

BIJLAGE 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radiofarmaceutische precursor, oplossing.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

Lumark mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend.

Lumark is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de baten/risicoverhouding

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

Algemene waarschuwingen

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

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

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

Bescherming tegen straling

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

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

Nierfunctiestoornis en hematologische stoornissen

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie

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

Myelosuppressie

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

Bestraling van de nieren

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

Hepatotoxiciteit

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

‘Hormone release’-syndromen

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

Extravasatie

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

Tumorlyssyndroom

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen na intraveneuze toediening van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die door radioactief labelen met Lumark zijn bereid, hangen af van het specifieke geneesmiddel dat wordt gebruikt. Deze informatie is te vinden in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel.

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

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

- Ca-DTPA (trinatriumcalciumdiëthyleentriaminepenta-acetaat) of
- Ca-EDTA (calciumdinatriumethyleendiaminetetra-acetaat)

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

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

De farmacodynamische eigenschappen van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die voorafgaand aan toediening worden bereid door radioactief labelen met Lumark, hangen af van de aard van het radioactief

te labelen geneesmiddel. Zie de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Distributie

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

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

Farmacokinetische gegevens over Lumark die op vrij lutetium betrekking hebben:

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

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

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

Bij dieren is geen toxiciteitsonderzoek met Lumark uitgevoerd.

De toxiciteit van lutetium (^{177}Lu)-chloride is onderzocht bij verschillende zoogdieren en bij toepassing van verschillende toedieningswegen. Intraperitoneale toediening resulteerde in gegeneraliseerde peritonitis met adhesie en accumulatie van enig ascitesvocht. Bij toepassing van de intraperitoneale weg bedraagt de LD50 ongeveer 300 mg/kg bij muizen en ratten. Bij toepassing van de intraveneuze weg varieert de LD50 bij ratten en muizen tussen 30 en 60 mg/kg. Intraveneus toegediende doses resulteerde in verschillende effecten op de bloeddruk en een verlaagde hartslag. Elektrocardiogrammen lieten geen onregelmatigheden in hartritme of -geleiding zien. Effecten van de respiratie waren licht en variabel. Er werden geen grote onderscheidende veranderingen van de weefsels gevonden, waaruit blijkt dat er geen aanwijzingen zijn voor acute schade van

het experiment. De studies wijzen erop dat de intraveneuze toxiciteit van de ionverbindingen van de zeldzame aardmetalen afnemen met atoomgewicht, waardoor lutetium (^{177}Lu) het minst toxisch van de reeks zou zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

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

6.3 Houdbaarheid

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen straling.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

Elke verpakking bevat een flacon in een loden container.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Lumark is niet bedoeld voor rechtstreeks gebruik bij patiënten.

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

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

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

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

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

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

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

Lumark is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

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

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

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

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

EU/1/15/1013/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juni 2015
Datum van laatste verlenging: 23 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

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

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

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

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

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

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

Lumark is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

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

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

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

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PLASTIC POT en LODEN CONTAINER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing
lutetium (^{177}Lu)-chloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zoutzuur
Water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Radiofarmaceutische precursor, oplossing,
1 flacon

Volume: {Z} ml
Activiteit (op het ART): {Y} GBq
Activiteitsreferentietijdstip (ART) {DD/MM/JJJJ} {uu:mm} CET
Specifieke activiteit (op het ART): {YYY} GBq/mg
Lu-massa:
Code cliënt:
Bestemming:

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor toediening na in-vitroradioactief labelen. Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Uiterste gebruiksdatum: {DD/MM/JJJJ} uu:mm CET

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de originele verpakking, ter bescherming tegen straling.
De bewaring moet plaatsvinden overeenkomstig lokale voorschriften voor radioactieve stoffen.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1013/001

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing
lutetium (^{177}Lu)-chloride

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor toediening na in-vitroradioactief labelen

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD/MM/JJJJ}

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Cliëntcode:

6. OVERIGE



Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutische precursor, oplossing lutetium (¹⁷⁷Lu)-chloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat het geneesmiddel in combinatie met Lumark krijgt toegediend, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw stralingsarts die toeziet op de procedure.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw stralingsarts.
-

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lumark en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel niet worden gebruikt of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lumark en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lumark is geen geneesmiddel en is niet bedoeld om op zichzelf te worden gebruikt.

Lumark is een zogeheten 'radiofarmaceutische precursor' (voorloperstof). Het bevat de werkzame stof lutetium (¹⁷⁷Lu)-chloride.

Lumark wordt gebruikt voor het radioactief labelen van geneesmiddelen. Bij deze techniek worden geneesmiddelen gemarkeerd met een radioactieve vorm van het element lutetium, dat lutetium (¹⁷⁷Lu) heet. Deze geneesmiddelen kunnen daarna worden gebruikt in medische procedures om radioactiviteit op een nuttige plek in het lichaam te brengen, zoals plaatsen waar zich tumorcellen bevinden.

Lumark wordt alleen gebruikt voor het radioactief labelen van geneesmiddelen die specifiek zijn ontwikkeld voor gebruik met de werkzame stof lutetium (¹⁷⁷Lu)-chloride.

Het gebruik van met lutetium (¹⁷⁷Lu) gelabelde geneesmiddelen betekent dat u aan kleine hoeveelheden radioactiviteit wordt blootgesteld. Uw arts en de stralingsarts zijn van mening dat het klinische voordeel dat u bij de procedure met het radioactieve geneesmiddel heeft, groter is dan het risico van de straling.

Zie de bijsluiter van het geneesmiddel dat radioactief moet worden gelabeld met Lumark.

2. Wanneer mag het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel niet worden gebruikt of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel niet worden gebruikt?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of denkt zwanger te zijn.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Behandeling met lutetium (¹⁷⁷Lu)-radioligandtherapie kan leiden tot de volgende bijwerkingen:

- te weinig rode bloedcellen in het bloed (bloedarmoede)
- tekort aan bloedplaatjes met als verschijnselen blauwe plekken en verhoogde kans op bloedingen

- (trombocytopenie)
- tekort aan witte bloedlichaampjes met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie, lymfopenie of neutropenie).

De meeste van deze bijwerkingen zijn licht en slechts tijdelijk.

Een tekort aan alle 3 soorten bloedcellen (rode bloedcellen, bloedplaatjes en witte bloedcellen - pancytopenie) waardoor de behandeling gestopt moest worden, is gemeld bij sommige patiënten. Aangezien lutetium (^{177}Lu) soms uw bloedcellen kan treffen, zal uw arts bloedonderzoek doen als u met de behandeling start en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van kortademigheid, blauwe plekken, neusbloedingen of bloedend tandvlees, of als u koorts krijgt.

Tijdens peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren worden radioactief gelabelde somatostatineanaloga via de nieren uitgescheiden. Uw arts zal daarom bij de start van de behandeling en tijdens de behandeling een bloedonderzoek doen om de werking van uw nieren te meten.

Behandeling met lutetium (^{177}Lu) kan ertoe leiden dat uw lever slechter gaat werken. Uw arts zal tijdens de behandeling bloedonderzoek laten doen om de werking van uw lever te controleren.

Geneesmiddelen die radioactief zijn gelabeld met lutetium (^{177}Lu) kunnen rechtstreeks in een van uw aderen worden toegediend via een buisje dat we een canule noemen. Er zijn meldingen gedaan van weglekken van de vloeistof in het omliggende weefsel (extravasatie). Vertel het uw arts als u een zwelling of pijn in uw arm krijgt.

Nadat neuro-endocriene tumoren zijn behandeld met lutetium (^{177}Lu), kunnen patiënten verschijnselen krijgen die verband houden met het vrijkomen van hormonen uit de tumorcellen. Dit wordt een carcinoïde crisis genoemd. Vertel het uw arts als u zich voelt alsof u gaat flauwvallen, duizelig bent, bloost of diarree krijgt na uw behandeling.

Behandeling met Lutetium (^{177}Lu) kan tumorlyssyndroom veroorzaken door de snelle afbraak van tumorcellen. Dit kan leiden tot afwijkende uitslagen van bloedonderzoek, onregelmatige hartslag, nierfalen of toevallen binnen een week na de behandeling. Uw arts zal bloedonderzoeken laten doen om te controleren op dit syndroom. Vertel het uw arts als u spierkrampen of verzwakte spieren heeft, of als u verward of kortademig bent.

Wat moet u doen vóór toediening van Lumark?

Drink veel water voordat u het radioactief gelabelde geneesmiddel toegediend krijgt, zodat u in de eerste uren na de procedure zo vaak mogelijk kunt urineren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Lees de bijsluiter van het geneesmiddel dat radioactief gelabeld moet worden met Lumark.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lumark nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw stralingsarts, omdat andere geneesmiddelen de procedure kunnen verstoren.

Het is niet bekend of lutetium (^{177}Lu)-chloride een wisselwerking met andere geneesmiddelen kan hebben, omdat er geen specifiek onderzoek naar is gedaan.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw stralingsarts voordat u een geneesmiddel krijgt toegediend dat radioactief is gelabeld met Lumark.

Als de kans bestaat dat u zwanger bent, als u een menstruatie heeft overgeslagen of als u borstvoeding geeft, moet u dat aan de stralingsarts vertellen voordat een geneesmiddel wordt toegediend dat radioactief is gelabeld met Lumark.

Neem in geval van twijfel vooral contact op met uw stralingsarts.

Bent u zwanger?

Als u zwanger bent, mag u geen geneesmiddelen toegediend krijgen die radioactief zijn gelabeld met Lumark.

Geeft u borstvoeding?

U zal worden gevraagd de borstvoeding te staken als u wordt behandeld met geneesmiddelen die radioactief zijn gelabeld met Lumark.

Vraag uw stralingsarts wanneer u de borstvoeding kunt hervatten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De geneesmiddelen die in combinatie met Lumark worden gebruikt, kunnen van invloed zijn op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen. Lees de bijsluiter van dat geneesmiddel goed door.

3. Hoe wordt het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel gebruikt?

Er zijn strenge wetten voor het gebruiken, hanteren en verwijderen van radioactieve geneesmiddelen. Geneesmiddelen die radioactief zijn gelabeld met Lumark, worden uitsluitend in speciale, gecontroleerde ruimten gebruikt. Dit product wordt alleen gehanteerd en aan u gegeven door mensen die zijn opgeleid en gekwalificeerd om het middel veilig te gebruiken. Deze personen letten speciaal op het veilige gebruik van dit middel en houden u op de hoogte van wat zij doen.

De stralingsarts die toeziet op de procedure beslist welke hoeveelheid van het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel in uw geval zal worden gebruikt. Dit zal de kleinste hoeveelheid zijn die nodig is om een goed resultaat te verkrijgen, en is afhankelijk van het geneesmiddel waarmee Lumark wordt toegediend en het doel van de behandeling.

Toediening van het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel en verloop van de procedure

Lumark mag uitsluitend worden gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel dat speciaal is ontwikkeld en goedgekeurd om aan Lumark te worden gebonden. Het wordt uitsluitend gebonden toegediend.

Duur van de procedure

Uw stralingsarts zal u vertellen hoe lang de procedure normaal gesproken duurt na de toediening van het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel.

Na de toediening van het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel

De stralingsarts zal u vertellen of u speciale voorzorgsmaatregelen moet nemen nadat u het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel heeft gekregen. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw stralingsarts.

Heeft u te veel van het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel toegediend gekregen?

Aangezien het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel onder streng gecontroleerde omstandigheden door een stralingsarts wordt gehanteerd, is er slechts een heel kleine kans op een mogelijke overdosis. In geval van een overdosis krijgt u echter de daarvoor aangewezen behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van Lumark? Neem dan contact op met de stralingsarts die toeziet op de procedure.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Droge mond is gemeld bij patiënten met prostaatkanker die behandeling met lutetium (^{177}Lu) ondergingen. Deze bijwerking is tijdelijk.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- tekort aan bepaalde bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen)
- misselijkheid
- braken
- lichte, tijdelijke haaruitval

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- beenmergkanker (myelodysplastisch syndroom)
- tekort aan witte bloedcellen (neutropenie)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- beenmergkanker (acute myeloïde leukemie)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- carcinoïde crisis
- tumorlysisyndroom (snelle afbraak van tumorcellen)
- tekort aan rode bloedcellen, bloedplaatjes en witte bloedcellen (pancytopenie)
- droge mond

Beenmergkanker (myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie) is een aantal jaren na de behandeling met lutetium (^{177}Lu)-peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren gemeld bij patiënten.

Nadat het met Lumark radioactief gelabelde geneesmiddel is toegediend, geeft het bepaalde hoeveelheden ioniserende straling (radioactiviteit) af, die een klein risico op kanker en de ontwikkeling van erfelijke afwijkingen met zich meebrengt. In alle gevallen weegt het risico van de straling op tegen het mogelijke voordeel van de behandeling met het radioactief gelabelde geneesmiddel.

Zie voor meer informatie de bijsluiter van het betreffende geneesmiddel dat radioactief moet worden gelabeld.

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw stralingsarts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw stralingsarts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

U hoeft dit radioactief geneesmiddel niet te bewaren. Het bewaren van Lumark is de verantwoordelijkheid van de specialist, en gebeurt in een geschikte ruimte. Radioactieve geneesmiddelen worden bewaard in overeenstemming met nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor de specialist.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na "EXP".

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen straling.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lutetium (^{177}Lu)-chloride. Elke ml oplossing bevat 80 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride op het activiteitreferentietijdstip (ART), overeenkomend met maximaal 160 microgram lutetium. Het ART wordt gedefinieerd als het einde van de productie. (GBq: gigabecquerel is de eenheid waarin radioactiviteit wordt gemeten)
- De andere stoffen in dit middel zijn zoutzuur en water voor injecties.

Hoe ziet Lumark eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lumark wordt aangeboden als een steriele, heldere en kleurloze oplossing in een kleurloze, type I glazen flacon van 10 ml, die is afgesloten met een broombutylrubberen stop en een aluminium verzegeling.

Elke flacon bevat een hoeveelheid van 0,1 tot 5 ml, overeenkomend met een activiteit van 8 tot 400 GBq (op het ART). De hoeveelheid hangt af van de benodigde hoeveelheid geneesmiddel, gebonden aan Lumark, dat de stralingsarts zal toedienen.

Elke verpakking bevat 1 glazen flacon in een loden container die in een plastic pot zit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

I.D.B Holland B.V.

Weverstraat 17

5111 PV Baarle-Nassau

Nederland

Tel: +31(0) 13 5079 558

Fax: +31(0)13 5079 912

E-mail: quality@idb-radiopharmacy.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

----->
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De verpakking van het geneesmiddel bevat de volledige samenvatting van de productkenmerken (SPC) van Lumark als afzonderlijk document, met als doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende wetenschappelijke en praktische informatie over het gebruik van dit product te geven.

Zie de samenvatting van de productkenmerken.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor lutetium (^{177}Lu)-chloride, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over extravasatie afkomstig uit de literatuur en de bestaande waarschuwing met betrekking tot extravasatie in de samenvatting van de productkenmerken, en voorts met het oog op het risico van stralingsnefropathie en geschikte methoden voor het detecteren van nieraandoeningen afkomstig uit de literatuur en spontane meldingen, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die lutetium (^{177}Lu)-chloride bevatten, dienovereenkomstig gewijzigd dient te worden. Verder, gezien de beschikbare gegevens over pancytopenie en neutropenie afkomstig uit de literatuur, studies en spontane meldingen waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband en een plausibel werkingsmechanisme, en over xerostomie afkomstig uit studies en een plausibel werkingsmechanisme, oordeelt het PRAC dat een causaal verband met lutetium (^{177}Lu)-chloride is vastgesteld en heeft het geconcludeerd dat de productinformatie van producten die lutetium (^{177}Lu)-chloride bevatten, dienovereenkomstig gewijzigd dient te worden.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor lutetium (^{177}Lu)-chloride is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) lutetium (^{177}Lu)-chloride bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.