

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lumark, 80 GBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 1 ml-opløsning indeholder 80 GBq lutetium (^{177}Lu)-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART), svarende til maksimalt 160 μg lutetium. ART fastlægges ved afslutning af produktionen.

Hvert hætteglas indeholder et volumen mellem 0,1 og 5 ml svarende til en aktivitet mellem 8 og 400 GBq (ved ART).

Den minimale specifikke aktivitet er 500 GBq/mg lutetium (^{177}Lu) på ART.

Halveringstiden af lutetium (^{177}Lu) er 6,647 dage. Lutetium (^{177}Lu) fremstilles ved neutronbestråling af beriget lutetium (^{176}Lu). Lutetium (^{177}Lu) henfalder ved β^- -emission til det stabile Hafnium (^{177}Hf) med afgivelse β^- -stråling, hvoraf den dominerende (79,3 %) har en maksimal energi på 0,497 MeV. Der afgives desuden gammastråling med lav energi, f.eks. 113 keV (6,2 %) og 208 keV (11 %).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning.
Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lumark er en radiofarmaceutisk mærkningsopløsning. Det er ikke bestemt til direkte anvendelse hos patienter. Det må udelukkende anvendes til radioaktiv mærkning af carrier-molekyler, der er specielt udviklet til og godkendt til radioaktiv mærkning med denne radionuklid.

4.2 Dosering og administration

Lumark må kun anvendes af specialister med erfaring i radioaktiv mærkning in vitro.

Dosering

Den mængde Lumark, der er nødvendig til radioaktiv mærkning, og mængden af det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt med lutetium (^{177}Lu) og efterfølgende indgives, afhænger af det lægemiddel, der skal mærkes, og dettes tilsigtede anvendelse. Der henvises til produktresuméet og indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Pædiatrisk population

Vedrørende anvendelsen af lutetium (¹⁷⁷Lu)-mærkede lægemidler hos børn henvises i øvrigt til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, der skal mærkes.

Administration

Lumark er bestemt til in vitro-mærkning af lægemidler, som efterfølgende indgives ad den godkendte administrationsvej.

Lumark må ikke administreres direkte til patienten.

Lumark er kun til éngangsbrug

Klargøring af produktet skal ske efter anvisningerne i pkt. 12.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed for det aktive stof eller for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Verificeret eller formodet graviditet eller når graviditet ikke er udelukket (se pkt. 4.6).

Vedrørende kontraindikationer for de enkelte lægemidler, der klargøres ved lutetium (¹⁷⁷Lu)-mærkning med Lumark, henvises til produktresuméet/indlægssedlen for hvert af de pågældende lægemidler, som skal mærkes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Individuel begrundelse af benefit/risk-forholdet

For hver patient skal eksponeringen for stråling kunne begrundes med den forventede fordel. Den administrerede aktivitet skal i alle tilfælde være så lav som rimeligt muligt for at opnå den nødvendige virkning af behandlingen. Lumark må ikke administreres direkte til patienten, men skal anvendes til radioaktiv mærkning af carrier-molekyler såsom monoklonale antistoffer, peptider eller andre substrater.

Generelle advarsler

Radiofarmaceutiske lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i specielt indrettede kliniske lokaler. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, flytning og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de pågældende bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra de kompetente officielle myndigheder.

Radiofarmaceutiske lægemidler skal af brugeren klargøres på en måde, der opfylder såvel strålingssikkerhedskrav som farmaceutiske kvalitetskrav. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

Vedrørende særlige advarsler og forsigtighedsregler for brug af ¹⁷⁷Lu-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

Strålingsbeskyttelse

Administration af en stor mængde aktivitet (7,400 MBq) af det lutetium (¹⁷⁷Lu)-mærkede lægemiddel medfører en gennemsnitlig dosishastighed i en afstand af 1 m fra patienten på 4-11 µSv/h efter 24 timer. Dette er under den acceptable tærskelværdi for udskrivning fra sygehus (20 µSv/h). Hvis det forudsættes, at en person befinder sig i en konstant afstand af 2 m fra patienten, og at den biologiske halveringstid er uendelig (intet forlader patienten efter at denne er udskrevet), vil denne person få en samlet dosis på ca. 0,6 mSv, svarende til omtrent halvdelen af den fastsatte grænseværdi for den almindelige befolkning (1 mSv/år).

Forholdsregler for pårørende, omsorgsgivere og hospitalspersonale er anført i pkt. 6.6.

Nedsat nyrefunktion og hæmatologiske forstyrrelser

Myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi

Der er observeret tilfælde af myelodysplastisk syndrom (MDS) og akut myeloid leukæmi (AML) efter brug af lutetium (^{177}Lu) til peptidreceptor-radionuklid-behandling af neuroendokrine tumorer. (se pkt. 4.8). Dette bør tages i betragtning ved vurderingen af fordele/risici, især hos patienter med mulige risikofaktorer såsom tidligere eksponering for kemoterapeutiske midler (f.eks. alkyleringsmidler).

Myelosuppression

Anæmi, trombocytopeni, leukopeni, lymfopeni og mindre hyppigt neutropeni kan forekomme under radioligand-behandling med lutetium (^{177}Lu). De fleste bivirkninger er milde og forbigående, men i visse tilfælde har patienter haft behov for transfusioner med blod og blodplader. Hos nogle patienter kan mere end én cellelinje blive berørt og pancytopeni, som krævede seponering af behandlingen, er blevet beskrevet. Der skal foretages blodtælling ved baseline, og blodtallet skal overvåges regelmæssigt under behandlingen i henhold til de kliniske retningslinjer.

Nyrernes stråleeksponering

Radioaktivt mærkede somatostatin-analoger udskilles gennem nyrerne. Der er rapporteret om stråleinduceret nefropati efter brug af andre radioisotoper til peptidreceptor-radionuklid-behandling af neuroendokrine tumorer. Nyrefunktionen, herunder glomerulær filtreringshastighed (GFR), skal vurderes ved *baseline* og under behandlingen, og nyrebeskyttelse skal overvejes i henhold til det radioaktiv-mærkede lægemiddels kliniske retningslinjer.

Levertoksicitet

Der er rapporteret om tilfælde af levertoksicitet efter markedsføring og i litteraturen hos patienter med levermetastaser, der har fået Lutetium (^{177}Lu)-peptidreceptor-radionuklid-terapi til behandling af neuroendokrine tumorer. Leverfunktionen bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen. Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos de berørte patienter.

Hormonfrigivelsessyndromer

Der er rapporteret om karcinoid krise og andre syndromer relateret til frigivelse af hormoner fra funktionelle neuroendokrine tumorer efter behandling med Lutetium (^{177}Lu)-peptidreceptor-radionuklid-terapi – hændelser, der kan være forbundet med bestråling af tumorceller. De indberettede symptomer omfatter flushing og diarré i forbindelse med hypotension. Det bør i nogle tilfælde overvejes at lade patienter overnatte på hospitalet til observation (f.eks. patienter med ringe farmakologisk kontrol af symptomerne). Behandling af hormonelle kriser kan omfatte: intravenøs højdosis-somatostatin-analoger, intravenøs væske, kortikosteroider og korrigerende af elektrolytforstyrrelser hos patienter, der oplever diarré og/eller opkastning.

Ekstravasation

Der har været indrapporteret ekstravasation med Lutetium (^{177}Lu)-mærkede ligander efter markedsføring. I tilfælde af ekstravasation bør infusionen af lægemidlet straks ophøre, og en nuklearmedicinsk læge og radiofarmaceut bør straks informeres. Fremgangsmåden bør ske i henhold til de lokale protokoller.

Tumorlysesyndrom

Der er rapporteret om tumorlysesyndrom efter anvendelse af lutetium (^{177}Lu)-baseret radioligandterapi. Patienter med tidligere nyreinsufficiens og høj tumorbyrde kan have en forhøjet risiko og bør derfor behandles med skærpet forsigtighed. Nyrefunktionen og elektrolytbalancen bør vurderes ved *baseline* og under behandlingen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser mellem lutetium (^{177}Lu) og andre lægemidler. Eventuel chelerende behandling vil kunne interferere med anvendelsen af lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler.

Vedrørende interaktioner ved brug af lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende radioaktivt mærkede lægemiddel.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Hvis det påtænkes at anvende et radiofarmaceutisk lægemiddel til en kvinde i den fødedygtige alder, er det vigtigt at fastslå, om hun er gravid eller ikke. Har en kvinde sprunget en menstruation over, skal hun betragtes som gravid, indtil det modsatte er bevist. Ved tvivl om kvindens eventuelle graviditet (overspringelse af en menstruation, meget uregelmæssig menstruation osv.) bør hun tilbydes alternative teknikker uden brug af ioniserende stråling (hvis de forefindes). Før anvendelse af ^{177}Lu -mærkede lægemidler bør graviditet udelukkes ved en fyldestgørende/valideret prøve.

Graviditet

Anvendelse af lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler er kontraindiceret ved verificeret eller formodet graviditet eller når graviditet ikke er udelukket (se pkt. 4.3).

Amning

Inden administration af radioaktive lægemidler til en kvinde, som ammer, bør det overvejes at udsætte administrationen af radionuklidet, til hun er ophørt med at amme, og at vælge det radioaktive lægemiddel, der er bedst egnet ud fra hensynet til udskillelsen af aktivitet i modermælk. Hvis administration anses for nødvendig, bør amningen afbrydes, og den udmalkede mælk kasseres.

Fertilitet

Ifølge litteraturen kan det med en forsigtig vurdering (maksimal patientdosis 10 GBq, gennemsnitligt mærkningsudbytte og ingen supplerende foranstaltninger) antages, at ^{177}Lu -mærkede lægemidler ikke medfører reproduktionstoksicitet, herunder skadelig påvirkning af spermatogenesisen i testes eller genetiske skader på testes eller ovarier.

Vedrørende anvendelse af ^{177}Lu -mærkede lægemidler henvises i øvrigt til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vedrørende lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidlers virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

Ved intravenøs administration af lægemidler, der er lutetium (^{177}Lu)-mærket med Lumark, vil bivirkningerne afhænge af det pågældende lægemiddel. For oplysninger herom henvises til produktresuméet/indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes radioaktivt.

For den enkelte patient skal eksponeringen for ioniserende stråling være berettiget af den forventede kliniske fordel. Mængden af den indgivne aktivitet skal bevirke så lav en resulterende strålingsdosis som rimeligt mulig under hensyn til nødvendigheden af at opnå det tilsigtede terapeutiske resultat.

Eksponering for ioniserende stråling er forbundet med kræftfremkaldende virkning og potentiale for arvelige defekter. Strålingsdosis fra terapeutisk eksponering kan øge forekomsten af kræft og mutationer. I alle tilfælde må det sikres, at risiciene ved strålingen er mindre end ved sygdommen i sig selv.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opdelt i grupper efter hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger	Frekvenskategori
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper)	
Refraktær cytopeni med multiliner dysplasi (myelodysplastisk syndrom) (se pkt. 4.4)	<u>Almindelig</u>
Akut myeloid leukæmi (se pkt. 4.4)	<u>Ikke almindelig</u>
Blod-og lymfesystem	
Anæmi	<u>Meget almindelig</u>
Trombocytopeni	
Leukopeni	
Lymfopeni	
Neutropeni	<u>Almindelig</u>
Pancytopeni	<u>Ikke kendt</u>
Det endokrine system	
Karcinoid krise	<u>Ikke kendt</u>
Stofskifte- og ernæringslidelser	
Tumorlysesyndrom	<u>Ikke kendt</u>
Mave-tarm-kanalen	
Kvalme	<u>Meget almindelig</u>
Opkastning	
Mundtørhed	<u>Ikke kendt</u>
Hud og subkutane væv	
Alopeci	<u>Meget almindelig</u>

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret om forbigående mundtørhed hos patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatakræft i behandling med PSMA-måltrettede, lutetium (^{177}Lu)-mærkede radioligander.

Alopeci, beskrevet som let og forbigående, er observeret hos patienter, som modtager behandling med lutetium (^{177}Lu) peptidreceptor-radionuklid for neuroendokrine tumorer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af mistænkte bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner bedes indberette alle formodede bivirkninger ved hjælp af det nationale indberetningssystem, der er anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tilstedeværelsen af frit lutetium (^{177}Lu)-chlorid i organismen efter utilsigtet administration af Lumark vil medføre øget knoglemarvstoksicitet og skade på hæmatopoietiske stamceller. Ved accidentel indgift af Lumark skal den radiotoksiske virkning af patienten derfor reduceres gennem øjeblikkelig (dvs. inden for en time) indgift af præparater indeholdende chelerende midler som Ca-DTPA eller Ca-EDTA for at øge udskillelsen af radionuklidet.

Følgende præparater skal være til rådighed på medicinske institutioner, der anvender Lumark til mærkning af carrier-molekyler til terapeutiske formål:

- Ca-DTPA (calciumtrinitrium-diethylentriaminpentaacetat) eller
- Ca-EDTA (calciumdinatrium-ethylendiamintetraacetat).

Disse chelerende midler medvirker til udskillelse af radiotoksicitet fra lutetium (^{177}Lu) gennem udveksling af calciumioner i komplekset med lutetium (^{177}Lu)-ioner. Som følge af de chelerende liganders (DTPA, EDTA) evne til at danne vandopløselige komplekser bliver kompleksene med det bundne lutetium (^{177}Lu) hurtigt udskilt gennem nyrerne.

Der indgives 1 g af det chelerende middel ved langsom intravenøs injektion i løbet af 3-4 minutter eller ved infusion (1 g i 100-250 ml glukoseopløsning eller natriumchloridopløsning, 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvæske).

Den chelerende virkning er størst umiddelbart efter eksponeringen eller inden for en time derefter, mens radionuklidet endnu findes i kredsløbet eller er tilgængeligt for vævsvæsker og plasma. Også når der er gået >1 time efter eksponeringen, kan chelerende midler dog være indiceret, men vil da være mindre effektive. Intravenøs administration bør ikke fortsætte i mere end 2 timer.

Under alle omstændigheder skal patientens blodparametre overvåges, og ved tegn på knoglemarvstoksicitet skal der straks iværksættes passende tiltag.

Toksiciteten af frit lutetium (^{177}Lu), der frigives in vivo fra det mærkede biomolekyle i kroppen under behandlingen, kan mindskes ved efterfølgende administration af chelerende midler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: **Endnu ikke tildelt**, ATC-kode: **Endnu ikke tildelt**.

Lutetium (^{177}Lu)-chlorid fremstilles ved neutronbestråling af ^{176}Lu . Det henfalder med emission af betastråling på maksimalt 498 keV til ^{177}Hf -Hafnium. Halveringstiden af ^{177}Lu -lutetium er 6,647 dage.

For lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med Lumark før administration, vil de farmakodynamiske egenskaber afhænge af arten af det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt. Der henvises til produktresuméet og indlægssedlen for det lægemiddel, som skal mærkes.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om studier med Lumark i alle undergrupper af den pædiatriske population på grund af, at lægemidlet må forventes at være ineffektivt eller farligt hos hele den pædiatriske population eller en del heraf og ikke frembyder en væsentlig terapeutisk fordel i forhold til eksisterende behandlinger. Denne dispensation gælder dog ikke diagnostisk eller terapeutisk anvendelse af lægemidlet efter at dette er koblet til et carrier-molekyle (se pkt. 4.2 vedrørende pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

For lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med Lumark før administration, vil de farmakokinetiske egenskaber afhænge af det lægemiddel, der skal mærkes.

Fordeling

Farmakokinetikken af lutetium (^{177}Lu) er undersøgt hos rotter og mus. Fordeling og mineralkoncentration i organerne blev undersøgt ved lave (9-10 mg/kg) og høje (19-20 mg/kg) intravenøse doser til rotter. Det fremgik, at over 78 % af dosis blev fordelt til lever, knogler og milt. For lutetium (^{177}Lu) medførte forskelle i dosis ikke væsentlige forskellige forskelle i optagelse. 65 % fandtes i leveren, 5,3 % i milten og 13 % i knoglerne ét døgn efter administration.

Vedrørende fordelingen i blodet fremgik det, at 2 timer efter administration var 15 % af det lutetium, der var til stede i blodet, trådt ind i blodcellerne, mens 85 % endnu fandtes i serum.

En mere detaljeret undersøgelse af biofordelingen af lutetium (^{177}Lu)-chlorid i mus bekræfter den relativt høje optagelse i lever, nyrer og knoglemarv. Resultaterne viste, at lutetium (^{177}Lu)-chlorid akkumuleres i knoglemarv, og understreger vigtigheden af, at alt lutetium (^{177}Lu) bliver peptidbundet ved injektion, og at radionuklid-chelat komplekset er stabilt in vivo under behandlingen.

Farmakokinetiske data for Lumark henført til frit lutetium:

Når det radioaktive mærkningsstof er bundet til et carrier-molekyle, må indholdet af radioaktivt frit lutetium (^{177}Lu) forventes at være mindre end de angivne mængder, afhængigt af den anvendte carrier. Relevante oplysninger herom findes i produktresuméet for det radioaktivt mærkede lægemiddel.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

For lutetium (^{177}Lu)-mærkede lægemidler, der fremstilles ved radioaktiv mærkning med Lumark før administration, vil de toksikologiske egenskaber afhænge af det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt.

Der er ikke udført toxicitetsundersøgelser i dyr med Lumark.

Toksiciteten af lutetium (^{177}Lu)-chlorid er undersøgt i forskellige pattedyr og ved forskellige administrationsveje. Intraperitoneal administration medførte generaliseret peritonitis med adhæsioner og nogen ansamling af ascites. Ved intraperitoneal administration er LD50 ca. 300 mg/kg i mus og rotter. Ved intravenøs administration er LD50 i rotter og mus mellem 30 og 60 mg/kg. Intravenøs administration medførte varierende effekt på blodtrykket og nedsat hjertefrekvens. Elektrokardiogrammer viste ingen uregelmæssigheder i hjerterytmie eller overledning. Påvirkningen af respirationen var let og varierende. Der fandtes ikke større vævsforandringer som tegn på akut skade forårsaget af forsøget. Forsøgene tyder på, at den intravenøse toksicitet af ionforbindelser af grundstoffer tilhørende de sjældne jordarter aftager med atomvægten, og at lutetium (^{177}Lu) dermed er det mindst toksiske i rækken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saltsyre

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Radioaktiv mærkning med lutetium (^{177}Lu)-chlorid af carrier-molekyler (såsom antistoffer, peptider og andre substrater) er meget følsom for tilstedeværelse af urenheder i form af spormetaller.

Det er vigtigt med omhyggelig rengøring af alt glasudstyr, kanyler osv., der anvendes til klargøring af det radioaktivt mærkede lægemiddel, for at sikre, at det er uden spormetalurenheder. De anvendte kanyler skal være verificeret bestandige over for fortyndet syre (f.eks. være ikke-metalliske) for at minimere indholdet af spormetalurenheder.

Da der ikke foreligger uforligelighedsundersøgelser, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der skal mærkes radioaktivt.

6.3 Opbevaringstid

8 dage fra datoen for ART (= afslutning af fremstillingen).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod stråling.

Radioaktive lægemidler skal opbevares i overensstemmelse med nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Den radioaktive mærkningsopløsning er emballeret i 10 ml farveløse hætteglas af glas type I med prop af brombutylgummi og aluminiumkapsel.

Hvert hætteglas indeholder et volumen på mellem 0,1 og 5 ml, svarende til en aktivitet mellem 8 og 400 GBq (ved ART).

Hætteglasset er placeret i en blybeholder som beskyttende afskærmning og er pakket i en plastbeholder. Hver pakning indeholder 1 hætteglas i blybeholder.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Lumark er ikke bestemt til direkte anvendelse hos patienter.

Radioaktive lægemidler må kun modtages, anvendes og administreres af autoriserede personer i specielt indrettede kliniske lokaler. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse skal ske i overensstemmelse med de relevante bestemmelser og/eller påkrævede tilladelser fra den kompetente officielle organisation.

Radioaktive lægemidler skal dispenseres på en måde, der opfylder kravene til såvel strålingssikkerhed som farmaceutisk kvalitet. Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler.

Klargøring af produktet før administration skal ske efter anvisningerne i pkt. 12.

Hvis emballagens integritet på noget tidspunkt brydes under klargøring af lægemidlet, må det ikke anvendes.

Administration af produktet skal ske på en måde, der minimerer risikoen for kontaminering af produktet og bestråling af operatørerne. Tilstrækkelig afskærmning er obligatorisk.

Overfladedosis hastighed og akkumuleret dosis afhænger af mange faktorer. Måling på stedet og under arbejdet er ubetinget nødvendigt for at få en mere nøjagtig og informativ bestemmelse af den samlede strålingsdosis til personalet. Sundhedspersonale rådes til at begrænse tiden med nær kontakt med patienter, som har fået injiceret radioaktive lægemidler mærket med lutetium (^{177}Lu). Udstyr til videoovervågning af patienterne anbefales. Der anbefales særlig omhu for at undgå intern kontaminering med lutetium (^{177}Lu) på grund af dettes lange halveringstid. Der skal derfor bruges beskyttelseshandsker af høj kvalitet (latex/nitril) ved al direkte kontakt med det radioaktive mærkede lægemiddel (hætteglas/sprøjte) og med patienten. For at minimere eksponeringen ved gentagen udsættelse skal ovenstående anbefalinger strengt følges. Derudover er der ingen specifikke forholdsregler.

Ved administration af radioaktive lægemidler udsættes andre personer for risiko for ydre bestråling eller kontaminering fra spild af urin, opkast osv. Der skal derfor træffes forholdsregler til beskyttelse mod stråling i overensstemmelse med nationale bestemmelser.

Lumark er kun til éngangsbrug

Ikke anvendt lægemiddel og affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1013/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. juni 2015

Dato for seneste fornyelse: 23. april 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

Den strålingsdosis, der modtages af de forskellige organer efter intravenøs indgift af et lægemiddel, der er mærket med lutetium (^{177}Lu), afhænger af det mærkede molekyle.

Oplysninger om strålingsdosimetri for det enkelte lægemiddel efter administration af det radioaktivt mærkede præparat findes i produktresuméet/indlægssedlen for det pågældende lægemiddel, som skal mærkes.

Nedenstående dosimetritabel gør det muligt at vurdere bidraget fra ukonjugeret lutetium (^{177}Lu) til strålingsdosis efter administration af et lutetium (^{177}Lu)-mærket lægemiddel eller efter accidentel intravenøs injektion af Lumark.

De anslåede dosimetriværdier bygger på biofordelingsdata fra ICRP-30 og viser, at knogler, lever og nyrer er hovedmålorganerne for biofordelingen af lutetium.

Tabel 1. Absorberet dosis pr. enhed aktivitet administreret til forskellige væv

	Data fra ICRP-30
Målorgan	Dosis/injiceret aktivitet (mGy/MBq)
Binyrer	0,018
Hjerne	0,017
Mammae	0,005
Galdeblærevæg	0,012
Nedre tyktarmsvæg	0,868
Tyndtarm	0,069
Ventrikelvæg	0,038

Øvre tyktarmsvæg	0,327
Hjertevæg	0,009
Nyrer	0,210
Lever	0,220
Lunger	0,010
Muskel	0,012
Ovarier	0,015
Pancreas	0,012
Rød knoglemarv	1,090
Knogledannende celler	7,530
Hud	0,007
Milt	0,008
Testes	0,006
Thymus	0,007
Thyroidea	0,011
Blærevæg	0,240
Uterus	0,011
Hele kroppen	0,185
Effektiv dosis [mSv/MBq]	0,35

12. INSTRUKTIONER FOR KLARGØRING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Før brug skal emballage og radioaktivitet kontrolleres. Aktiviteten kan måles med et ioniseringskammer. Lutetium (^{177}Lu) afgiver beta(-)/ gammastråling. Aktivitetsmåling med ioniseringskammer er meget følsom for geometriske faktorer og skal derfor altid udføres under tilstrækkeligt validerede geometriske betingelser.

Lumark er kun til engangsbrug

Sædvanlige forholdsregler vedrørende sterilitet og radioaktivitet skal overholdes.

Hætteglasset må aldrig åbnes og skal forblive i blyafskærmningen. Lægemidlet trækkes op aseptisk gennem proppen med en steriliseret engangsnål og sprøjte efter forudgående desinfektion af proppen.

Der skal træffes passende aseptiske forholdsregler til at opretholde steriliteten af Lumark og opretholde sterilitet under alle procedurerne under mærkningen.

Kompleksdanneren og de øvrige reagenser skal tilsættes til hætteglasset med lutetium (^{177}Lu)-chlorid. Frit lutetium (^{177}Lu) bliver optaget og akkumuleret i knoglerne. Dette kan potentielt medføre osteosarkom. Før intravenøs administration af lutetium (^{177}Lu)-mærkede konjugater anbefales det at tilsætte en kompleksdanner såsom DTPA for at danne et kompleks med eventuelt tilstedeværende frit lutetium (^{177}Lu), hvilket vil medføre hurtig renal udskillelse af lutetium (^{177}Lu).

Yderligere oplysninger om Lumark findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen udfører de lægemiddelovervågningsaktiviteter og tiltag, der er fastsat i den vedtagne risikostyringsplan, som fremgår af modul 1.8.2 af markedsføringstilladelsen, samt alle efterfølgende vedtagne ajourføringer af risikostyringsplanen.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- ved enhver ændring af risikostyringsystemet, navnlig som resultat af, at der tilgår nye oplysninger, som kan medføre væsentlige ændringer i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de indsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PLASTBEHOLDER OG BLYBEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lumark, 80 GBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning
lutetium (^{177}Lu)-chlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 1 ml-opløsning indeholder 80 GBq lutetium (^{177}Lu)-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART), svarende til maksimalt 160 µg lutetium. ART fastlægges ved afslutning af produktionen.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Saltsyre
Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Radiofarmaceutisk mærkningsopløsning.
I hætteglas

Volumen: {Z} ml
Aktivitet (ved ART): {Y} GBq
Referencetidspunkt for aktivitet (ART): {DD/MM/ÅÅÅÅ} {hh:mm} CET
Specifik aktivitet (ved ART): {YY} GBq/mg
Lu-masse:
Kodekode:
Destination:

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til administration efter in vitro radioaktiv mærkning. Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til éngangsbrug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato: {DD/MM/ÅÅÅÅ} hh:mm CET

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at skærme mod stråling.
Opbevares i overensstemmelse med lokale bestemmelser for radioaktive stoffer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel og affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1013/001

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Lumark, 80 GBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning
lutetium (^{177}Lu)-chlorid

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til administration efter in vitro radioaktiv mærkning.

3. UDLØBSDATO

EXP: {DD/MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL ENHEDER

Kundekode:

6. ANDET



B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Lumark, 80 GBq/ml, radiofarmaceutisk mærkningsopløsning Lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du får det lægemiddel, der er kombineret med Lumark, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg den nuklearmedicinske læge, der har ansvar for proceduren, hvis der er mere du vil vide.
- Tal med den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide før anvendelse af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark
3. Sådan anvendes lægemidlet, der er radioaktivt mærket med Lumark
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Lumark er ikke et lægemiddel og er ikke bestemt til selvstændig anvendelse.

Lumark er en såkaldt radiofarmaceutisk prækursor. Det indeholder det aktive stof lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid.

Lumark anvendes til radioaktiv mærkning af lægemidler. Ved denne teknik mærkes lægemidler radioaktivt med lutetium ¹⁷⁷Lu, der er en radioaktiv form af grundstoffet lutetium. Disse lægemidler kan derefter anvendes medicinsk til at føre radioaktiviteten hen, hvor der er brug for den i kroppen, såsom steder, hvor der er kræftceller.

Lumark bruges udelukkende til radioaktiv mærkning af lægemidler, der er specielt beregnet til at blive anvendt sammen med det aktive stof lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid.

Brug af lutetium (¹⁷⁷Lu)-mærkede lægemidler medfører, at man faktisk bliver udsat for små mængder radioaktivitet. Din egen læge og den nuklearmedicinske læge har vurderet, at risikoen ved strålingen opvejes af den kliniske fordel, du vil få ved anvendelse af det radioaktive lægemiddel.

Se indlægssedlen for det lægemiddel, der skal mærkes radioaktivt med Lumark.

2. Det skal du vide før anvendelse af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark

Du må ikke få lægemidlet, der er radioaktivt mærket med Lumark:

- hvis du er allergisk over for lutetium eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6)
- hvis du er gravid eller mener du måske er gravid

Advarsler og forsigtighedsregler

Behandling med medicin, der er radioaktiv-mærket lutetium (¹⁷⁷Lu) kan medføre følgende bivirkninger:

- nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)
- nedsat antal blodplader i blodet (trombocytopeni); blodplader er vigtige for at kunne standse blødninger

- nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni, lymfopeni eller neutropeni); hvide blodlegemer er vigtige for at kunne beskytte kroppen mod infektioner

De fleste af disse bivirkninger er lette og forbigående.

Et reduceret antal af alle 3 typer af blodlegemer (røde blodlegemer, blodplader og hvide blodlegemer – pancytopeni), som krævede afbrydelse af behandlingen, er blevet beskrevet hos nogle patienter. Da lutetium (^{177}Lu) indimellem kan påvirke blodlegemerne, vil lægen tage blodprøver, før behandlingen påbegyndes, og regelmæssigt under selve behandlingen.

Fortæl det til lægen, hvis du får åndenød, blå mærker, næseblod, blødning fra tandkødet eller hvis du får feber.

Under brug af peptidreceptor-radionuklider til behandling af neuroendokrine tumorer udskilles radioaktivt mærkede somatostatin-analoger gennem nyrene. Derfor vil lægen tage en blodprøve til måling af din nyrefunktion, før behandlingen påbegyndes, og under selve behandlingen.

Behandling med Lutetium (^{177}Lu) kan medføre forstyrrelser af leverfunktionen. Lægen vil tage en blodprøve for at overvåge din leverfunktion under behandlingen.

Lutetium-177-mærkede lægemidler kan administreres direkte ind i din vene gennem en såkaldt kanyle. Der har været rapporteret om lækage af væsken i det omgivende væv (ekstravasation). Informér din læge, hvis du oplever hævelse eller smerter i armen.

Efter at neuroendokrine tumorer er blevet behandlet med Lutetium (^{177}Lu), kan patienterne opleve symptomer, der skyldes frigivelse af hormoner fra tumorcellerne, såkaldt karcinoid krise. Sig det til lægen, hvis du føler sig kraftsløs eller svimmel, eller hvis du blusser i ansigtet eller får diarré efter en behandling.

Behandling med lutetium (^{177}Lu) kan forårsage tumorlysesyndrom (hurtig nedbrydning af tumorceller). Dette kan medføre unormale blodprøveresultater, uregelmæssig hjerterytme, nyresvigt eller krampeanfald inden for en uge efter behandlingsstart. Lægen vil tage blodprøver for at overvåge dig for dette syndrom. Sig det til lægen, hvis du oplever muskelkramper, muskelsvaghed, forvirring eller åndenød.

Før du får Lumark, skal du:

- Drikke rigeligt vand, før du får det radioaktivt mærkede lægemiddel, for at du skal lade vandet så ofte som muligt de første timer efter proceduren.

Børn og unge

Der henvises til lægemidlets indlægsseddel, der skal mærkes med Lumark.

Brug af anden medicin sammen med lægemidler, der er radioaktivt mærket med Lumark

Fortæl det altid til den nuklearmedicinske læge, hvis du bruger anden medicin, har gjort det for nylig eller påtænker at gøre det, da det kan gribe ind i proceduren.

Det vides ikke, om lutetium (^{177}Lu)-chlorid vekselvirker med andre lægemidler, da der ikke er udført særlige undersøgelser heraf.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har en formodning om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge den nuklearmedicinske læge til råds, før du får et lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark.

Før du får et lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark, skal du fortælle det til den nuklearmedicinske læge, hvis der er en mulighed for at du er gravid, hvis du har sprunget en menstruation over, eller hvis du ammer.

Hvis du er i tvivl, er det vigtigt, at du spørger den nuklearmedicinske læge til råds.

Du må ikke få lægemidler, der er radioaktivt mærket med Lumark, hvis du er gravid.

Hvis du ammer

Du vil blive bedt om at holde op med at amme, hvis du bliver behandlet med lægemidler, der er radioaktivt mærket med Lumark.

Spørg den nuklearmedicinske læge om, hvornår du kan begynde at amme igen.

Trafik- og arbejdssikkerhed:

De lægemidler, der anvendes i kombination af Lumark, kan tænkes at påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Læs indlægssedlen for det pågældende lægemiddel omhyggeligt.

3. Sådan anvendes lægemidlet, der er radioaktivt mærket med Lumark

Der gælder strenge lovbestemmelser for anvendelse, håndtering og bortskaffelse af radioaktive lægemidler. Lægemidler, der er radioaktivt mærket med Lumark, må kun anvendes i særlige, kontrollerede lokaler. Dette produkt må kun håndteres og gives til dig af personale, der er kvalificeret og uddannet til at anvende det på sikker måde. De pågældende vil drage særlig omsorg for, at produktet anvendes på sikker måde, og vil holde dig orienteret om, hvad de foretager sig.

Den nuklearmedicinske læge, der har ansvar for proceduren, vil fastsætte din dosis af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark. Du vil få den mindste dosis, der er nødvendig for at opnå et tilfredsstillende resultat, alt efter den samtidigt indgivne medicin og dens tilsigtede anvendelse.

Indgift af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark, og forløbet af proceduren

Lumark må kun anvendes i kombination med et andet lægemiddel, der er specielt beregnet til og godkendt til at kombineres med Lumark. Det vil kun blive indgivet i den kombinerede form.

Procedurens varighed

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, hvor lang tid proceduren normalt tager efter indgift af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark.

Efter indgift af lægemidlet, der er radioaktivt mærket med Lumark

Den nuklearmedicinske læge vil fortælle dig, om du skal træffe særlige forholdsregler efter at have fået det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark. Spørg den nuklearmedicinske læge, hvis der er mere du vil vide.

Hvis du har fået for meget af det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark

Det lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark, bliver håndteret af en nuklearmedicinsk læge under strengt kontrollerede forhold. Der er derfor kun meget lille risiko for overdosering. Skulle du alligevel få en overdosis, vil du få den nødvendige behandling.

Spørg den nuklearmedicinske læge, der har ansvar for proceduren, hvis der er mere du vil vide.

4. Bivirkninger

Medicin, der er radioaktivt mærket med Lumark, kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der er rapporteret om forbigående mundtørhed hos patienter med prostatakræft i behandling med lutetium (^{177}Lu).

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- Nedsat antal blodlegemer (blodplader og røde og hvide blodlegemer)
- Kvalme
- Opkastning
- Let midlertidigt hårtab

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Knoglemarvskræft (myelodysplastisk syndrom)
- Et nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Knoglemarvskræft (akut myeloid leukæmi)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Karcinoid krise
- Tumorlysesyndrom (hurtig nedbrydning af tumorceller)
- Et nedsat antal røde blodlegemer, blodplader og hvide blodlegemer (pancytopeni)
- Mundtørhed

Knoglemarvskræft (myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi) er blevet rapporteret hos patienter flere år efter behandling med Lutetium (^{177}Lu) for peptidreceptor-radionuklid-behandling af neuroendokrine tumorer.

Efter indgift af dette lægemiddel, der er radioaktivt mærket med Lumark, vil lægemidlet afgive en vis mængde ioniserende stråling (radioaktivitet), som kan medføre en lille risiko for kræft og udvikling af arvelige defekter. I alle tilfælde vil risikoen for stråling opvejes af fordelene ved at få det radioaktivt mærkede lægemiddel.

For mere information se indlægssedlen for lægemidlet, som er radioaktivt mærket.

Tal med den nuklearmedicinske læge, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger bør du tale med din nuklearmedicinske læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale indberetningssystem](#), der er anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Du skal ikke selv opbevare dette radiofarmaceutiske lægemiddel. Opbevaring af Lumark er den nuklearmedicinske læges ansvar og vil ske i særlige lokaler. Radioaktive lægemidler skal opbevares efter nationale bestemmelser for radioaktive materialer.

Følgende oplysninger er udelukkende tiltænkt den nuklearmedicinske læge.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Lumark må ikke anvendes efter den udløbsdato og det klokkeslæt, der står på i etiketten efter EXP.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod stråling.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Lumark indeholder:

- Aktivt stof: lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid. Hver 1 ml-opløsning indeholder 80 GBq lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid på referencetidspunktet for aktivitet (ART), svarende til maksimalt 160 µg lutetium. ART fastlægges ved afslutning af produktionen. (GBq: GigaBecquerel er måleenheden for radioaktivitet).
- Øvrige indholdsstoffer: saltsyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Lumark er en steril, klar, farveløs opløsning i et farveløst 10 ml hætteglas af glas type I med prop af brombutylgummi og aluminiumkapsel.

Hvert hætteglas indeholder et rumfang mellem 0,1 og 5 ml, svarende til en aktivitet fra 8 til 400 GBq (ved ART). Rumfanget afhænger af, hvor stor en mængde lægemiddel, der skal kombineres med Lumark og indgives af den nuklearmedicinske læge.

Hver pakning indeholder et hætteglas i en blybeholder, der er anbragt i en plastbeholder

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

I.D.B. Holland B.V.

Weverstraat 17

5111 PV Baarle-Nassau

Nederlandene

Tlf.: +31 0 13 5079 558

Fax: +31 0 13 5079 912

Email: quality@idb-radiopharmacy.com

Denne indlægsseddel blev senest revideret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

----->
Følgende oplysninger er udelukkende tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Det fuldstændige produktresumé for Lumark er vedlagt lægemiddelpakningen for at give sundhedspersoner yderligere videnskabelig og praktisk information om produktets anvendelse.

Der henvises til produktresuméet.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I betragtning af de tilgængelige data om ekstravasation fra litteraturen og den eksisterende advarsel om ekstravasation i produktresumet, og endvidere, i betragtning af risikoen for stråleinduceret nefropati og passende metoder til at påvise nyresygdom fra litteraturen og spontane rapporter, konkluderede PRAC, at produktinformationen for produkter, der indeholder lutetium (¹⁷⁷Lu) chlorid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I betragtning af tilgængelige data om pancytopeni og neutropeni fra litteraturen, studier og spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig relation og en plausibel virkningsmekanisme, og om xerostomi fra studier og en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC derudover, at der er konstateret en årsagssammenhæng med lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid og konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder lutetium (¹⁷⁷Lu)-chlorid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.