Lumark è un cosiddetto precursore radiofarmaceutico. Contiene il principio attivo lutezio (^{177}Lu) cloruro.

Lumark è usato per la marcatura radioattiva dei medicinali, una tecnica in cui i medicinali vengono marcati con una forma radioattiva dell'elemento lutezio, denominata lutezio (^{177}Lu). Questi medicinali possono essere poi utilizzati in procedure mediche per trasportare la radioattività nell'organismo dove è necessario, ad esempio nelle sedi delle cellule tumorali.

Lumark è usato solo per marcare i medicinali che sono stati sviluppati appositamente per l'uso con il principio attivo lutezio (^{177}Lu) cloruro

L'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) comporta l'esposizione a piccole quantità di radioattività. Il medico e lo specialista di medicina nucleare hanno ritenuto che il beneficio clinico che lei otterrà dalla procedura con il radiofarmaco superi il rischio dovuto alle radiazioni.

Consulti il foglio illustrativo del medicinale da marcare con Lumark.

2. Cosa deve sapere prima che sia utilizzato il medicinale marcato con Lumark

Il medicinale marcato con Lumark non deve essere usato:

- se è allergico al lutezio o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è in stato di gravidanza o pensa di poterlo essere.

Avvertenze e precauzioni

Il trattamento con un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) può comportare i seguenti effetti indesiderati:

- Un numero ridotto di globuli rossi (anemia)
- Un numero ridotto di piastrine nel sangue (trombocitopenia); le piastrine sono importanti per fermare il

sanguinamento

- Un numero ridotto di globuli bianchi (leucopenia, linfopenia o neutropenia); i globuli bianchi sono importanti per proteggere l'organismo dalle infezioni

Questi eventi sono per la maggior parte lievi e solo temporanei.

In alcuni pazienti è stato descritto un numero ridotto di tutti e 3 i tipi di cellule del sangue (globuli rossi, piastrine e globuli bianchi - pancitopenia), che ha richiesto l'interruzione del trattamento. Poiché il lutezio (^{177}Lu) può, in qualche caso, avere effetti sulle cellule del sangue, il medico la sottoporà a esami del sangue prima dell'inizio del trattamento e a intervalli regolari nel corso dello stesso.

Si rivolga al medico se compaiono fiato corto, lividura, sanguinamento nasale, sanguinamento gengivale o se sviluppa febbre.

Durante la terapia recettoriale con peptide marcato per i tumori neuroendocrini, gli analoghi marcati della somatostatina vengono escreti dai reni. Dunque il medico la sottoporà a un prelievo di sangue per misurare la funzione dei suoi reni prima e durante il trattamento.

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) può causare disturbi della funzione del fegato. Durante il trattamento, il medico effettuerà un esame del sangue per tenere sotto controllo la funzione del suo fegato.

I medicinali marcati con lutezio-177 possono essere somministrati direttamente in vena attraverso un dispositivo (tubo) noto come cannula. Sono state riportate segnalazioni di fuoriuscite di fluido nel tessuto circostante (extravasazione). Informi il medico in caso di gonfiore o dolore al braccio.

Dopo avere trattato i tumori neuroendocrini con lutezio (^{177}Lu), i pazienti possono sviluppare sintomi associati al rilascio di ormoni dalle cellule tumorali, conosciuti come crisi carcinoide. Informi il medico se si sente svenire o le gira la testa o se sviluppa rossore o diarrea dopo il trattamento.

Il trattamento con lutezio (^{177}Lu) può provocare la sindrome da lisi tumorale, dovuta alla rapida disgregazione delle cellule tumorali. Ciò può determinare, entro una settimana dal trattamento, risultati anomali degli esami del sangue, battito cardiaco irregolare, insufficienza renale o convulsioni. Il medico la sottoporà ad esami del sangue per tenerla sotto controllo. Riferisca al medico l'eventuale comparsa di crampi muscolari, debolezza dei muscoli, confusione o respiro corto.

Prima della somministrazione di Lumark lei deve:

- Bere molta acqua prima di ricevere il medicinale marcato, in modo da urinare il più spesso possibile nelle prime ore dopo la procedura.

Bambini e adolescenti

Si prega di fare riferimento al foglio illustrativo del medicinale da marcare con Lumark.

Altri medicinali e medicinali marcati con Lumark

Informi il medico nucleare se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, perché potrebbe interferire con la procedura.

Non è noto se il lutezio (^{177}Lu) cloruro possa interagire con altri medicinali, in quanto non sono stati eseguiti studi specifici.

Gravidanza e allattamento

Se è in stato di gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico nucleare prima che le vengano somministrati medicinali marcati con Lumark.

Prima della somministrazione di medicinali marcati con Lumark deve informare il medico nucleare se c'è la possibilità che lei sia in gravidanza, se ha saltato una mestruazione o se sta allattando al seno.

In caso di dubbio, è importante consultare il medico nucleare.

Se è in gravidanza

I medicinali marcati con Lumark non devono essere somministrati durante la gravidanza.

Se sta allattando

In caso di trattamento con medicinali marcati con Lumark le sarà chiesto di interrompere l'allattamento. Chieda al medico nucleare quando può riprendere l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

I medicinali utilizzati in associazione con Lumark potrebbero alterare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Legga attentamente il foglio illustrativo di quel medicinale.

3. Come usare il medicinale marcato con Lumark.

Esistono leggi severe sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento dei radiofarmaci. I medicinali marcati con Lumark saranno utilizzati solo in aree speciali e controllate. Questo prodotto sarà manipolato e somministrato solo da personale preparato e qualificato a utilizzarlo in modo sicuro. Il personale userà particolare cautela per garantire l'uso sicuro del prodotto e la terrà informata sulle azioni intraprese.

Il medico nucleare responsabile della procedura deciderà la quantità di medicinale marcato con Lumark da usare nel suo caso. Sarà la quantità minima necessaria a raggiungere il risultato appropriato, a seconda del medicinale somministrato in concomitanza e dell'uso a cui è destinato.

Somministrazione del medicinale marcato con Lumark e svolgimento della procedura

Lumark deve essere usato solo in combinazione con un altro medicinale specificamente sviluppato e autorizzato per l'associazione con Lumark. Sarà somministrato esclusivamente in associazione.

Durata della procedura

Il medico nucleare la informerà della durata abituale della procedura dopo la somministrazione del medicinale marcato con Lumark.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con Lumark

Il medico nucleare le comunicherà le eventuali precauzioni particolari da prendere dopo la somministrazione del medicinale marcato con Lumark. Per qualsiasi domanda, si rivolga al medico nucleare.

Se le è stato somministrato più medicinale marcato con Lumark di quanto dovuto

Dato che il medicinale marcato con Lumark è manipolato da un medico nucleare in condizioni rigorosamente controllate, il rischio di un possibile sovradosaggio è molto limitato. Tuttavia, in caso di sovradosaggio, riceverà il trattamento appropriato.

Se ha altre domande sull'uso di Lumark, si rivolga al medico nucleare responsabile della procedura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, il medicinale marcato con Lumark può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

'Bocca secca', di natura temporanea, è stata segnalata tra i pazienti con carcinoma della prostata che venivano trattati con lutezio (^{177}Lu).

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Riduzione della conta delle cellule del sangue (piastrine, globuli rossi o bianchi)
- Nausea
- Vomito
- Leggera e temporanea perdita dei capelli

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Tumore del midollo osseo (sindrome mielodisplastica)
- Un ridotto numero di globuli bianchi (neutropenia)

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Tumore del midollo osseo (leucemia mieloide acuta)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Crisi carcinoide
- Sindrome da lisi tumorale (rapida disgregazione delle cellule tumorali)
- Un ridotto numero di globuli rossi, piastrine e globuli bianchi (pancitopenia)
- Bocca secca

Tumori del midollo osseo (sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta) sono stati segnalati molti anni dopo il trattamento con terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu) per tumori neuroendocrini.

Dopo la somministrazione del medicinale marcato con Lumark, verrà rilasciata una certa quantità di radiazione ionizzante (radioattività), che comporta un piccolo rischio di cancro e di sviluppo di difetti ereditari. In tutti i casi, il potenziale beneficio della somministrazione del medicinale marcato è superiore al rischio della radiazione.

Per maggiori informazioni, consulti il foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico nucleare.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico nucleare. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come viene conservato Lumark

Lei non dovrà conservare questo radiofarmaco. La conservazione di Lumark è di responsabilità dello specialista e avverrà in locali adeguati. La conservazione dei radiofarmaci sarà conforme alla normativa nazionale sui materiali radioattivi.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente allo specialista.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data e l'ora di scadenza che sono riportate sull'etichetta dopo Scad.

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla radiazione.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lumark

- Il principio attivo è lutezio (^{177}Lu) cloruro. Ciascun ml di soluzione contiene 80 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (ART), corrispondenti a un massimo di 160 microgrammi di lutezio. L'ART è definita come fine della produzione. (GBq: il GigaBecquerel è l'unità in cui si misura la radioattività).

- Gli altri ingredienti sono acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Lumark e contenuto della confezione

Lumark si presenta come soluzione sterile, limpida e incolore, in un flaconcino di vetro incolore di tipo I da 10 ml, chiuso da un tappo in gomma bromobutilica e da un sigillo in alluminio.

Ogni flaconcino contiene un volume tra 0,1 e 5 ml, corrispondente a un'attività compresa tra 8 e 400 GBq (all'ART). Il volume dipende dalla quantità di medicinali associati a Lumark richiesta per la somministrazione da parte del medico nucleare.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino di vetro in un contenitore di piombo collocato in un vasetto di plastica.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

I.D.B Holland B.V.

Weverstraat 17

5111 PV Baarle-Nassau

Paesi Bassi

Tel: +31(0)13 5079 558

Fax: +31(0)13 5079 912

E-mail: quality@idb-radiopharmacy.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto completo di Lumark è fornito come documento separato nella confezione del medicinale, allo scopo di fornire agli operatori sanitari ulteriori informazioni scientifiche e pratiche sull'uso di questo medicinale.

Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per lutezio (^{177}Lu) cloruro, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Sulla base dei dati sullo stravasamento disponibili in letteratura e dell'avvertenza esistente sullo stravasamento nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, e tenendo conto anche del rischio di nefropatia da radiazioni e dei metodi appropriati per individuare la malattia renale derivati dalla letteratura e da segnalazioni spontanee, il PRAC ritiene che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti lutezio (^{177}Lu) cloruro debbano essere modificate di conseguenza.

Inoltre, alla luce dei dati disponibili sulla pancitopenia e la neutropenia in letteratura, negli studi e in segnalazioni spontanee, che in alcuni casi evidenziano una stretta correlazione temporale e un plausibile meccanismo d'azione, e sulla xerostomia negli studi e un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che sussista un rapporto causale con il lutezio (^{177}Lu) cloruro ed è giunto alla conclusione che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti lutezio (^{177}Lu) cloruro debbano essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su lutezio (^{177}Lu) cloruro il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti lutezio (^{177}Lu) cloruro sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.