

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Monlutenca 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 10 microgram lutetium (^{177}Lu).

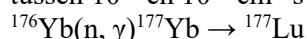
De minimale specifieke activiteit is 3000 GBq/mg lutetium (^{177}Lu) op het ART.

Elke injectieflacon van 3 ml bevat een activiteit van 1–120 GBq, overeenkomend met 0,25–30 microgram lutetium (^{177}Lu) op het ART. Het volume is 0,025–3 ml.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat een activiteit van 1–200 GBq, overeenkomend met 0,25–50 microgram lutetium (^{177}Lu) op het ART. Het volume is 0,025–5 ml.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat een activiteit van 1–600 GBq, overeenkomend met 0,25–150 microgram lutetium (^{177}Lu) op het ART. Het volume is 0,025–15 ml.

Dragervrij ('non carrier added', n.c.a.) lutetium (^{177}Lu)-chloride wordt geproduceerd door bestraling van sterk verrijkt (> 99 %) ytterbium (^{176}Yb) in neutronenbronnen met een thermische neutronenflux tussen 10^{13} en $10^{16} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$. Tijdens de bestraling treedt de volgende nucleaire reactie op:



Het geproduceerde ytterbium (^{177}Yb) met een halfwaardetijd van 1,9 uur vervalst tot lutetium (^{177}Lu). In een chromatografisch proces wordt het opgehoopte lutetium (^{177}Lu) chemisch gescheiden van het oorspronkelijke doelmateriaal.

Lutetium (^{177}Lu) emitteert zowel middenenergetische bètadeeltjes als bij beeldvormend onderzoek zichtbare gammafotonen en heeft een halfwaardetijd van 6,6 dagen. De primaire stralingsemissies van lutetium (^{177}Lu) staan vermeld in tabel 1.

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

Straling	Energie (keV)*	Abundantie (%)
Bèta (β^-)	47.66	11.61
Bèta (β^-)	111.69	9.0
Bèta (β^-)	149.35	79.4
Gamma	112.9498	6.17
Gamma	208.3662	10.36

* de gemiddelde energieën worden vermeld voor bètadeeltjes

Lutetium (^{177}Lu) vervalst door emissie van bètastraling tot stabiel hafnium (^{177}Hf). 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

Monlutenca is een radiofarmaceutische uitgangsstof en is niet bedoeld voor rechtstreeks gebruik bij patiënten. Dit middel 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

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

Dosering

De hoeveelheid Monlutenca 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

Lees 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

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

Monlutenca mag niet rechtstreeks aan de patiënt worden toegediend.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vastgestelde of vermoede zwangerschap of wanneer zwangerschap niet is uitgesloten (zie rubriek 4.6).

Raadpleeg 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 radioactieve labeling met Monlutenca.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Individuele rechtvaardiging van de baten/risicoverhouding

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

Monlutenca 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 baten/risicoverhouding dient voor deze patiënten zorgvuldig overwogen te 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 lutetium (^{177}Lu)-peptidereceptor-radionuclidetherapie voor neuro-endocriene tumoren (zie rubriek 4.8). Hiermee moet rekening worden gehouden bij het overwegen van de baten-
risicoverhouding, vooral bij patiënten met mogelijke risicofactoren zoals eerdere blootstelling aan chemotherapeutische middelen (zoals alkylerende middelen).

Myelosuppressie

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

Bestraling van de nieren

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

Hepatotoxiciteit

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

‘Hormone release’-syndromen

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

Extravasatie

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

Bescherming tegen straling

Uit puntbronbepalingen 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 met 7,3 GBq Monlutenca gelabeld radioactief 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 aanvaardbare drempelwaarde voor ontslag uit het ziekenhuis van de behandelde patiënt is 20 $\mu\text{Sv/uur}$. In de meeste landen geldt voor ziekenhuismedewerkers dezelfde dosislimiet van 1 mSv/jaar als voor het algemene publiek. Wanneer het dosistempo van 3,5 $\mu\text{Sv/uur}$ als een gemiddelde wordt aangehouden, zouden ziekenhuismedewerkers zonder dat ze stralingsbescherming dragen ongeveer 300 uur/jaar kunnen werken in de nabijheid van patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen die met Monlutenca radioactief gelabeld zijn. Natuurlijk wordt verwacht dat medewerkers op een afdeling nucleaire geneeskunde standaard stralingsbescherming dragen.

Elke andere persoon in de nabijheid van de behandelde patiënt dient te worden geïnformeerd over mogelijkheden om zijn/haar blootstelling aan door de patiënt geëmitteerde straling te verlagen.

Speciale waarschuwingen

Lees 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.

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

De effecten van lutetium (^{177}Lu)-chloride op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet bij dieren onderzocht. Lage blootstellingen konden worden aangetoond voor mannelijke en vrouwelijke geslachtsorganen. Het kan niet worden uitgesloten dat met ^{177}Lu gelabelde middelen 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 het gebruik van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen met betrekking tot vruchtbaarheid staat vermeld in de samenvatting van de productkenmerken van het radioactief te labelen geneesmiddel.

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

De effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen na behandeling met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen worden beschreven in de samenvatting van de productkenmerken/bijsluiter van het geneesmiddel dat radioactief wordt gelabeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen na toediening van met lutetium (^{177}Lu) gelabelde geneesmiddelen die door radioactief labelen met Monlutenca 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.

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

Tabel 2: Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
-----------------------------	-----------	------	------	-------------

Neoplasma's, 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 lymfestelselaandoeningen	Anemie Trombocytopenie Leukopenie Lymfopenie	Neutropenie		Pancytopenie
Endocriene aandoeningen				Carcinoïdcrisis
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Tumorlysis-syndroom
Maagdarmslaandoeningen	Nausea Braken			Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De aanwezigheid van vrij lutetium (^{177}Lu)-chloride in het lichaam na onbedoelde toediening van Monlutenca zal leiden tot een toename van beenmergtoxiciteit en beschadiging van hemopoëtische stamcellen. In geval van onbedoelde toediening van Monlutenca moet de radiotoxiciteit voor de patiënt dan ook worden verlaagd door onmiddellijke (d.w.z. binnen 1 uur) toediening van preparaten

die chelators zoals Ca-DTPA of Ca-EDTA bevatten, teneinde de eliminatie van het radionuclide uit het lichaam te vergroten.

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

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

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

Er dient één gram van het chelerende middel te 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 1 uur na de blootstelling het grootst, als het 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 mogelijk worden verminderd door na de behandeling chelerende middelen toe te dienen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 Monlutenca, 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) vervalt door emissie van β -deeltjes met een matige maximale energie (0,498 MeV) met een maximale weefselpenetratie van ongeveer 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) emitteert ook laagenergetische γ -straling 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 Monlutenca 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 Monlutenca, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel.

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

Op basis van preklinische studies lijkt Lu-177 snel uit het bloed te worden geklaard en door de nieren te worden uitgescheiden, en de gastro-intestinale absorptie is laag. In de meeste preklinische onderzoeken wordt de via parenterale weg toegediende radioactiviteit grotendeels geabsorbeerd door botweefsel en blijft daar lange tijd, met een halfwaardetijd van enkele maanden tot jaren. Distributie naar lever en milt kan ook aanzienlijk zijn, maar is meestal minder dan naar het bot. Dit farmacokinetische patroon is echter niet van toepassing op Lu-177 wanneer het op stabiele wijze wordt gechelateerd, waarbij de farmacokinetiek wordt bepaald door de drager en gewoonlijk wordt uitgescheiden door de nieren en botten en de betrokkenheid van het reticulo-endotheel minimaal is. Vanwege de slechte oplosbaarheid bij fysiologische pH vormt Lu-177 colloïdale of hydroxidecomplexen, die de klaring kunnen verstoren.

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 Monlutenca, hangen af van de aard van het radioactief te labelen geneesmiddel.

Onderzoeken met enkelvoudige doses met niet-radioactief lutetiumchloride bij dieren hebben LD50-waarden aangetoond in het bereik van 12,5 mg/kg bij intraveneuze toediening aan katten tot 4,4 g/kg bij orale toediening aan ratten. Een hoge dosis van 10 GBq lutetium (^{177}Lu)-chloride bevat 2,4 µg lutetium. Daarom kan lutetiummetaaliontoxiciteit van met Monlutenca gelabelde geneesmiddelen worden uitgesloten. ^{177}Lu Lutetium verhoogde dosisafhankelijk de frequentie van osteosarcomen bij muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur, verdund

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 verontreinigingen met spoormetalen.

Het is van belang alle glaswerk, injectienaalden, enz. die voor de bereiding van het radioactief gelabelde geneesmiddel worden gebruikt, grondig te reinigen om deze vrij te maken van dergelijke verontreinigingen met spoormetalen. Om verontreinigingen door spoormetalen zoveel mogelijk te beperken, dienen uitsluitend spuitnaalden met bewezen resistentie voor verdund zuur te worden gebruikt (bijv. niet-metalen spuitnaalden).

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

6.3 Houdbaarheid

Maximaal 15 dagen vanaf de productiedatum.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in het originele loden schild.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om onnodige blootstelling aan straling te voorkomen.

Radioactieve geneesmiddelen dienen te worden bewaard in overeenstemming met de nationale voorschriften voor radioactieve stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en andere instructies>

Primaire verpakking:

- Kleurloze glazen injectieflacon van 3 ml en 10 ml, afgesloten met een broombutylstop en aluminium verzegeling.
- Kleurloze glazen injectieflacon van 3 ml, 10 ml, 20 ml, afgesloten met een met fluorpolymeer gecoate broombutylstop en aluminium verzegeling

Het volume dat in de injectieflacons wordt gevuld, kan variëren tussen respectievelijk 0,025-3 ml, 0,025-5 ml en 0,025-15 ml.

Secundaire verpakking: Loodschild

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Monlutenca 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 middelen 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 radiologische veiligheid als de farmaceutische kwaliteit. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Voor instructies voor de bereiding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12. Deze container mag niet worden gebruikt als deze op enig moment tijdens de bereiding van dit geneesmiddel beschadigd raakt.

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

Het dosistempo aan het oppervlak en de geaccumuleerde dosis hangen af van veel factoren. Metingen op de locatie en tijdens het werk zijn van essentieel belang en dienen plaats te vinden om de totale stralingsdosis die het personeel oploopt nauwkeuriger en instructief te bepalen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt geadviseerd om de tijd te beperken waarin ze in nauw contact zijn met patiënten die met lutetium (^{177}Lu) gelabelde radioactieve geneesmiddelen 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 zeerste 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/injectiespuit) en met de patiënt. Er gelden geen speciale adviezen 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. Er dienen beschermende voorzorgsmaatregelen tegen straling te worden getroffen conform de nationale voorschriften.

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

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

Curium Romania SRL
Pantelimon, Str. Gradinarilor, nr.1
Ilfov
Roemenië

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

BE660909

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 09/2025

11. DOSIMETRIE

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

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

Met behulp van onderstaande dosimetrietabellen kan de bijdrage van niet-geconjugeerd 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 Monlutenca.

Dosisberekeningen (geabsorbeerde genormaliseerde doses voor doelorganen [mGy/MBq] en effectieve genormaliseerde doses [mSv/MBq]) werden uitgevoerd met de IDAC Dose 2.1 - dosiscalculator met behulp van de gemiddelde $\bar{A}$ -waarde (gemiddelde tussen de $\bar{A}$ -waarden verkregen uit elk meegenomen dierenonderzoek) voor elk bronorgaan. Orgaandoses worden hieronder vermeld voor een model voor volwassen mannen en vrouwen, evenals voor modellen voor 15-jarige, 12-jarige, 10-jarige, 5-jarige, 1-jarige en pasgeboren jongens en meisjes, in overeenstemming met ICRP 89 (International Commission on Radiological Protection).

Uit de resultaten blijkt dat de lever, nieren, longen en hartwand bij kinderen de belangrijkste doelorganen zijn voor de biologische verdeling van lutetium (^{177}Lu)-chloride.

Tabel 3: Geschatte door het orgaan geabsorbeerde genormaliseerde doses [mGy/MBq] en genormaliseerde effectieve doses (mSv/MBq) van $^{177}\text{LuCl}_3$ in modellen voor mannen/jongens zoals berekend met de IDAC Dose 2.1-dosiscalculator *

Doelorgaan	Volwassenen (mGy/MBq)	15-jarige (mGy/MBq)	12-jarige (mGy/MBq)	10-jarige (mGy/MBq)	5-jarige (mGy/MBq)	1-jarige (mGy/MBq)	Pasgeborene (mGy/MBq)
Vetweefsel	0.123	0.00608	0.00632	0.00583	0.00675	0.00840	0.00817
Bijnieren	0.191	0.0634	0.0691	0.0628	0.0773	0.0976	0.0949
Alveolair-interstitieel weefsel	0.508	0.442	0.490	0.400	0.340	0.525	0.464
Hersenen	0.0518	0.0869	0.106	0.0650	0.167	0.241	0.264
Borsten	0.0119	0.0126	0.0127	0.0119	0.0134	0.0164	0.0160
Bronchiën (gebonden)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronchiën (afgezonderd)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronchiolen	0.0502	0.442	0.490	0.400	0.540	0.525	0.464
Colon muur	0.0184	0.0117	0.0121	0.0112	0.0136	0.0171	0.0163
Endosternum (oppervlak)	0.00615	0.00486	0.00506	0.00455	0.00557	0.00707	0.00696
ET-regio	0.00607	0.00220	0.00248	0.00189	0.00319	0.00435	0.00462
ET1 basale cellen	0.00468	0.000238	0.00109	0.000852	0.00139	0.00189	0.00198
ET2 basale cellen	0.00607	0.00220	0.00248	0.00190	0.00319	0.00435	0.00462
Ooglens	0.00317	0.000915	0.00107	0.000743	0.00150	0.00211	0.00228
Galblaas wand	0.102	0.118	0.117	0.108	0.134	0.170	0.159
Hart muur	0.0243	3.21	3.17	3.18	3.29	3.49	3.90
Nieren	1.37	1.33	1.61	1.43	1.80	2.27	2.33
Linker colonwand	0.0166	0.0102	0.0107	0.00994	0.0118	0.0147	0.0141
Lever	1.05	1.25	1.24	1.15	1.42	1.82	1.68
Longen	0.354	0.315	0.348	0.286	0.245	0.374	0.332
Lymfatische knopen	0.0178	0.0233	0.0236	0.0225	0.0244	0.0287	0.0293
Lymfeklieren (ET-regio)	0.00569	0.00254	0.00263	0.00236	0.00272	0.00344	0.00346
Lymfeklieren (Th-regio)	0.0193	0.0439	0.0444	0.0426	0.0437	0.0503	0.0528
Spier	0.00566	0.00372	0.00386	0.00354	0.00410	0.00515	0.00497
Slokdarm	0.0217	0.0458	0.0489	0.0443	0.0475	0.0548	0.0568
Mondslimvlies	0.00296	0.00148	0.00161	0.00130	0.00194	0.00259	0.00270
Eierstokken	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Alvleesklier	0.160	0.0385	0.393	0.0363	0.0441	0.0556	0.0528
Hypofyse	0.00743	0.00670	0.00814	0.00507	0.0126	0.0181	0.0198
Prostaat	0.00609	0.000281	0.000296	0.000271	0.000331	0.000419	0.000402
Recto-sigmoïde colonwand	0.00964	0.000649	0.000690	0.000631	0.000770	0.000971	0.000938
Rood beenmerg	0.0122	0.0106	0.0110	0.0101	0.0117	0.0146	0.0142
Rechter dikke darmwand	0.0245	0.0197	0.0193	0.0177	0.0218	0.0277	0.0262
Speekselklieren	0.00331	0.00147	0.00159	0.00131	0.00187	0.00249	0.00259
Huid	0.00761	0.00236	0.00243	0.00223	0.00263	0.00331	0.00320
Dunne darmwand	0.0173	0.00916	0.00966	0.00887	0.0108	0.0135	0.0130
Milt	0.402	0.407	0.367	0.385	0.467	0.539	0.330

Maag muur	0.0289	0.0358	0.0360	0.0340	0.0362	0.0475	0.0464
Testikels	0.00507	0.000045 1	0.000047 6	0.000043 5	0.000053 1	0.000067 1	0.0000645
Thymus	0.0116	0.0200	0.0204	0.0192	0.0197	0.0234	0.0240
Schildklier	0.00953	0.00695	0.00715	0.00660	0.00687	0.00846	0.00844
Tong	0.00273	0.00158	0.00170	0.00140	0.00202	0.00268	0.00278
Amandelen	0.00466	0.00185	0.00216	0.00149	0.00306	0.00430	0.00465
Urineleiders	0.0177	0.00961	0.0105	0.00954	0.0117	0.0148	0.0145
Urineblaaswand	0.00711	0.000574	0.000606	0.000555	0.000678	0.000856	0.000824
Baarmoeder/ Baarmoederhals	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Effectieve dose ICRP 60 (mSv/MBq)	0.141	0.192	0.194	0.182	0.195	0.238	0.263
Effectieve dose ICRP 103 (mSv/MBq)	0.131	0.168	0.175	0.159	0.175	0.223	0.214

* Voor de berekening van de dosimetriegegevens verwijzen wij naar Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Kölby L, Schmitt J, Forssell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of ^{177}Lu -labeled [DOTA0,Tyr3]octreotate in male nude mice with human small cell lung cancer. Cancer Biother Radiopharm. Aug 2003; 18(4):593-599.

Tabel 4: Geschatte door het orgaan geabsorbeerde genormaliseerde doses [mGy/MBq] en genormaliseerde effectieve doses (mSv/MBq) van $^{177}\text{LuCl}_3$ in modellen voor vrouwen/meisjes zoals berekend met de IDAC Dose 2.1-dosiscalculator *

Doelorgaan	Volwassenen (mGy/MBq)	15-jarige (mGy/ MBq)	12-jarige (mGy/ MBq)	10-jarige (mGy/ MBq)	5-jarige (mGy/ MBq)	1-jarige (mGy/ MBq)	Pasgeborene (mGy/MBq)
Vetweefsel	0.100	0.00460	0.00477	0.000439	0.00509	0.00637	0.00616
Bijnieren	0.219	0.0803	0.0843	0.0771	0.0948	0.120	0.115
Alveolair- interstitieel weefsel	0.604	0.563	0.624	0.510	0.434	0.669	0.591
Hersenen	0.0580	0.0976	0.120	0.0730	0.0187	0.270	0.296
Borsten	0.00956	0.0158	0.0160	0.0151	0.0164	0.0198	0.0197
Bronchiën (gebonden)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronchiën (afgezonderd)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronchiolen	0.633	0.563	0.642	0.510	0.434	0.669	0.591
Colon muur	0.0128	0.00572	0.00615	0.00560	0.00691	0.00876	0.00848
Endosternum (oppervlak)	0.00819	0.00696	0.00723	0.00652	0.00785	0.00996	0.00977
ET-regio	0.00665	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
ET1 basale cellen	0.00820	0.00149	0.00162	0.00131	0.00199	0.00265	0.00278
ET2 basale cellen	0.00664	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
Ooglens	0.00268	0.00151	0.00168	0.00129	0.00219	0.00297	0.00316
Galblaas wand	0.125	0.145	0.146	0.134	0.166	0.212	0.00198
Hart muur	0.0311	4.24	4.19	4.21	4.35	4.62	5.16
Nieren	1.62	1.57	1.91	1.69	2.13	2.69	2.75
Linker colonwand	0.0108	0.00373	0.00400	0.00366	0.00448	0.00564	0.00546
Lever	1.36	1.63	1.61	1.49	1.85	2.36	2.18
Longen	0.443	0.408	0.00449	0.371	0.319	0.483	0.432
Lymfatische knopen	0.0215	0.0252	0.0260	0.0244	0.0269	0.0322	0.0326
Lymfeklieren (ET-regio)	0.00505	0.00288	0.00302	0.00267	0.00315	0.00402	0.00409

Lymfeklieren (Th-regio)	0.0225	0.0505	0.0514	0.00487	0.0493	0.0579	0.0600
Spier	0.00710	0.00499	0.00518	0.00475	0.00550	0.00691	0.00667
Slokdarm	0.0240	0.0604	0.0604	0.0584	0.00623	0.0715	0.0744
Mondslimvlies	0.00390	0.00230	0.00245	0.00209	0.00276	0.00359	0.00371
Eierstokken	0.00863	0.000564	0.000602	0.000549	0.000674	0.000853	0.000822
Alvleesklier	0.187	0.0408	0.0427	0.0392	0.0481	0.0609	0.0583
Hypofyse	0.00658	0.00733	0.00885	0.00561	0.0135	0.0193	0.0212
Prostaat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Recto-sigmoïde colonwand	0.00919	0.000627	0.000669	0.000611	0.000749	0.000947	0.000914
Rood beenmerg	0.0164	0.0154	0.0159	0.0146	0.0168	0.0211	0.0204
Rechter dikke darmwand	0.0165	0.0103	0.0110	0.0100	0.0124	0.0158	0.0153
Speekselklieren	0.00402	0.00213	0.00230	0.00190	0.00269	0.00357	0.00372
Huid	0.00890	0.00307	0.00315	0.00289	0.00339	0.00425	0.00411
Dunne darmwand	0.0193	0.0125	0.0132	0.0112	0.0149	0.0188	0.0181
Milt	0.490	0.496	0.448	0.470	0.570	0.659	0.405
Maag muur	0.0390	0.0444	0.0449	0.0420	0.0499	0.618	0.0585
Testikels	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus	0.0140	0.0297	0.0302	0.0286	0.0292	0.0343	0.0355
Schildklier	0.00900	0.00744	0.00757	0.00705	0.00735	0.00910	0.00909
Tong	0.00346	0.00239	0.00254	0.00216	0.00287	0.00373	0.00386
Amandelen	0.00488	0.00209	0.00229	0.00182	0.00279	0.00375	0.00393
Urineleiders	0.0204	0.0147	0.0162	0.0146	0.0181	0.0229	0.0225
Urineblaaswand	0.00510	0.000549	0.000584	0.000534	0.000654	0.000527	0.000797
Baarmoeder/Baarmoederhals	0.00499	0.000554	0.000591	0.000539	0.000662	0.000837	0.000807
Effectieve dose ICRP 60** (mSv/MBq)	0.175	0.250	0.253	0.237	0.254	0.310	0.308

* Voor de berekening van de dosimetriegegevens verwijzen wij naar Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Kölby L, Schmitt J, Forsell-Aronsson E. Biodistribution and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-labeled [DOTA0,Tyr3]octreotate in male nude mice with human small cell lung cancer. Cancer Biother Radiopharm. Aug 2003; 18(4):593-599.

**IDAC Dose 2.1 berekent alleen de effectieve dosis volgens de ICRP 103-publicatie voor mannelijke fantomen

De effectieve dosis voor een volwassen man van 70 kg als gevolg van een onbedoelde intraveneuze injectie van 1 GBq zou 131 mSv zijn.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Vóór gebruik dienen verpakking en radioactiviteit te worden gecontroleerd. De activiteit kan met een ionisatiekamer worden gemeten.

Lutetium (¹⁷⁷Lu) is een bèta(-)/gammastraler. De meting van de activiteit met een ionisatiekamer is erg gevoelig voor geometrische factoren en dient bijgevolg uitsluitend te worden uitgevoerd onder deugdelijk gevalideerde geometrische voorwaarden.

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 moet via de stop uit de injectieflacon worden opgetrokken met een spuit voor een eenmalige dosis die is voorzien van geschikte beschermende afscherming en met een steriele wegwerpnald of met behulp van een goedgekeurd geautomatiseerd applicatiesysteem.

Het geneesmiddel mag niet worden gebruikt als de integriteit van de injectieflacon is geschonden.

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

Er moet worden zorggedragen voor adequate kwaliteitscontrole van de radiochemische zuiverheid van gebruiksklare radioactieve geneesmiddelen bereikt na radioactief labelen met Monlutenca. 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.

De optimale etiketterings-pH moet tussen 5 en 6 liggen. Aanpassing van de pH voor etikettering moet worden overwogen.