KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MON.LUTEC 37 GBq/mL radyofarmasötik prekürsör, çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
1 mL MON.LUTEC 37 GBq/mL Radyofarmasötik Prekürsör, Çözelti kalibrasyon saatinde 37 GBq Lutesyum (^{177}Lu) Klorür içermektedir.

Her bir flakon kalibrasyon saatinde 3,7 GBq – 185 GBq aralığında aktiviteye eşdeğer 0,1 mL – 5 mL arasında değişen hacimde çözelti içermektedir.

Üretim sonundaki spesifik aktivite değeri en az 500 GBq/ mg olmalıdır.

Lutesyum (^{177}Lu) yarılanma ömrü 6,647 gündür. Lutesyum (^{177}Lu) zenginleştirilmiş Lutesyum (^{176}Lu)'nın nötron ışınlaması ile elde edilmiştir. Lutesyum (^{177}Lu) β radyasyonu yayarak kararlı Hafniyum'a (^{177}Hf) bozunur. En yüksek β (% 79,3) radyasyonunun maksimum enerjisi 0,497 MeV'dir. Ayrıca düşük gama enerjisi de yayar, örneğin 113 keV (% 6,2) ve 208 keV (% 11).

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Radyofarmasötik prekürsör, çözelti.
Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
Bu tıbbi ürün MON.LUTEC bir radyofarmasötik prekürsördür. Hastalara doğrudan uygulanmaz. Bu tıbbi ürün sadece bu radyonüklid ile radyoaktif işaretleme için özel olarak geliştirilmiş taşıyıcı molekülleri radyoaktif olarak işaretlemek için kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
MON.LUTEC sadece *in vitro* radyoaktif işaretlemede deneyimli uzmanlar tarafından kullanılır.

Radyoaktif olarak işaretlenecek ürüne ve kullanım amacına bağlı olarak, radyoaktif işaretleme için gereken MON.LUTEC miktarı ve Lutesyum (^{177}Lu) ile radyoaktif olarak işaretlenecek ürün miktarı belirlenir. İlave bilgi için, MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenecek tıbbi ürünün kısa ürün bilgilerine (KÜB) ve kullanma talimatına (KT) bakınız.

Pediyatrik popülasyon:
Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretli tıbbi ürünlerin pediyatrik kullanımı ile ilgili bilgi için radyoaktif olarak işaretlenecek tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Uygulama şekli
MON.LUTEC tıbbi ürünlerin *in vitro* radyoaktif işaretlemesi için kullanılır. Radyoaktif olarak işaretlenen tıbbi ürün onaylı uygulama yolundan verilir.
MON.LUTEC hastaya doğrudan uygulanmaz.
MON.LUTEC tek kullanımlıktır.

Uygulama öncesi hastanede tıbbi ürünün hazırlamasıyla ilgili talimatlar için Bölüm 12'ye bakınız.

Radyofarmasötiklerin hazırlanmasına yönelik talimatlar Bölüm 12'de verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek/Karaciğer yetmezliği
MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenen tıbbi ürünün böbrek/karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımıyla ilgili bilgi için MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenecek tıbbi ürünün KÜB/KT'sine bakınız.

Pediyatrik popülasyon:
MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenen tıbbi ürünler 18 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenen tıbbi ürünün geriyatrik popülasyonda kullanımıyla ilgili bilgi için MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenecek tıbbi ürünün KÜB/KT'sine bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar
- Etken maddeye veya Bölüm 6.1 de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Gebelik döneminde ise veya gebelik şüphesi varsa, ya da gebelik olasılığı bertaraf edilmemişse (bkz. Bölüm 4.6.)

- MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenen tıbbi ürünün kontredikasyonlarıyla ilgili bilgi için, işaretlenecek tıbbi ürüne ait KÜB/KT'ye bakınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RADYOFARMASÖTİKLER SADECE NÜKLEER TIP UZMANLARI TARAFINDAN NÜKLEER TIP MERKEZLERİNDE UYGULANMALIDIR.

Bireysel yarar/risk doğrulaması

Her bir hasta için, radyasyon maruziyeti muhtemel yararı ile gerekçelendirilmelidir. Uygulanan aktivite her vakada gerekli terapötik etkiyi elde etmek için mümkün olan en düşük doz olmalıdır. MON.LUTEC doğrudan hastaya uygulanmamalıdır ve monoklonal antikorlar, peptidler veya diğer substratlar gibi taşıyıcı molekülleri radyoaktif olarak işaretlemek için kullanılmalıdır.

Genel uyarılar

Radyofarmasötikler belirlenmiş klinik ortamlarda sadece yetkili kişiler tarafından teslim alınmalı, kullanılmalı ve uygulanmalıdır. Teslim alınmaları, saklanmaları, kullanım, transfer ve imha edilmeleri mevzuat ve/veya yetkili resmi organizasyonların uygun lisanslarına tabidir.

Radyofarmasötikler hem radyasyon güvenliği hem de farmasötik kalite gerekliliklerini yerine getirecek şekilde hazırlanmalıdır. Uygun aseptik önlemler alınmalıdır.

MON.LUTEC ile işaretli tıbbi ürünlerin kullanımı ile ilgili özel uyarılar ve önlemler için işaretlenen tıbbi ürünün kısa ürün bilgilerine/kullanma talimatına bakınız.

Radyasyondan korunma

Lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünün yüksek bir aktivitesinin (7400 MBq) uygulaması, 24 saat sonra hastadan 1 m uzakta 4-11 µSv/sa'lik ortalama bir radyasyon doz derecesiyle sonuçlanır. Bu, klinikten taburcu olmak için yeterli olarak kabul edilen eşik değerin (20 µSv/sa) altındadır. 2 m'de devamlı maruziyet ve sınırsız biyolojik yarı ömür (hastaneden taburcu olduktan sonra hasta tarafından herhangi bir atılım yoktur) göz önünde tutulursa, hastanın yakınındaki bir kişi için bu doz değeri, toplum için belirlenmiş olan doz sınırının (1 mSv/yıl) yaklaşık yarısı olan 0,6 mSv dolaylarındaki toplam bir dozla sonuçlanacaktır.

Akrabalar, bakıcılar ve hastane personeli açısından önlemlerle ilgili bilgi için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Pediyatrik popülasyon

MON.LUTEC ile işaretlenen tıbbi ürünler 18 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği ve hematolojik hastalıklar

Miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi

Nöroendokrin tümörler için Lutesyum (^{177}Lu) peptid reseptör radyonüklid tedavisini takiben miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) vakaları bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.8). Özellikle muhtemel risk faktörleri taşıyan hastalarda (örneğin öncesinde alkilleyici

ajanlar gibi kemoterapi ajanlarına maruz kalmış hastalarda) yarar/risk değerlendirmesi sırasında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Miyelosüpresyon
MON.LUTEC ile radyoligand tedavisi sırasında anemi, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni ve daha az yaygın olarak nötropeni meydana gelebilir. Çoğu olay hafif ve geçicidir, ancak bazı durumlarda hastalara kan ve trombosit transfüzyonu gerekebilir. Bazı hastalarda birden fazla hücre dizisi etkilenebilir ve tedavinin kesilmesini gerektiren pansitopeni tanımlanmıştır. Klinik kılavuzuna uygun olarak, başlangıçta kan sayımı yapılmalıdır ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir.

Böbrek ışınlaması
Radyoaktif olarak işaretlenmiş somatostatin analogları böbrekler yoluyla atılır. Nöroendokrin tümörler için diğer radyoizotopların kullanıldığı peptid reseptör radyonüklid tedavisini takiben radyasyon nefropatisi bildirilmiştir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş tıbbi ürünün klinik kılavuzuna uygun olarak, başlangıçta ve tedavi sırasında glomerüler filtrasyon hızı'nı (GFR) içerecek şekilde böbrek fonksiyonu değerlendirilmeli ve böbreklerin korunması konusu düşünülmelidir.

Hepatotoksisite:
Pazarlama sonrası deneyimlerde ve literatürde, nöroendokrin tümörler için ^{177}Lu peptid reseptör radyonüklid tedavisi alan, karaciğer metastazlı hastalarda hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Tedavi sırasında düzenli olarak karaciğer fonksiyonu izlenmelidir. Karaciğeri etkilenen hastalarda doz azaltması gerekli olabilir.

Hormon salınım sendromları:
Muhtemelen tümör hücrelerinin ışınlanmasıyla ilgili olarak, ^{177}Lu peptid reseptör radyonüklid tedavisini takiben fonksiyonel nöroendokrin tümörlerden hormon salınımıyla ilişkili karsinoid krizler ve diğer sendromlar bildirilmiştir. Raporlanan semptomlar arasında hipotansiyonla ilişkili diyare ve cilt kızarması yer almaktadır. Bazı vakalarda hastanın bir gece hastanede yatırılarak müşahade altında tutulması düşünülmelidir (örn. Semptomların ilaçla kontrolü zayıf olan hastalarda). Hormon krizi vakalarında, tedavi şunları içerebilir: İntravenöz yüksek doz somatostatin analogları, intravenöz sıvılar, kortikosteroidler ve diyare ve/veya kusma şikayeti olan hastalarda elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi.

Ekstravazasyon:
Pazarlama sonrası kullanımda Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretlenmiş ligandların ekstravazasyonu rapor edilmiştir. Ekstravazasyon durumunda, tıbbi ürünün infüzyonu derhal bırakılmalı ve hemen nükleer tıp uzmanına bilgi verilmelidir. Yerel protokoller doğrultusunda hakeret edilmelidir.

Tümör lizis sendromu
Lutesyum (^{177}Lu) radyoligand tedavisinin ardından tümör lizis sendromu bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği ve yüksek tümör yükü hikayesi olan hastalar tümör lizis sendromu açısından daha

büyük risk taşıyor olabilir ve bu hastalar daha dikkatli tedavi edilmelidir. Başlangıçta ve tedavi sırasında böbrek fonksiyonu yanı sıra elektrolit dengesi değerlendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

MON.LUTEC'in diğer tıbbi ürünlerle etkilişimiyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Şelat oluşturucu tedavilerin olası kullanımı, MON.LUTEC ile işaretlenmiş tıbbi ürünlerin kullanımı ile etkileşebilir.

MON.LUTEC ile işaretlenmiş tıbbi ürünlerin kullanımı ile ilişkili etkileşimler hakkında bilgi için işaretlenen ürünün kısa ürün bilgilerine/kullanma talimatına bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

MON.LUTEC'in diğer tıbbi ürünlerle etkileşimiyle ilgili pediyatrik popülasyon için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadına radyofarmasötiklerin uygulanması planlandığı zaman, gebe olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Aksi ispatlanmadığı sürece, periyodu geçmiş her kadın gebe kabul edilmelidir. Gebelik ile ilgili şüpheli durumlarda (periyot geçmiş ise ya da çok düzensiz ise vb.), iyonize radyasyonun kullanılmadığı alternatif teknikler (mevcut ise) hastaya teklif edilmelidir.

^{177}Lu işaretli tıbbi ürünlerin kullanımından önce, yeterli/ geçerli (onaylanmış) bir test kullanılarak gebelik dışlanmalıdır.

Gebelik dönemi

Lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünlerin kullanımı, mevcut gebelik, gebelik şüphesi veya gebeliğin dışlanamaması durumunda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Laktasyon dönemindeki bir kadına radyoaktif ilaçlar uygulanmadan önce, anne sütüne aktivite geçişi dikkate alınarak, en uygun radyofarmasötik seçimi yapılıp yapılmadığı ve anne emzirmeyi bırakana kadar uygulamanın ertelenip ertelenemeyeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer uygulama gerekli görüldü ise, emzirmeye ara verilmeli ve anne sütü sağılarak atılmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Literatür raporlarına ve koruyucu yaklaşıma göre (10 GBq'lik maksimum hasta dozu, ortalama işaretleme verimi ve ilave önlemler olmaksızın) ^{177}Lu işaretli tıbbi ürünlerin, erkeklerde testislerde spermatogenetik hasara veya erkeklerde testislerde ya da kadınlarda overlerde genetik hasar içeren üreme toksisitesine yol açmadığı düşünülebilir.

MON.LUTEC ile işaretlenen ürünün kullanımı ile ilgili daha fazla bilgi için işaretlenecek tıbbi ürünün kısa ürün bilgilerine/kullanma talimatına bakınız.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MON.LUTEC ile işaretlenen tıbbi ürün ile tedaviyi takiben araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili bilgi, işaretlenecek tıbbi ürünün kısa ürün bilgilerinde/kullanma talimatında belirtilmiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenerek hazırlanan Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretlenmiş tıbbi ürünün intravenöz uygulamasını takiben görülen advers reaksiyonlar işaretlenen spesifik tıbbi ürünlere bağlı olacaktır. Bu bilgi işaretlenecek tıbbi ürünün kısa ürün bilgilerinde/kullanma talimatında verilmiştir.

Her hasta için, iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet olası klinik faydaya dayanarak gerekçelendirilebilir olmalıdır. Uygulanan aktivite sonucunda ortaya çıkan doz, istenilen terapötik sonucu elde etmek için gerekli miktar gözönünde bulundurularak, pratik olarak uygulanabilen makul en düşük doz olmalıdır.

İyonize radyasyona maruziyet kanser oluşumunu tetikleyebilir veya kalıtımsal bozukluklara yol açabilir. Terapötik maruziyet nedeniyle alınan radyasyon dozu, kanser ve mutasyon insidansının yüksek olmasına yol açabilir. Her durumda, radyasyonun risklerinin hastalığın kendisinden daha az olduğundan emin olunmalıdır.

Advers reaksiyonlar tablosu

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecesine göre sıralanır.

Çok yaygın (≥1/ 10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/ 10.000 ila <1/1000); çok seyrek (≤1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers ilaç reaksiyonu	**Sıklık kategorisi**
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	
Çoklu displaziye eşlik eden refrakter sitopeni (Miyelodisplastik sendrom) (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın
Akut miyeloid lösemi (bkz. Bölüm 4.4)	Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Anemi	Çok yaygın
Trombositopeni	
Lökopeni	
Lenfopeni	
Nötropeni	Yaygın
Pansitopeni	Bilinmiyor
Endokrin hastalıkları	
Karsinoid krizleri	Bilinmiyor

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Tümör lizis sendromu	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	
Bulantı	Çok yaygın
Kusma	
Ağız kuruluğu	Bilinmiyor
Deri ve subkutan (deri altı doku) hastalıkları	
Alopesi	Çok yaygın

Seçili advers reaksiyonların tanımı:
PSMA'ya hedeflenmiş Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretli radyoligandları alan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastaları arasında ağız kuruluğu bildirilmiştir ve geçicidir.

Nöroendokrin tümörler için Lutesyum (^{177}Lu) peptid reseptör radyonüklid tedavisi alan hastalarda hafif ve geçici olarak tanımlanan alopesi gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
MON.LUTEC'in yanlışlıkla hastaya doğrudan uygulanması sonrası vücutta serbest Lutesyum (^{177}Lu) klorür varlığı kemik iliği toksisitesi ve hematopoetik kök hücre hasarında artışa yol açacaktır. Bu nedenle, yanlışlıkla MON.LUTEC uygulanması durumunda, radyonüklidin vücuttan atılımını artırmak amacıyla derhal (yani 1 saat içinde) Ca-DTPA veya Ca- EDTA gibi şelatör içeren preparatlar uygulanarak hasta için radyotoksisite azaltılmalıdır.

Tedavi amacıyla taşıyıcı molekülleri işaretlemek üzere MON.LUTEC kullanılan kliniklerde aşağıdaki preparatlar mevcut olmalıdır:
- Ca-DTPA (Trisodyum kalsiyum dietilentriaminpentaasetat) veya
- Ca-EDTA (Kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetat)

Bu şelat oluşturucu maddeler kompleksteki Lutesyum (^{177}Lu) iyonları ile kalsiyum iyonlarının değişimini sağlayarak Lutesyum (^{177}Lu) radyotoksisitesinin eliminasyonuna yardımcı olmaktadır. Suda çözünür kompleksler oluşturmak için şelat oluşturucu ligandların (DTPA, EDTA) kapasitesine bağlı olarak, kompleksler ve bağlı Lutesyum (^{177}Lu) hızla böbrekler yoluyla elimine edilir.

1 g şelatör madde 3-4 dakikalık yavaş enjeksiyon yoluyla veya infüzyon (100-250 mL glukoz veya sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) enjeksiyonluk çözelti içinde 1 g) yoluyla uygulanmalıdır.

Şelat oluşturucunun etkililiği radyonüklidin dolaşımda olduğu veya doku sıvıları ve plazmada bulunduğu, doz aşımından sonra hemen veya ilk 1 saat içinde en yüksektir. Bununla birlikte, doz aşımından itibaren 1 saatten fazla süre geçmiş olması şelat oluşturucu uygulamasına ve

etkililik azalsa da şelat oluşturucunun etkin çalışmasına engel değildir. İntravenöz uygulama 2 saatten uzun sürdürülmemelidir.

Her durumda hastanın kan parametreleri izlenmeli ve kan iliği hasarına dair kanıt bulunursa derhal uygun aksiyonlar alınmalıdır.

Tedavi sırasında vücuttaki işaretlenmiş biyomolekülden *in vivo* salınıma bağlı serbest Lutesyum (^{177}Lu) toksisitesi, uygulama sonrası şelat oluşturucu maddeler ile azaltılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer terapötik radyofarmasötikler
ATC kodu: V10XX04

^{176}Lu'nın nötronlarla ışınlanması ile Lutesyum (^{177}Lu) klorür elde edilir. Lutesyum (^{177}Lu) en yüksek 498 keV enerjili beta radyasyonu yayarak ^{177}Hf-Hafniyuma bozunur. ^{177}Lu-Lutesyumun yarı ömrü 6,647 gündür.

MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenerek hazırlanan, Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretlenmiş tıbbi ürünün farmakodinamik özellikleri, işaretlenecek olan tıbbi ürünün özelliklerine bağlı olacaktır. Bununla ilgili bilgi için, uygulamadan önce işaretlenecek olan tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgilerini/kullanma talimatını okuyunuz.

Pediyatrik popülasyon:
Avrupa İlaç Ajansı, pediyatrik hastalarda spesifik tıbbi ürünün mevcut tedavilerden belirgin bir tedavi faydası göstermemesine dayanarak, pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında lutesyum (^{177}Lu) klorür ürünü ile yapılmış çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğundan bu ürünleri muaf tutmuştur. Bu muafiyet herhangi bir taşıyıcı molekül ile bağlandığında oluşan tıbbi ürünün herhangi bir tanı veya tedavi amaçlı kullanımını kapsamamaktadır (pediyatrik kullanım bilgisi için Bölüm 4.2'ye bakınız.)

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:
MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenerek hazırlanan Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretlenmiş tıbbi ürünün farmakokinetik özellikleri işaretlenecek olan tıbbi ürünün özelliklerine bağlı olacaktır. Bununla ilgili bilgi için, uygulamadan önce işaretlenecek olan tıbbi ürüne ait kısa ürün bilgilerini/kullanma talimatını okuyunuz.

<u>Emilim</u>
Veri yoktur.

<u>Dağılım</u>
Lutesyum (^{177}Lu) farmakokinetiği fareler ve sıçanlarda araştırılmıştır. Organlardaki dağılımı ve mineral konsantrasyonları, sıçanlara inravenöz olarak uygulanan düşük (9-10 mg/kg) ve yüksek (19-20 mg/kg) dozlarda araştırılmıştır. Dozun % 78'den fazlasının karaciğer, kemik ve dalakta

dağıldığı görülmüştür. Lutesyum (^{177}Lu) için farklı doz seviyeleri tutulumda önemli bir değişikliğe neden olmamıştır; uygulamadan bir gün sonra tutulum karaciğerde % 65, dalakta % 5,3 ve kemiklerde % 13 olarak görülmüştür.

Kandaki dağılım şekline bakıldığında, uygulamadan 2 saat sonra Lutesyumun % 15'i kan hücrelerinde, kalan % 85'i ise serumda bulunmuştur.

Farelerde yapılan Lutesyum (^{177}Lu) klorür biyodağılımı ile ilgili daha detaylı bir çalışma karaciğer, böbrekler ve kemik iliğindeki nispeten yüksek tutulumu doğrulamıştır. Sonuçlar, lutesyum (^{177}Lu) klorürün kemik iliğinde biriktiğini göstermiştir ve enjeksiyon sırasında tüm Lutesyum (^{177}Lu)'un peptide bağlanmış olması gerekliliğinin yanı sıra tedavi süresince radyoniklid-şelat kompleksinin in-vivo stabilitesinin önemini de vurgulamaktadır.

Biyotransformasyon
Veri yoktur.

Eliminasyon
Veri yoktur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum
Veri yoktur.

Serbest Lutesyum ile ilişkili MON.LUTEC farmakokinetik verileri:
Prekürsör taşıyıcı bir moleküle bağlandığında radyoaktif serbest Lutesyum (^{177}Lu) içeriğinin, kullanılan taşıyıcıya bağlı olarak belirtilen miktardan daha düşük olması beklenir. Bu konuyla ilgili bilgi, işaretlenecek olan tıbbi ürüne ait Kısa Ürün Bilgilerinde verilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

MON.LUTEC ile radyoaktif olarak işaretlenerek hazırlanan Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretlenmiş tıbbi ürünün toksikolojik özellikleri, işaretlenecek olan tıbbi ürünün özelliklerine bağlı olacaktır.

MON.LUTEC ile hayvan toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

Lutesyum (^{177}Lu) klorürün toksisitesi farklı memelilerde ve farklı uygulama yolları kullanılarak çalışılmıştır. İntraperitonal uygulama adezyon ve bazı asit sıvıların birikimi ile yaygın peritonite yol açmıştır. İntraperitonal yol ile, LD50 farelerde ve sıçanlarda yaklaşık 300 mg/kg'dır. İntravenöz yol ile, sıçanlarda ve farelerde LD50 değeri 30 ile 60 mg/kg aralığındadır. İntravenöz olarak uygulanan dozlar kan basıncında değişken etkilere ve kalp hızında azalmaya yol açmıştır. Elektrokardiyogramlar kardiyak ritimde ve iletimde düzensizlik göstermemiştir. Solunumun etkileri hafif ve değişkendi. Deney kaynaklı akut hasar belirtisi bulunmayan dokularda büyük ve farklılaşmaya ilişkin büyük değişiklikler bulunmadı. Çalışmalar nadir toprak elementlerinin iyonik bileşiklerinin intravenöz toksisitesinin, artan atom ağırlığıyla

azalacağını, dolayısıyla grubun en yüksek atom ağırlığına sahip elementi olan Lutesyum (^{177}Lu)'un en düşük toksisiteye sahip olacağını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler
Monoklonal antikorlar, peptidler veya diğer substratlar gibi taşıyıcı moleküllerin Lutesyum (^{177}Lu) klorür ile radyoaktif olarak işaretlenmesi, eser element safsızlıklarının varlığına çok duyarlıdır.

Radyoaktif olarak işaretlenmiş ürünün hazırlanması için kullanılacak tüm cam malzemenin, enjektör iğneleri vb.'nin bu eser metal safsızlıklarından arındığından emin olmak amacıyla titizlikle temizlenmesi önem taşımaktadır. Eser metal safsızlık düzeylerini en aza indirmek amacıyla sadece seyreltik asite dayanıklı olduğu ispatlanmış (örn. Metalik olmayan) enjektör iğneleri kullanılmalıdır.

Geçimlilik çalışması yoksa, bu tıbbi ürün radyoaktif olarak işaretlenecek tıbbi ürünler dışındaki tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü
Üretim tarihinden itibaren 12 gün.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC'nin altında kurşun zırhı içinde saklayınız.
Radyasyondan korunma gereği orjinal ambalajı içinde saklanmalıdır.
Radyofarmasötikler, radyoaktif maddeler ile ilgili ulusal mevzuata uygun olarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

MON.LUTEC aluminyum kapak ve gri renkli bromobütil tıpalı 10 mL veya 3 mL dolum hacimli, renksiz, Tip I cam flakonda ambalajlanmıştır.

Her bir flakon kalibrasyon saatinde 3,7 GBq – 185 GBq aralığında aktiviteye eşdeğer 0,1 mL – 5 mL arasında değişen hacim çözelti içermektedir.

Her bir ambalaj bir kurşun zırh içinde bir flakon içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

MON.LUTEC hastaya doğrudan uygulanmaz.

<u>Genel uyarılar</u>

Radyofarmasötikler belirlenmiş klinik ortamlarda sadece yetkili kişiler tarafından teslim alınmalı, kullanılmalı ve uygulanmalıdır. Teslim alınmaları, saklanmaları, kullanım, transfer ve imha edilmeleri mevzuat ve/veya yetkili resmi organizasyonların uygun lisanslarına tabidir.

Radyoaktif tıbbi ürünler hem radyasyon güvenliği hem de farmasötik kalite gerekliliklerini yerine getirecek şekilde hazırlanmalıdır. Uygun aseptik önlemler alınmalıdır.

Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretli tıbbi ürünlerin kullanımı ile ilgili özel uyarılar ve önlemler için işaretlenen tıbbi ürünün kısa ürün bilgilerine/kullanma talimatına bakınız.

Uygulama öncesi hastanede tıbbi ürünün hazırlamasıyla ilgili talimatlar için Bölüm 12'ye bakınız.
Bu ürünün hazırlanması sırasında herhangi bir zamanda kap bütünlüğü bozulmuş ise, ürün kullanılmamalıdır.

Uygulama işlemleri, personelin ışınlanması ve tıbbi ürünün kontaminasyonu riskini minimize edecek şekilde yürütülmelidir. Uygun zırhlama zorunludur.

Yüzey doz oranı ve birikmiş doz birçok faktöre bağlıdır. Bunulan yerde ve çalışma sırasında yapılan ölçümler kritiktir ve titizlikle yapılmalıdır, personelin genel radyasyon dozu tayini yol göstericidir. Sağlık personeline, Lutesyum (^{177}Lu) ile hazırlanmış nihai ürün enjekte edilen hastayla yakın temas süresini çok sınırlı (kısa) tutması tavsiye edilir. Hastayı takip etmek için ekran monitörü sistemlerinin kullanılması önerilir. Lutesyum (^{177}Lu)'un uzun yarı ömrü düşünüldüğünde, iç kontaminasyondan özellikle kaçınılması tavsiye edilir. Bu nedenle, radyofarmasötiklerle (flakon/enjektör) ve hastayla herhangi bir doğrudan temas durumunda yüksek kaliteli (lateks/nitril) koruyucu eldivenler kullanılması zorunludur. Tekrarlayan dozdan kaynaklanan radyasyon maruziyetini minimize etmek için, yukarıdakilere sıkıca riayet edilmesi dışında ilave bir özel öneri bulunmamaktadır.

Radyofarmasötik uygulanması, harici radyasyon veya idrar sıçraması, kusma vb. nedenleri ile bulaşma yüzünden diğer kişiler için risk oluşturur. Bu nedenle ulusal mevzuata uygun olarak, radyasyondan korunma önlemleri alınmalıdır.

MON.LUTEC tek kullanımlıktır.

Kullanılmayan ürün veya atıklar radyoaktif özellikte olduğu için, **"**Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve Nükleer Düzenleme Kurumu'nun "Radyoaktif Madde Kullanımından Oluşan Atıklara İlişkin Yönetmelik" kurallarına uygun olarak atıklar bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Curium Nükleer Tıp A.Ş.
TÜBİTAK MAM Teknoparkı
41470 Gebze – Kocaeli / TÜRKİYE
Tel.: + 90 0262 648 02 00
Faks: + 90 0262 644 40 39

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2019/703

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.12.2019

Ruhsat yenileme tarihi: 12.11.2024

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

06/2025

11. DOZİMETRİ

Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretlenmiş tıbbi ürünlerin kullanımını takiben çeşitli organlar tarafından alınan radyasyon dozu, radyoaktif olarak işaretlenen spesifik moleküle bağlı olacaktır.
Radyoaktif olarak işaretlenen preparatın uygulanmasını takiben her bir farklı tıbbi ürünün radyasyon dozimetrisi ile ilgili bilgi, işaretlenen tıbbi ürünün kısa ürün bilgilerinde/ kullanma talimatında verilecektir.

Kazara MON.LUTEC'in intravenöz enjeksiyonundan kaynaklanan veya Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretlenmiş tıbbi ürünün uygulanmasını takiben, birleşmemiş Lutesyum (^{177}Lu)'un radyasyon dozuna katkısını değerlendirmek üzere aşağıdaki dozimetri tablosu verilmiştir.

Tabloda verilen dozimetri değerleri, lutesyum biyodağılımının önemli hedef organlarının kemik, karaciğer ve böbrekler olduğunu gösteren, ICRP-30 tarafından sağlanan biyodağılım verilerine dayanmaktadır.

Tablo 1. Çeşitli dokular için absorbe edilen doz/ uygulanan birim aktivite

	ICRP-30 Verisi
Hedef Organ	**Doz/Enjekte edilen Aktivite (mGy/MBq)**
Böbrek üstü bezi	0,018
Beyin	0,017
Memeler	0,005
Safra kesesi duvarı	0,012
Alt kalın bağırsak duvarı	0,868
İnce bağırsak	0,069
Mide duvarı	0,038
Üst kalın bağırsak duvarı	0,327
Kalp Duvarı	0,009
Böbrekler	0,210
Karaciğer	0,220
Akciğerler	0,010

Kaslar	0,012
Overler	0,015
Pankreas	0,012
Kırmızı kemik iliği	1,090
Osteojenik hücreler	7,530
Cilt	0,007
Dalak	0,008
Testisler	0,006
Timus	0,007
Tiroid	0,011
Mesane Duvarı	0,240
Uterus	0,011
Toplam vücut	**0,185**
Etkin doz (mSv/MBq)	***0,35***

12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK TALİMATLAR

Kullanmadan önce, ambalaj ve radyoaktivite kontrol edilmelidir. İyonizasyon odası kullanılarak aktivite ölçülmelidir. Lutesyum (^{177}Lu) bir beta(-)/gama yayıcıdır. İyonizasyon odası kullanılarak aktivite ölçümleri geometrik faktörlere çok duyarlıdır. Bu nedenle, sadece uygun şekilde valide edilmiş geometrik koşullar altında yapılmalıdır.

Sterilite ve radyoaktivite ile ilgili olağan önlemlere uyulmalıdır.

Flakon asla açılmamalıdır ve kurşun zırhı içerisinde tutulmalıdır. Tıpa dezenfekte edildikten sonra tek kullanımlık, sterilize edilmiş enjektör ve iğnesi kullanılarak tıpa üzerinden ürün aseptik olarak çekilmelidir.

MON.LUTEC'in sterilitesini devam ettirmek için ve işaretleme işlemi boyunca steriliteyi sağlamaya yönelik uygun aseptik önlemler alınmalıdır.

Kompleks oluşturucu madde ve diğer reaktifler, Lutesyum (^{177}Lu) klorür içeren flakona eklenmelidir.

Serbest Lutesyum (^{177}Lu) alınır ve kemiklerde birikir. Bu durum potansiyel olarak osteosarkoma ile sonuçlanabilir.

Lutesyum (^{177}Lu) ile işaretlenmiş konjugatları intravenöz yolla uygulamadan önce DTPA gibi bağlayıcı maddelerin eklenmesi önerilir. Böylece, eğer varsa, serbest Lutesyum (^{177}Lu) ile bu bileşiklerin kompleks oluşturması ve lutesyumun (^{177}Lu) renal klirensini hızlandırması amaçlanmaktadır.

MON.LUTEC 37 GBq/mL Radyofarmasötik Prekürsör, Çözelti
c.a. ^{177}Lu (200-600 µl 0,05 M HCl) için Önerilen İşaretleme Prosedürü

^{177}Lu Bağlı Bileşiklerin Hazırlanması

Gerekli Malzemeler:

1. Sodyum L-Askorbat (Ultra Saf)
2. L-Askorbik Asit (Ultra Saf)
3. Su (Ultra Saf)
4. PSMA 617 / I ve T
5. DOTA-TATE / TOC
6. % 0,9 Serum Fizyolojik (Sodyum Klorür)
7. 0,22 µm Steril Filtre
8. Steril Viyal
9. Mikro-pipet ve Uçları
10. pH Kağıdı veya Elektronik pH metre
11. İğne uçları
12. Dijital HotPot (Kuru Isıtıcı) veya Tam Otomatik Sentez Cihazı
13. Kalite Kontrol Ekipmanları (HPLC ve TLC)

Kullanılacak Peptid Miktarlarının Hesaplanması

- **1 mCi** ^{177}Lu için, **0,9 µg** PSMA
- **1 mCi** ^{177}Lu için, **1 µg** DOTA

^{177}Lu-PSMA ve ^{177}Lu-DOTA Bileşikleri için Tampon Hazırlanması:

- 80 mg Sodyum L-askorbat 1 ml ultra saf suda çözülür.
- 20 mg L-askorbik asit 1 ml ultra saf suda çözülür.
- Sodyum L-askorbat ve L-askorbik asit çözeltileri bir viyal içerisinde karıştırılır ve çalkalanarak tamamen çözünmesi sağlanır.

^{177}Lu-PSMA ve ^{177}Lu-DOTA Bileşikleri için Radyoaktif İşaretleme Prosedürü:

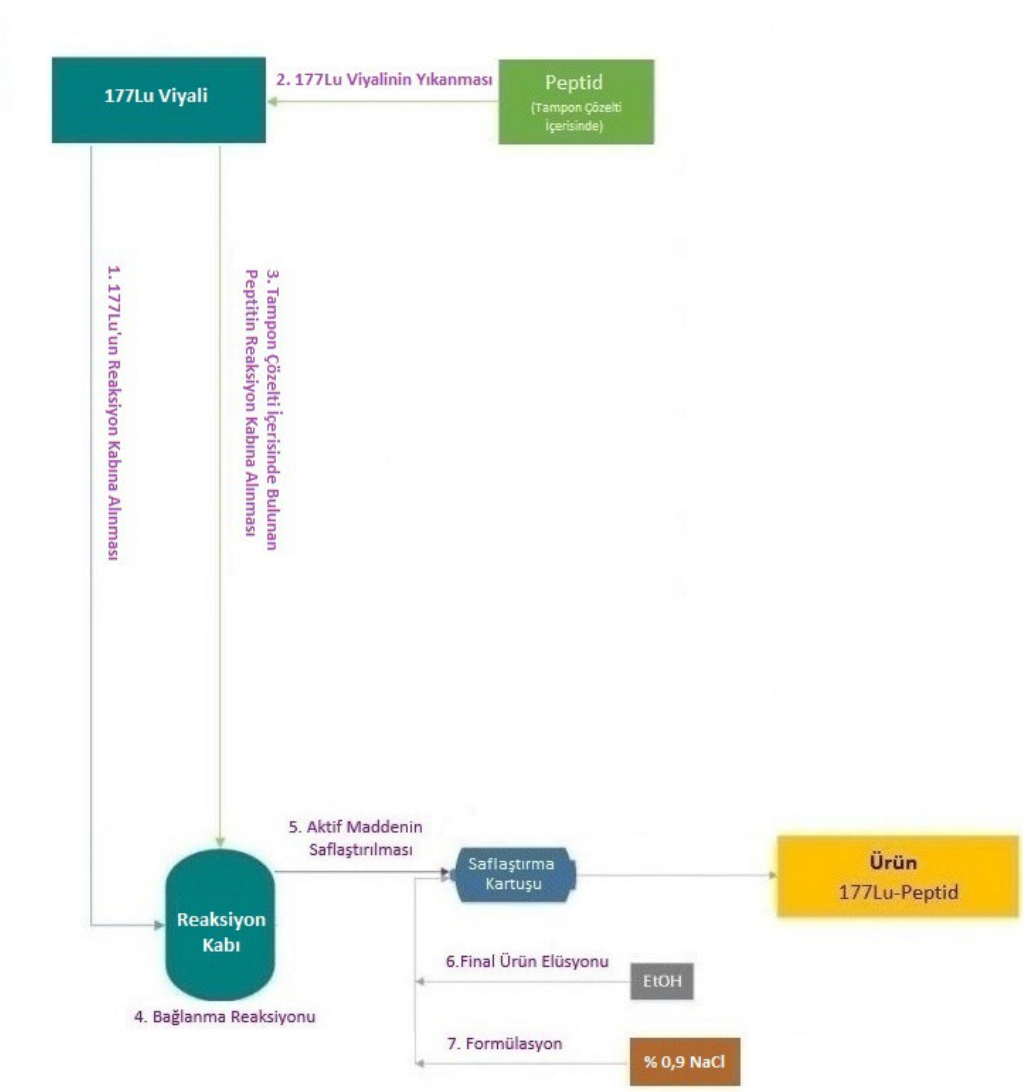
- Viyaldeki tampon çözeltisinin üzerine hesaplanan miktarda peptid eklenir.
- Tampon viyali iyice karıştırılır ve pH (4-6) kontrolü yapılır.
- İğne yardımıyla tampon çözelti ve peptid karışımı, Lutesyum (bulk) viyaline aktarılır.
- Reaksiyonun gerçekleşmesi için Lutesyum viyali HotPot içerisinde 100°C'de 25 dakika boyunca bekletilir.
- Isıtma işlemi tamamlandıktan sonra Lutesyum viyali ısıtıcıdan çıkarılıp soğuması için 5 dakika kadar bekletilir.

*** ^{177}Lu bağlı PSMA ve DOTA bileşikleri, isteğe bağlı olarak bu aşamada C18 Light kartuşla saflaştırılabilir.**

C18 Light Kartuş Ön Koşullandırma
C18 Light kartuş 2 mL Etanol ile şartlanır ve hava ile kurutulur. Ardından 10 mL Enjeksiyonluk Su ile şartlanır ve yaklaşık 20 ml hava ile kurutulur.

^{177}Lu bağlı peptid bileşiği, önceden şartlanmış C18 Light kartuştan geçirilir. Bağlanmış ürün C18 Light kartuşta kalır ve bağlanmamış ^{177}Lu atığa gider. Ardından 2 ml % 50 EtOH-Enjeksiyon su çözeltisi C18 Light kartuştan geçirilir ve bağlı lutesyum son ürün viyaline aktarılır.

- Son hacim serum fizyolojik ile 10 ml olacak şekilde ayarlanır.
- 0,1 ml ultra saf su içerisinde çözülmüş 0,3 mg DTPA son ürüne eklenir.
- Çözelti 0,22 µm steril filtreden geçirilir.
- Kalite kontrol analizleri yapılır.



-

Kalite Kontrol İşlemleri:

HPLC Analiz Prosedürü

HPLC için Gerekli Malzemeler

1. HPLC Kolonu; C18 5 µm, 4,6 x 250 mm
2. Trifloroasetik asit (Ultra Saf)
3. Asetonitril (HPLC Kalitesinde)
4. Su (Ultra Saf)

Kolon
Boyutlar: l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm
Sabit faz: C18 – Ters faz (5 µm)

Mobil faz
Mobil Faz A: Trifloroasetik asit, Su (1:99, v/v)
Mobil Faz B: Trifloroasetik asit, Asetonitril (1: 99, v/v)

Dalga Boyu: 220 nm

PSMA için:
Akış Hızı: 1 ml/dak.
Analiz Süresi: 16 dak.

Dakika	**%A**	**%B**
0-8	100	0
8-12	25	75
12-12,01	25	75
12,01-16	100	0

DOTA için:
Akış Hızı: 1,3 ml/dak.
Analiz Süresi: 20 dak.

Dakika	**%A**	**%B**
0-8	76	24
8-9	40	60
9-14	40	60
14-14,01	76	24
14,01-20	76	24

TLC Analiz Prosedürü

TLC için Gerekli Malzemeler

1. Amonyum Asetat (Ultra Saf)
2. Metil Alkol (%99,9)
3. Su (Ultra saf)
4. TLC Kağıdı ve Kromatografi Tankı

TLC Mobil Fazının Hazırlanması:

Amonyum Asetat, Metil Alkol (50:50, v/v)

- 7,7 g Amonyum Asetat tartılır, 100 ml ultra saf su içerisinde çözülür.
- 100 ml Metil Alkol, 100 ml Amonyum Asetat çözeltisinin üzerine eklenir ve iyice karıştırılır.

Analiz Prosedürü

- ITLC-SG kağıdı 10 cm X 2 cm boyutlarında kesilir.
- TLC tankına yaklaşık 7-8 mm mobil faz doldurulur.
- TLC tankının ağzı cam levha veya streç film ile kapatılır ve 10 dakika bekletilir.
- Kalite kontrol numunesi ITLC şeritlerinin alt kenarından 1,5 cm yukarıya damlatılır.
- Çözücünün başlangıçtan 9,5 cm kadar ilerlemesi beklenir.
- Serbest ^{177}Lu kromatogramda ilerlemeyecek, işaretlenmiş ürün ise Rf = 0,9 – 1 arasına kadar ilerleyecektir.
- ITLC şeritlerinde arka plan tutulumları yüksek olduğu için “% of ROI” değerleri kabul edilmelidir.