

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutische uitgangsstof, oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 40 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride op het activiteitreferentietijdstip (ART), overeenkomend met maximaal 10 microgram lutetium (^{177}Lu) (als chloride).

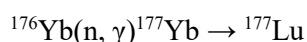
Het ART is ingesteld op de geplande dag van radioactief labelen zoals aangegeven door de klant en kan maximaal 10 dagen na de productiedag zijn.

Elke injectieflacon van 3 ml bevat een activiteit variërend van 4 tot 120 GBq op het ART. Het volume is 0,1 tot 3 ml.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat een activiteit variërend van 12 tot 200 GBq op het ART. Het volume is 0,3 tot 5 ml.

De specifieke activiteit van de radiofarmaceutische uitgangsstof op het ART is hoger dan 3.000 GBq/mg.

De dragervrije (*non carrier added*, n.c.a.) radionuclide lutetium (^{177}Lu) wordt geproduceerd door neutronenstraling van sterk verrijkt ($\geq 99\%$) ytterbium (^{176}Yb), wat leidt tot de volgende nucleaire reactie:



Vervolgens wordt lutetium (^{177}Lu) in een chromatografisch proces chemisch gescheiden van het bestraalde doelmateriaal.

Lutetium (^{177}Lu) heeft een halfwaardetijd van 6,647 dagen. Het vervalst door emissie van bètastraling tot stabiel hafnium (^{177}Hf). Hierdoor worden naast middenenergetische bètadeeltjes (β^- -deeltjes) ook laagenergetische gammafotonen geëmitteerd, die in beeld kunnen worden gebracht. De belangrijkste stralingsemissies van lutetium (^{177}Lu) staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Belangrijkste stralingsemissiegegevens van lutetium (^{177}Lu)

Straling	Energie (keV)*	Abundantie (%)
Bèta (β^-)	47,23	11,66
Bèta (β^-)	111,20	8,89
Bèta (β^-)	148,84	79,44
Gamma	112,95	6,23
Gamma	208,37	10,41

* de gemiddelde energieën worden vermeld voor bètadeeltjes

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Radiofarmaceutische uitgangsstof, oplossing.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Theralugand is een radiofarmaceutische uitgangsstof en 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 lutetium (^{177}Lu)-chloride zijn ontwikkeld en goedgekeurd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Theralugand mag uitsluitend worden gebruikt door specialisten die ervaring hebben met *in vitro* radioactief labelen.

Dosering

De hoeveelheid Theralugand die voor radioactief labelen nodig is en de hoeveelheid met lutetium (^{177}Lu) gelabeld geneesmiddel die vervolgens wordt toegediend, hangen af van het radioactief te labelen geneesmiddel en het beoogde gebruik. Zie de Samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

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

Theralugand mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend.

Voor instructies over de bereiding van de oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.6).

Zie de Samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het specifieke radioactief te labelen geneesmiddel voor informatie over contra-indicaties voor specifieke met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen bereid door radioactief labelen met Theralugand.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de verhouding tussen voordelen en risico's

Voor elke patiënt moet de blootstelling aan straling gerechtvaardigd zijn ten opzichte van het te verwachten voordeel. De toegediende activiteit moet in ieder geval zo laag zijn als redelijkerwijs mogelijk is om het vereiste therapeutische effect te verkrijgen.

Theralugand mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend, maar moet worden gebruikt voor het radioactief labelen van dragermoleculen, zoals monoklonale antilichamen, peptiden, vitaminen of andere substraten.

Nierfunctiestoornis en hematologische stoornissen

De verhouding tussen voordelen en risico's moet voor deze patiënten zorgvuldig overwogen worden omdat een verhoogde blootstelling aan straling mogelijk is. Het wordt aanbevolen om van specifieke organen die mogelijk niet het doelorgaan van de therapie zijn, afzonderlijk de stralingsdosimetrie te bepalen.

Myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie

Myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) zijn waargenomen na behandeling met op lutetium (^{177}Lu) gebaseerde peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het overwegen van de verhouding tussen voordelen en risico's, vooral bij patiënten met mogelijke risicofactoren zoals eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (zoals alkyliserende 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. Het bloedbeeld moet bij aanvang worden bepaald en tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd, in overeenstemming met klinische richtlijnen.

Bestraling van de nieren

Radioactief gelabelde somatostatineanalogen 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), moet bij aanvang en tijdens de behandeling worden beoordeeld en bescherming van de nieren moet worden overwogen, in overeenstemming met 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 op lutetium (^{177}Lu) gebaseerde peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren. De leverfunctie moet tijdens de behandeling regelmatig worden gemonitord. Een dosisverlaging kan nodig zijn bij getroffen patiënten.

Hormoon release-syndromen

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

Tumorlyssyndroom

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

Extravasatie

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

Bescherming tegen straling

Uit puntbronbenadering blijkt dat het gemiddelde dosistempo waaraan een persoon wordt blootgesteld op 1 meter afstand van het lichaamscentrum van de patiënt met een abdominale radius van 15 cm 20 uur na toediening van een dosis van 7,4 GBq van een met lutetium (^{177}Lu) gelabeld geneesmiddel (resterende radioactiviteit 1,5 GBq) 3,5 $\mu\text{Sv/uur}$ is. Verdubbeling van de afstand tot de patiënt naar 2 meter verlaagt het dosistempo met een factor 4 naar 0,9 $\mu\text{Sv/uur}$. Dezelfde dosis bij een patiënt met een abdominale radius van 25 cm resulteert in een dosistempo op 1 meter afstand van 2,6 $\mu\text{Sv/uur}$. De algemeen aanvaarde drempelwaarde voor ontslag uit het ziekenhuis van de behandelde patiënt is 20 $\mu\text{Sv/uur}$. In de meeste landen geldt voor ziekenhuispersoneel dezelfde blootstellingslimiet van 1 mSv/jaar als voor het algemene publiek. Wanneer het dosistempo van 3,5 $\mu\text{Sv/uur}$ als een gemiddelde wordt aangehouden, zou ziekenhuispersoneel zonder stralingsbescherming te dragen ongeveer 300 uur/jaar kunnen werken in de nabijheid van patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die met lutetium (^{177}Lu) gelabeld zijn. Natuurlijk wordt verwacht dat personeel op een afdeling nucleaire geneeskunde standaard stralingsbescherming draagt. Elke andere persoon in de nabijheid van de behandelde patiënt moet worden geïnformeerd over mogelijkheden om zijn/haar blootstelling aan door de patiënt geëmitteerde straling te verlagen.

Specifieke waarschuwingen

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel voor informatie over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties van lutetium (^{177}Lu)-chloride met andere geneesmiddelen uitgevoerd.

Zie de Samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel voor informatie over interacties waarmee het gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen gepaard gaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer wordt overwogen radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vrouw die zwanger kan worden, is het belangrijk om vast te stellen of de vrouw zwanger is of niet. 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.), moeten andere technieken zonder ioniserende straling (als die er zijn) aan de patiënt worden aangeboden. Voordat met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen worden gebruikt, moet zwangerschap middels een adequate/gevalideerde test zijn uitgesloten.

Zwangerschap

Vanwege het risico van ioniserende straling voor de foetus is het gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen gecontra-indiceerd tijdens de vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet werd uitgesloten (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Effecten van lutetium (^{177}Lu)-chloride op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is niet onderzocht bij dieren. Geringe blootstellingen konden worden aangetoond voor de mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen. Het kan niet worden uitgesloten dat met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen reproductietoxiciteit tot gevolg hebben, inclusief spermatogenetische schade aan de testes bij mannen of genetische schade in de testes bij mannen of de ovaria bij vrouwen.

Meer informatie over de vruchtbaarheid evenals het gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen, tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven, wordt vermeld in de Samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel.

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

De effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen na behandeling met geneesmiddelen die met lutetium (^{177}Lu) zijn gelabeld, worden vermeld in de Samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen na toediening van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die door radioactief labelen met Theralugand zijn bereid, hangen af van het specifieke geneesmiddel dat wordt gebruikt. Dergelijke informatie wordt gegeven in de Samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het radioactief te labelen geneesmiddel.

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 ingedeeld in groepen volgens de frequentieconventie 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).

Tabel 2: Lijst met bijwerkingen

MedDRA-systeem/ orgaanklasse	Frequentie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Refractaire cytopenie met dysplasie in verschillende cellijnen (myelodysplastisch syndroom) (zie rubriek 4.4)	Acute myeloïde leukemie (zie rubriek 4.4)	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Anemie Trombocytopenie Leukopenie Lymfopenie	Neutropenie		Pancytopenie
Endocriene aandoeningen				Carcinoïdcrisis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Tumorlysis-syndroom
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Nausea Braken			Droge mond
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecia			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Droge mond

Droogheid van voorbijgaande aard van de mond is gemeld bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die behandeld werden met op PSMA gerichte, met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen.

Alopecia

Alopecia, beschreven als licht en tijdelijk, is waargenomen bij patiënten die op lutetium (^{177}Lu) gebaseerde 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 Theralugand zal leiden tot een toename van beenmergtoxiciteit en beschadiging van hemopoëtische stamcellen.

In geval van onbedoelde toediening van Theralugand moet de radiotoxiciteit voor de patiënt daarom worden verlaagd door onmiddellijke (d.w.z. binnen 1 uur) toediening van preparaten die chelatoren zoals Ca-DTPA of Ca-EDTA bevatten, teneinde de eliminatie van de radionuclide uit het lichaam te vergroten.

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

- Ca-DTPA (trinatriumcalciumdi-ethyleentriaminopenta-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 gebonden lutetium (^{177}Lu) snel door de nieren geëlimineerd.

Eén gram van het chelerende middel moet worden toegediend via een langzame intraveneuze injectie gedurende 3-4 minuten of via een infusie (1 g in 100-250 ml glucose, of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie).

De chelerende werkzaamheid is direct of binnen één uur na de blootstelling het grootst, als de radionuclide in weefselvloeistoffen en plasma circuleert of daarvoor beschikbaar is. Een interval van > 1 uur na blootstelling sluit de toediening en effectieve werking van een chelator met een lagere efficiëntie echter niet uit. De intraveneuze toediening mag niet langer dan 2 uur duren.

In elk geval moeten de bloedparameters van de patiënt in de gaten worden gehouden en moeten bij tekenen van radiotoxiciteit onmiddellijk de juiste maatregelen worden genomen.

De toxiciteit van vrij lutetium (^{177}Lu) dat tijdens de behandeling *in vivo* vanuit het gelabelde biomolecuul in het lichaam vrijkomt, kan worden verminderd door na de behandeling chelerende middelen toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: therapeutische radioactieve geneesmiddelen, overige therapeutische radioactieve geneesmiddelen, ATC-code: V10X

De farmacodynamische eigenschappen van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die voorafgaand aan toediening worden bereid door radioactief labelen met lutetium (^{177}Lu)-chloride, 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.

Lutetium (^{177}Lu) emitteert bètadeeltjes (β -deeltjes) met een matige maximale energie (0,498 MeV) met een maximale weefselpenetratie van ongeveer 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) emitteert ook laagenergetische gammastraling die scintigrafie en onderzoeken naar biodistributie en dosimetrie mogelijk maakt met dezelfde met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen.

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 Theralugand in alle subgroepen van pediatrische patiënten omdat het specifieke geneesmiddel geen aanzienlijk therapeutisch voordeel heeft ten opzichte van bestaande behandelingen voor pediatrische patiënten. Deze verplichting vervalt echter niet voor 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 lutetium (^{177}Lu)-chloride, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel.

Distributie na onbedoelde intraveneuze toediening van lutetium (^{177}Lu)-chloride

Snelle absorptie werd waargenomen na intraveneuze toediening van 30 MBq lutetium (^{177}Lu)-chloride bij ratten, waarbij een piekconcentratie van lutetium (^{177}Lu) in bloedplasma binnen 12 minuten na injectie werd bereikt. In het algemeen werd de hoogste opname van lutetium (^{177}Lu) gedetecteerd in de milt, de lever en bot. Accumulatie van lutetium (^{177}Lu), 1 uur na injectie, kwam voornamelijk voor in de milt en de lever, waarbij de hoogste waarden in deze organen werden bereikt op dag 2 bij mannetjesratten en op dag 7 bij vrouwtjesratten. Duidelijke accumulatie in bot kwam 12 uur na injectie voor en deze nam geleidelijk aan toe tot dag 35, wat duidelijk werd tegengegaan door het radioactieve verval. Distributie van lutetium (^{177}Lu) naar voortplantingsorganen was tamelijk gering bij alle geanalyseerde tijdstippen na injectie.

De uitscheiding van lutetium (^{177}Lu) vond voornamelijk plaats via de urine, waarbij enige uitscheiding via feces werd waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

De toxiciteit van niet-radioactief lutetiumchloride is onderzocht bij verschillende zoogdiersoorten en met gebruikmaking van verschillende toedieningswegen. De intraperitoneale LD_{50} bij muizen bleek ongeveer 315 mg/kg te bedragen. Bij katten werden tot een cumulatieve intraveneuze dosering van 10 mg/kg geen farmacologische effecten waargenomen op de ademhaling en cardiovasculaire functie. Een hoge dosis van 10 GBq van lutetium (^{177}Lu)-chloride bevat 2,4 μg lutetium, overeenkomend met een dosering bij de mens van 0,034 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Deze dosis is ongeveer 7 keer lager dan de intraperitoneale LD_{50} bij muizen en meer dan 5 keer lager dan het NOEL waargenomen bij katten. Daarom kan toxiciteit door het metaalion lutetium van met Theralugand gelabelde geneesmiddelen worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Verdund zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Radioactief labelen van geneesmiddelen, zoals monoklonale antilichamen, peptiden, vitaminen of andere substraten, met lutetium (^{177}Lu)-chloride is zeer gevoelig voor de aanwezigheid van onzuiverheden van spoormetalen.

Het is belangrijk alle glaswerk, injectienaalden enz. die voor de bereiding van het met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddel worden gebruikt, grondig te reinigen om deze vrij te maken van dergelijke onzuiverheden van spoormetalen. Om onzuiverheden van spoormetalen zoveel mogelijk te beperken, mogen uitsluitend spuitnaalden (bijv. niet-metalen spuitnaalden) met bewezen resistentie voor verdund zuur worden gebruikt.

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag deze oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan de radioactief te labelen geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Maximaal 10 dagen vanaf de productiedatum.

Houdbaarheid na opening

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van optrekken uit of inbrengen in de injectieflacon het risico van microbiële besmetting uitsluit. Indien de oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen bij gebruik de bewaartijden en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter voorkoming van onnodige blootstelling aan straling.

De oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof moet worden bewaard in overeenstemming met de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

Voor deze oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze, type I-glazen injectieflacon van 3 ml met V-vormige bodem of een kleurloze, type I-glazen injectieflacon van 10 ml met een vlakke bodem, gesloten met een stop van broombutylrubber en een aluminium krimpdop.

De injectieflacons worden in een afschermende loden container met acryl inlegvel geplaatst, en verpakt in een metalen bus en een buitenverpakking.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Theralugand is niet bedoeld voor rechtstreeks gebruik bij patiënten.

Algemene waarschuwing

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

Radioactieve geneesmiddelen moeten zo worden bereid dat wordt voldaan aan de eisen voor zowel de stralingsveiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er moeten gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen worden genomen.

Voor instructies over de onvoorbereide bereiding van de oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Deze container mag niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van deze oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof beschadigd raakt.

De toedieningsprocedures moeten zo worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van de oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof 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 moeten plaatsvinden om de totale stralingsdosis die het personeel oploopt nauwkeuriger en instructief te bepalen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt geadviseerd om de tijd te beperken waarin ze in nauw contact zijn met patiënten die met radioactieve geneesmiddelen, gelabeld met lutetium (^{177}Lu), zijn geïnjecteerd. Aanbevolen wordt om van televisiebewakingssystemen gebruik te maken om de patiënten te bewaken. Gezien de lange halfwaardetijd van lutetium (^{177}Lu) wordt ten eerste aangeraden inwendige besmetting te voorkomen. Om deze reden is het verplicht om beschermende handschoenen van hoogwaardige kwaliteit (latex/nitriël) te gebruiken bij elk rechtstreeks contact met het radioactieve geneesmiddel (injectieflacon/spuit) en met de patiënt. Er geldt geen speciaal advies om de blootstelling aan straling bij herhaalde blootstelling 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. Daarom moeten beschermende voorzorgsmaatregelen tegen straling worden genomen in overeenstemming met de nationale voorschriften.

Al de ongebruikte oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Duitsland

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

Injectieflacon van 3 ml: EU/1/24/1852/001
Injectieflacon van 10 ml: EU/1/24/1852/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11. DOSIMETRIE

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

Informatie over de stralingsdosimetrie van elk afzonderlijk met lutetium (^{177}Lu) gelabeld 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.

Met behulp van onderstaande dosimetrietabellen kan de bijdrage van niet-geconjugerd lutetium (^{177}Lu) aan de stralingsdosis worden beoordeeld na de toediening van een met lutetium (^{177}Lu) gelabeld geneesmiddel of als gevolg van een onbedoelde intraveneuze injectie van Theralugand.

De dosimetrieschattingen werden afgeleid van een distributieonderzoek bij ratten. In het onderzoek werd een enkele dosis van 30 MBq Theralugand gebruikt. De tijdstippen van de metingen na injectie waren 5 minuten, 1 uur, 12 uur, 2 dagen, 7 dagen en 35 dagen. Stralingsdoses (mGy/MBq) die door organen werden geabsorbeerd, hieronder vermeld voor volwassenen, 15-jarige, 10-jarige, 5-jarige, 1-jarige en pasgeboren mannelijke en vrouwelijke modellen voor de mens, zijn afgeleid van de distributiegegevens bij ratten met gebruikmaking van de software IDAC-Dose 2.1 v1.01 (voor volwassenen) en OLINDA/EXM v1.0 (voor kinderen en adolescenten). Geslachtsspecifieke effectieve dosiscoëfficiënten (mSv/MBq) werden berekend volgens de bepalingen van ICRP 60 (*International Commission on Radiological Protection*). De voor geslacht gemiddelde effectieve dosiscoëfficiënt voor volwassenen bij onbedoeld geïnjecteerd lutetium (^{177}Lu)-chloride, berekend in overeenstemming met de bepalingen van ICRP 103, ligt op 0,19 mSv/MBq.

In geval van een onbedoelde rechtstreekse injectie van lutetium (^{177}Lu)-chloride, zijn de organen met de hoogste geabsorbeerde doses op basis van gegevens van ratten de lever, de milt, bot en de nieren.

Tabel 3: Geschatte, door het orgaan geabsorbeerde stralingsdoses en effectieve doses na onbedoelde intraveneuze toediening van $^{177}\text{LuCl}_3$ bij vrouwen, gebaseerd op bij ratten verzamelde gegevens (n = 18)

Orgaan	Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)					
	Vol-wasse-nen ¹ (60 kg)	15-jarigen ² (50 kg)	10-jarigen ² (30 kg)	5-jarigen ² (17 kg)	1-jarigen ² (10 kg)	Pasgebo-renen ² (5 kg)
Adipeus/restweefsel	0,029	0,274	0,464	0,771	1,55	4,14
Bijnieren	0,199	0,184	0,266	0,365	0,565	0,549
Beenmerg (rood)	0,479	0,229	0,394	0,799	1,97	6,73
Botoppervlak (endost)	0,264	NB	NB	NB	NB	NB
Hersenen	0,034	0,020	0,024	0,034	0,045	0,098
Dikkedarmwand	0,043	0,062	0,110	0,185	0,359	0,865
Hartwand	0,064	0,043	0,066	0,102	0,187	0,408
Nieren	0,276	0,356	0,511	0,76	1,39	3,72
Lever	2,28	2,93	4,6	6,95	13,8	33,2
Longen	0,112	0,177	0,253	0,392	0,782	2,14
Spier	0,036	0,029	0,051	0,131	0,255	0,386
Osteogene cellen	6,66 ²	6,53	10,7	18,1	43,6	142,0
Eierstokken	0,094	0,102	0,316	0,566	1,35	2,94
Pancreas	0,071	0,076	0,136	0,189	0,372	1,08
Speekselklieren	0,068	NB	NB	NB	NB	NB
Huid	0,032	0,018	0,028	0,045	0,089	0,214
Dunnedarmwand	0,064	0,075	0,132	0,220	0,43	1,08
Milt	2,61	3,98	6,31	10,1	19,1	53,2
Maagwand	0,115	0,058	0,091	0,152	0,3	0,851
Thymus	0,048	0,026	0,03	0,039	0,061	0,132
Schildklier	0,118	0,166	0,257	0,579	1,110	1,560
Urineblaaswand	0,047	0,02	0,034	0,055	0,109	0,256
Baarmoeder/ baarmoederhals	0,048	0,046	0,668	1,03	1,920	0,822

Effectieve dosis ICRP 60³ (mSv/MBq)	0,304	0,325	0,55	0,91	1,97	5,27
Effectieve dosis ICRP 103⁴ (mSv/MBq)	0,19	NB	NB	NB	NB	NB

NB = niet bepaald omdat orgaan/weefsel/gegevens niet beschikbaar zijn in OLINDA/EXM v1.0.

¹ berekeningen uitgevoerd in de software IDAC-Dose 2.1 v1.01.

² berekeningen uitgevoerd in de software OLINDA/EXM v1.0.

³ geslachtsspecifieke doses afgeleid in overeenstemming met ICRP publicatie 60.

⁴ geslachtsspecifieke doses afgeleid in overeenstemming met ICRP publicatie 103.

Tabel 4: Geschatte, door organen geabsorbeerde stralingsdoses en effectieve doses na onbedoelde intraveneuze toediening van ¹⁷⁷LuCl₃ bij mannen, gebaseerd op gegevens verzameld bij ratten (n = 18)

Geabsorbeerde dosis per toegediende eenheid activiteit (mGy/MBq)						
Orgaan	Vol- wasse- nen¹ (73 kg)	15-jarigen² (50 kg)	10-jarigen² (30 kg)	5-jarigen² (17 kg)	1-jarigen² (10 kg)	Pasgebo- renen² (5 kg)
Adipeus/restweefsel	0,031	0,258	0,436	0,724	1,46	3,89
Bijnieren	0,172	0,245	0,355	0,488	0,749	0,625
Beenmerg (rood)	0,293	0,174	0,297	0,594	1,46	5,0
Botoppervlak (endost)	0,167	NB	NB	NB	NB	NB
Hersenen	0,032	0,024	0,029	0,04	0,053	0,115
Dikkedarmwand	0,053	0,08	0,14	0,234	0,462	1,15
Hartwand	0,056	0,068	0,105	0,166	0,301	0,605
Nieren	0,289	0,465	0,668	0,994	1,82	4,94
Lever	1,06	1,77	2,77	4,19	8,33	20,0
Longen	0,08	0,157	0,225	0,348	0,696	1,91
Spier	0,034	0,045	0,087	0,26	0,515	0,725
Osteogene cellen	5,27 ²	6,89	11,3	19,1	45,9	149,0
Pancreas	0,061	0,088	0,171	0,228	0,483	1,58
Speekselklieren	0,08	NB	NB	NB	NB	NB
Huid	0,103	0,022	0,036	0,059	0,116	0,288
Dunnedarmwand	0,068	0,105	0,184	0,307	0,607	1,56
Milt	0,91	1,67	2,65	4,24	8,0	22,3
Maagwand	0,113	0,081	0,124	0,212	0,427	1,3
Testes	0,035	0,077	0,579	0,675	0,919	1,35
Thymus	0,074	0,056	0,057	0,068	0,098	0,206
Schildklier	0,144	0,252	0,392	0,888	1,710	2,39
Urineblaaswand	0,071	0,031	0,052	0,083	0,166	0,407
Effectieve dosis ICRP 60³ (mSv/MBq)	0,143	0,255	0,496	0,769	1,55	4,11
Effectieve dosis ICRP 103⁴ (mSv/MBq)	0,19	NB	NB	NB	NB	NB

NB = niet bepaald omdat orgaan/weefsel niet beschikbaar is in OLINDA/EXM v1.0.

¹ berekeningen uitgevoerd in de software IDAC-Dose 2.1 v1.01.

² berekeningen uitgevoerd in de software OLINDA/EXM v1.0.

³ geslachtsspecifieke doses afgeleid in overeenstemming met ICRP publicatie 60.

⁴ geslachtsspecifieke doses afgeleid in overeenstemming met ICRP publicatie 103.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Vóór gebruik moeten de verpakking en radioactiviteit worden gecontroleerd. De activiteit kan met een ionisatiekamer worden gemeten.

Lutetium (^{177}Lu) is een bèta(β^-)/gammastraler. De metingen van de activiteit met een ionisatiekamer is zeer gevoelig voor geometrische factoren en mag bijgevolg uitsluitend worden uitgevoerd onder gepaste gevalideerde geometrische omstandigheden.

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

Het product moet onder aseptische omstandigheden worden opgetrokken. De injectieflacons mogen vóór desinfectie van de stop niet worden geopend, de oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof moet via de stop uit de injectieflacon worden opgetrokken met een spuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van geschikte beschermende afscherming en met een steriele wegwerpaald of met behulp van een goedgekeurd geautomatiseerd applicatiesysteem.

De oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof mag niet worden gebruikt als de integriteit van de injectieflacon is geschonden.

De chelaatvormer en andere reagentia moeten aan de injectieflacon met lutetium (^{177}Lu)-chloride worden toegevoegd.

Vrij lutetium (^{177}Lu) wordt opgenomen en accumuleert in de botten. Dit kan mogelijk leiden tot osteosarcomen. Het wordt aanbevolen een chelerend middel zoals DTPA toe te voegen voorafgaand aan de intraveneuze toediening van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde radiofarmaceutische geneesmiddelen om een complex te vormen met vrij lutetium (^{177}Lu), indien dat aanwezig is, waardoor het snel door de nieren wordt geklaard.

Er moet worden gezorgd voor adequate kwaliteitscontrole van de radiochemische zuiverheid van gebruiksklare radioactieve geneesmiddelen bereikt na radioactief labelen met Theralugand. Er moeten grenswaarden voor radiochemische onzuiverheden worden ingesteld waarbij rekening wordt gehouden met het radiotoxicologische potentieel van lutetium (^{177}Lu). Vrij niet-gebonden lutetium (^{177}Lu) moet daarom tot een minimum worden beperkt.

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) 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(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

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

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Duitsland

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 HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel 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 hieropvolgende 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.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**LODEN CONTAINER EN METALEN BUS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutische uitgangsstof, oplossing
lutetium (^{177}Lu)-chloride

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 ml oplossing bevat op het activiteitreferentietijdstip (ART) 40 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Verdund zoutzuur (0,04 mol/l)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Radiofarmaceutische uitgangsstof, oplossing

1 injectieflacon

Activiteit: {Y} GBq/injectieflacon

Volume: {Z} ml

ART: {DD/MM/JJJJ (XX uur CET / XX uur CEST)}

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor *in vitro* radioactief labelen.
Niet bedoeld voor rechtstreekse toediening aan patiënten.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Radioactief



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD/MM/JJJJ (XX uur CET / XX uur CEST)}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter voorkoming van onnodige blootstelling aan straling.

De oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof moet worden bewaard in overeenstemming met de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

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

Al de ongebruikte oplossing van de radiofarmaceutische uitgangsstof 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

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Duitsland

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

Injectieflacon van 3 ml: EU/1/24/1852/001
Injectieflacon van 10 ml: EU/1/24/1852/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**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.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP KLEINE BUITENVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ACRYL INLEGVEL VAN DE LODEN CONTAINER

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

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutische uitgangsstof, oplossing
lutetium (^{177}Lu)-chloride

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor *in vitro* radioactief labelen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Niet bedoeld voor rechtstreekse toediening aan patiënten.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD/MM/JJJJ (XX uur CET / XX uur CEST)}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Vol.: {Z} ml
Act.: {Y} GBq/injectieflacon
ART: {DD/MM/JJJJ (XX uur CET / XX uur CEST)}

6. OVERIGE



Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Duitsland

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON (3 ml, 10 ml)

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

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutische uitgangsstof, oplossing
lutetium (^{177}Lu)-chloride

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor *in vitro* radioactief labelen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {DD/MM/JJJJ (XX uur CET / XX uur CEST)}

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Vol.: {Z} ml
Act.: {Y} GBq/injectieflacon
ART: {DD/MM/JJJJ (XX uur CET / XX uur CEST)}

6. OVERIGE



Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Duitsland

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Theralugand 40 GBq/ml radiofarmaceutische uitgangsstof, oplossing lutetium (^{177}Lu)-chloride

Lees goed de hele bijsluiter voordat u het geneesmiddel in combinatie met Theralugand 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 Theralugand en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt het met Theralugand radioactief gelabelde middel gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

Dit geneesmiddel is een type product dat een radiofarmaceutische uitgangsstof wordt genoemd. Het bevat de werkzame stof lutetium (^{177}Lu)-chloride die bèta-minus-straling afgeeft.

Theralugand is niet bedoeld om alleen te worden gebruikt. Het moet worden gecombineerd met andere geneesmiddelen (zogenaamde dragergeneesmiddelen) voordat het kan worden gebruikt. Deze procedure, waarbij een dragergeneesmiddel wordt gemerkt met een radioactieve stof, wordt radioactief labelen genoemd.

Dragergeneesmiddelen worden gebruikt met een specifieke stof, in dit geval lutetium (^{177}Lu)-chloride, om een specifiek doel te bereiken. Het kunnen stoffen zijn die zijn ontworpen om een bepaald celtype in het lichaam te herkennen. Wordt zo'n dragergeneesmiddel dat radioactief gelabeld is met lutetium (^{177}Lu) aan de patiënt gegeven? Dan draagt het de straling naar de plaats waar deze cellen zich bevinden, voor de behandeling van een ziekte of om beelden te verkrijgen op een scherm. Die beelden worden dan gebruikt voor de diagnose en plaatsbepaling van een ziekte.

Het gebruik van een geneesmiddel dat radioactief is gelabeld met ^{177}Lu , houdt in dat u aan radioactiviteit wordt blootgesteld. Uw arts en de stralingsarts zijn van mening dat het klinische voordeel van het gebruik van een met ^{177}Lu radioactief gelabeld geneesmiddel groter is dan het risico van de straling.

Zie de bijsluiter van het geneesmiddel dat radioactief gelabeld is met ^{177}Lu voor meer informatie.

2. Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag dit middel niet worden gebruikt?

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

Raadpleeg de bijsluiter van het geneesmiddel dat met ^{177}Lu radioactief gelabeld is voor meer informatie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Lutetium (^{177}Lu)-chloride mag niet rechtstreeks aan patiënten worden toegediend. Uiteraard wordt verwacht dat het ziekenhuispersoneel standaard stralingsbescherming draagt. Andere personen die nauw in contact komen met de behandelde patiënt, moeten informatie krijgen over de mogelijkheden om hun blootstelling door straling van de patiënt te beperken.

Wees extra voorzichtig met geneesmiddelen die radioactief gelabeld zijn met ^{177}Lu :

- als u problemen met de nieren of een hematologische ziekte (problemen met uw bloed of het weefsel dat bloed vormt, zoals het beenmerg) heeft. Bij patiënten met deze ziekten kan de blootstelling aan straling groter zijn. Daardoor lopen zij een groter risico op bepaalde bijwerkingen (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen). Uw arts zal de verwachte voordelen van het geneesmiddel afwegen tegen de mogelijke risico's. En kan de behandeling stopzetten als bepaalde bijwerkingen optreden.
- bij een tekort aan rode bloedcellen in het bloed (bloedarmoede);
- bij een tekort aan bloedplaatjes (trombocytopenie), die belangrijk zijn om een bloeding te stoppen;
- bij een tekort aan witte bloedcellen (leukopenie, lymfopenie of neutropenie), die belangrijk zijn bij de bescherming van het lichaam tegen infecties.

De meeste van deze bijwerkingen zijn licht en tijdelijk. Een tekort aan alle 3 soorten bloedcellen (rode bloedcellen, bloedplaatjes en witte bloedcellen - pancytopenie) is gemeld bij sommige patiënten. Bij patiënten met pancytopenie moest de behandeling worden stopgezet.

Lutetium (^{177}Lu) kan soms uw bloedcellen treffen. Daarom zal uw arts bloedonderzoek doen als u met de behandeling start en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling. Krijgt u last van kortademig zijn, blauwe plekken, een bloedneus of bloedend tandvlees? Of krijgt u koorts? Neem dan contact op met uw arts.

Wordt lutetium (^{177}Lu)-chloride gebruikt voor het radioactief labelen van dragergeneesmiddelen (somatostatineanalogen genoemd) die worden toegepast voor de behandeling van kanker (neuro-endocriene tumoren genoemd)? Dan wordt het radioactief gelabelde dragergeneesmiddel 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 geneesmiddelen die radioactief gelabeld zijn met ^{177}Lu kan invloed hebben op de manier waarop uw lever werkt. In dat geval kunt u last krijgen van de volgende klachten: geel worden van de huid en ogen (geelzucht), buikpijn (vooral bovenaan in de rechterzijde van uw buik), misselijk zijn, braken, moe zijn, minder eetlust hebben, donkere urine, en sneller dan normaal een bloeding of blauwe plek krijgen. Uw arts zal tijdens de behandeling bloedonderzoek laten doen om de werking van uw lever te controleren.

Dragergeneesmiddelen die radioactief zijn gelabeld met lutetium (^{177}Lu), kunnen rechtstreeks in een ader worden gegeven 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 geneesmiddelen die radioactief gelabeld zijn met ^{177}Lu , kunt u klachten krijgen die verband houden met het vrijkomen van hormonen uit de tumorcellen. Dit wordt een carcinoïdcrisis genoemd. Vertel het uw arts als u zich voelt alsof u gaat flauwvallen, duizelig bent, bloost (plotseling rood worden van de huid, meestal in het gezicht of de hals) of diarree krijgt na uw behandeling.

Behandeling met geneesmiddelen die radioactief gelabeld zijn met ^{177}Lu , kan het tumorlyssyndroom veroorzaken. Dat is een ziekte die het gevolg is van de snelle afbraak van tumorcellen. Binnen een week na de behandeling kan dit leiden tot afwijkende uitslagen van bloedonderzoek, onregelmatige hartslag, nierfalen of toevallen. 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.

Zie de bijsluiter van het geneesmiddel dat met ^{177}Lu radioactief gelabeld is voor aanvullende waarschuwingen en voorzorgen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bent u jonger dan 18 jaar? Neem dan contact op met uw stralingsarts.

Een geneesmiddel dat radioactief gelabeld is met ^{177}Lu , kan worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Zie de bijsluiter van dat geneesmiddel.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast met Theralugand radioactief gelabelde geneesmiddelen nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort 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 niet speciaal onderzoek naar is gedaan.

Zwangerschap en borstvoeding

Bestaat de kans dat u zwanger bent, heeft u een menstruatie overgeslagen of geeft u borstvoeding? Vertel dat dan aan de stralingsarts voordat u geneesmiddelen krijgt toegediend die radioactief zijn gelabeld met ^{177}Lu .

Twijfelt u? Dan is het belangrijk dat u contact opneemt met uw stralingsarts die toeziet op de procedure.

Bent u zwanger?

Bent u zwanger? Dan mag u geen geneesmiddelen toegediend krijgen die radioactief zijn gelabeld met ^{177}Lu .

Geeft u borstvoeding?

U zal worden gevraagd om met de borstvoeding te stoppen tijdens de behandeling met geneesmiddelen die zijn gelabeld met ^{177}Lu . Vraag uw stralingsarts wanneer u de borstvoeding kunt hervatten.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het geneesmiddel dat radioactief gelabeld is met ^{177}Lu , kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om machines te bedienen. Lees de bijsluiter van dat geneesmiddel goed door.

3. Hoe wordt het met Theralugand radioactief gelabelde middel gebruikt?

Er zijn strenge wetten voor het gebruiken, hanteren en verwijderen van radioactieve geneesmiddelen (radiofarmaca). Geneesmiddelen die radioactief zijn gelabeld met ^{177}Lu , worden uitsluitend in speciale, gecontroleerde ruimten gebruikt. Dit geneesmiddel wordt alleen gehanteerd en aan u gegeven door mensen die zijn opgeleid en gekwalificeerd om het veilig te gebruiken. Deze personen letten speciaal op het veilige gebruik van dit geneesmiddel en houden u op de hoogte van wat zij doen.

De stralingsarts die toeziet op de procedure beslist welke hoeveelheid van het met ^{177}Lu radioactief gelabelde geneesmiddel in uw geval zal worden gebruikt. Dit is de kleinste hoeveelheid die nodig is om de juiste uitkomst te bereiken, afhankelijk van het geneesmiddel dat radioactief gelabeld is met ^{177}Lu dat wordt gebruikt en waarvoor het wordt gebruikt.

Toediening van het met Theralugand radioactief gelabelde geneesmiddel en uitvoering van de procedure

Theralugand mag alleen worden gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel (dragergeneesmiddel) dat speciaal is ontwikkeld en goedgekeurd voor gebruik in combinatie (radioactief labelen) met lutetium (^{177}Lu)-chloride. De wijze waarop u dit toegediend krijgt, hangt af van het type dragergeneesmiddel. Lees de bijsluiter van dat geneesmiddel.

Duur van de procedure

Uw stralingsarts zal u vertellen hoelang de procedure normaal gesproken duurt.

Na toediening van het met Theralugand radioactief gelabelde geneesmiddel

De stralingsarts zal u vertellen of u speciale voorzorgsmaatregelen moet nemen nadat u het met ^{177}Lu radioactief gelabelde geneesmiddel heeft gekregen. Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw stralingsarts.

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

Het met ^{177}Lu radioactief gelabelde geneesmiddel wordt onder streng gecontroleerde omstandigheden door een stralingsarts gehanteerd. Daarom is er slechts een heel kleine kans op een mogelijke overdosis. In geval van een overdosis krijgt u zo nodig een passende behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van het met ^{177}Lu radioactief gelabelde geneesmiddel? Neem dan contact op met uw stralingsarts die toeziet op de procedure.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel dat radioactief gelabeld is met ^{177}Lu bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Heeft u last van een van de volgende ernstige bijwerkingen? **Neem dan direct contact op met uw arts.**

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

- te weinig rode bloedcellen (bloedarmoede)
- te weinig witte bloedcellen (leukopenie)
- te weinig lymfocyten, een ander type witte bloedcellen (lymfopenie)
- te weinig bloedplaatjes (trombocytopenie).

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

- een type kanker waarbij het beenmerg niet voldoende gezonde bloedcellen of bloedplaatjes maakt (myelodysplastisch syndroom)
- te weinig neutrofielen, een type witte bloedcellen (neutropenie).

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

- een snel groeiende kanker waarbij te veel myeloblasten (een type onrijpe witte bloedcellen) worden gevonden in het beenmerg en het bloed (acute myeloïde leukemie).

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

- carcinoïdcrisis
Carcinoïdcrisis is een combinatie van klachten door het vrijkomen van serotonine en ander stoffen van carcinoïde tumoren. Klachten kunnen zijn: blozen van het gezicht, platte angiomen (kleine aantallen bloedvaten die verwijd zijn) van de huid, diarree, moeite met ademen, snelle polsslag, en plotselinge daling van de bloeddruk die leidt tot duizelig zijn en een licht gevoel in het hoofd.

- tumorlyssyndroom
Tumorlyssyndroom is een ziekte waarbij tumorcellen worden afgebroken en de inhoud daarvan in de bloedsomloop terecht komt. Dit kan organen beschadigen, zoals het hart, de nieren en de lever. Klachten kunnen zijn: misselijk zijn, braken, zwakte, moe zijn, spierkrampen, aanvallen van epilepsie of veranderingen in het urinevolume.
- tekort aan rode bloedcellen, bloedplaatjes en witte bloedcellen (pancytopenie).

Bij patiënten is beenmergkanker (myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie) een aantal jaren na de behandeling met dragergeneesmiddelen die radioactief gelabeld zijn met lutetium (^{177}Lu) voor neuro-endocriene tumoren gemeld.

Andere mogelijke bijwerkingen

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

- misselijk zijn
- braken
- lichte, tijdelijke haaruitval (alopecia)
Alopecia is gemeld bij patiënten die een peptidereceptor-radionuclidetherapie op basis van lutetium (^{177}Lu) kregen voor neuro-endocriene tumoren (tumoren die ontstaan uit cellen die hormonen vrijgeven in het bloed als reactie op een signaal van het zenuwstelsel).

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

- droge mond (gemeld bij patiënten met prostaatkanker die behandeling met lutetium (^{177}Lu) kregen en is tijdelijk).

Nadat een geneesmiddel dat met ^{177}Lu radioactief is gelabeld wordt gegeven, geeft het een bepaalde hoeveelheid ioniserende straling (radioactiviteit) af. Dit betekent dat er een risico is op kanker of de ontwikkeling van erfelijke afwijkingen. In alle gevallen weegt het mogelijke voordeel van de behandeling met het radioactief gelabelde geneesmiddel zwaarder dan het risico van de straling.

Zie de bijsluiter van het geneesmiddel dat radioactief gelabeld is met ^{177}Lu voor meer informatie.

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 wordt dit middel bewaard?

U zult dit geneesmiddel niet hoeven te bewaren. Dit geneesmiddel wordt onder de verantwoordelijkheid van de specialist bewaard in een geschikte omgeving. 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 Theralugand niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum en -tijd. Die vindt u op het etiket na EXP. Theralugand wordt bewaard in de oorspronkelijke verpakking, die bescherming tegen straling biedt.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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.
1 ml steriele oplossing bevat op het activiteitreferentietijdstip (ART) 40 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride, overeenkomend met maximaal 10 microgram lutetium (^{177}Lu) (als chloride). (GBq: gigabecquerel is de eenheid waarin radioactiviteit wordt gemeten.)
- De andere stof in dit middel is verdund zoutzuur.

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

Theralugand is een radiofarmaceutische uitgangsstof, oplossing. Het wordt gepresenteerd als een heldere en kleurloze oplossing in een kleurloze, type I-glazen injectieflacon van 3 ml of 10 ml met respectievelijk een V-vormige en vlakke bodem, met een broombutylrubber stop en afgesloten met een aluminium krimpdop.

Elke verpakking bevat 1 injectieflacon, ter afscherming geplaatst in een loden container met acryl inlegvel en verpakt in een metalen bus en een buitenverpakking.

Het volume van 1 injectieflacon varieert van 0,1-5 ml oplossing (overeenkomend met 4-200 GBq op het ART). Het volume hangt af van de hoeveelheid geneesmiddel gecombineerd met Theralugand die nodig is voor toediening door de stralingsarts.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH
Robert-Rössle-Str. 10
13125 Berlin
Duitsland

Fabrikant

Eckert & Ziegler Therapeutics GmbH
Gieselweg 1
38110 Braunschweig
Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

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

De volledige Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van Theralugand is aan de verpakking van het product toegevoegd als een afzonderlijk document, met als doel om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende wetenschappelijke en praktische informatie te geven met betrekking tot de toediening en het gebruik van dit radioactieve geneesmiddel.

Zie de SmPC.