

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Monlunca 40 GBq/ml di precursore radiofarmaceutico, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

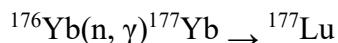
1 ml di soluzione contiene 40 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro alla data e ora di riferimento (Activity Reference Time, ART), corrispondenti a 10 microgrammi di lutezio (^{177}Lu). L'attività specifica minima è di 3000 GBq/mg di lutezio (^{177}Lu) all'ART.

Ogni flaconcino da 3 ml contiene un'attività compresa tra 1 e 120 GBq, corrispondente a 0,25-30 microgrammi di lutezio (^{177}Lu), all'ART. Il volume è 0,025 -3 ml.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene un'attività compresa tra 1 e 200 GBq, corrispondente a 0,25-50 microgrammi di lutezio (^{177}Lu), all'ART. Il volume è di 0,025-5 ml.

Ogni flaconcino da 20 ml contiene un'attività compresa tra 1 e 600 GBq, corrispondente a 0,25-150 microgrammi di lutezio (^{177}Lu), all'ART. Il volume è di 0,025-15 ml.

Il lutezio (^{177}Lu) cloruro senza aggiunta di carrier viene prodotto mediante irradiazione di itterbio (^{176}Yb) altamente arricchito (> 99%) in sorgenti di neutroni con un flusso di neutroni termici compreso tra 10^{13} e $10^{16} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$. Nel corso dell'irradiazione si sviluppa la seguente reazione nucleare:



L'itterbio prodotto (^{177}Yb) con un'emivita di 1,9 ore decade in lutezio (^{177}Lu). In un processo cromatografico, il lutezio (^{177}Lu) accumulato è separato chimicamente dal materiale bersaglio di origine.

Il lutezio (^{177}Lu) emette sia particelle beta a energia media sia fotoni gamma in grado di dare un'immagine e ha un'emivita di 6,6 giorni. Le principali emissioni di radiazioni di lutezio (^{177}Lu) sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Principali dati di emissione di radiazioni di lutezio (^{177}Lu)

Radiazioni	Energia (keV)*	Quantità (%)
Beta (β^-)	47,66	11,61
Beta (β^-)	111,69	9,0

Beta (β^-)	149,35	79,4
Gamma	112,9498	6,17
Gamma	208,3662	10,36

* Per le particelle beta sono elencate le energie medie

Il lutezio (^{177}Lu) decade mediante emissione di radiazione beta in afnio stabile (^{177}Hf).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Precursore radiofarmaceutico, soluzione

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Monlunca è un precursore radiofarmaceutico non destinato all'uso diretto nei pazienti. Deve essere utilizzato solo per la radiomarcatura di molecole carrier specificamente sviluppate e autorizzate per la radiomarcatura con lutezio (^{177}Lu) cloruro.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Monlunca deve essere utilizzato soltanto da specialisti esperti in radiomarcatura *in vitro*.

Posologia

La quantità di Monlunca necessaria per la radiomarcatura e la quantità di medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) che viene successivamente somministrato dipenderanno dal medicinale da radiomarcare e dalla sua destinazione d'uso. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo dello specifico medicinale da radiomarcare.

Popolazione pediatrica

Per maggiori informazioni sull'uso pediatrico di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo del medicinale da radiomarcare.

Modo di somministrazione

Monlunca è destinato alla radiomarcatura *in vitro* di medicinali che vengono successivamente somministrati mediante la via di somministrazione approvata.

Monlunca non deve essere somministrato direttamente al paziente.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 12.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Gravidanza accertata o sospetta o quando la gravidanza non è stata del tutto esclusa (vedere paragrafo 4.6).

Per informazioni sulle controindicazioni a particolari medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante radiomarcatura con Monlunca consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo del medicinale da radiomarcare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Giustificazione del rapporto beneficio/rischio individuale

Per ciascun paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata in base al possibile beneficio. L'attività somministrata deve in ogni caso essere tale da garantire la dose di radiazione più bassa ragionevolmente possibile per ottenere l'effetto terapeutico richiesto.

Monlunca non deve essere somministrato direttamente al paziente, ma deve essere utilizzato per la radiomarcatura di molecole carrier, come anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri substrati.

Compromissione renale e disturbi ematologici

In questi pazienti si richiede un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, data la possibilità di una maggiore esposizione alle radiazioni. Si raccomanda di eseguire valutazioni individuali per quanto concerne la dosimetria delle radiazioni di organi specifici che potrebbero non essere gli organi bersaglio della terapia.

Sindrome mielodisplastica / leucemia mieloide acuta

Sindrome mielodisplastica (SMD) e leucemia mieloide acuta (LMA) sono state osservate dopo il trattamento con la terapia con radionuclidi peptidici del recettore del lutezio (^{177}Lu) per i tumori neuroendocrini (vedere paragrafo 4.8). Si deve tenerne conto quando si valuta il rapporto beneficio/rischio, specialmente nei pazienti con possibili fattori di rischio come la pregressa esposizione ad agenti chemioterapici (ad esempio, agenti alchilanti).

Mielosoppressione

Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfopenia e, meno comunemente, neutropenia possono verificarsi durante la terapia con radioligando con lutezio (^{177}Lu). La maggior parte degli eventi sono lievi e transitori, ma in alcuni casi i pazienti hanno necessitato di trasfusioni di sangue e piastrine. In alcuni pazienti può essere interessata più di una linea cellulare ed è stata descritta pancitopenia che ha richiesto l'interruzione del trattamento. Deve essere effettuato un emocromo al basale e il paziente deve essere monitorato regolarmente durante il trattamento, conformemente alle linee guida cliniche.

Irradiazione renale

Gli analoghi della somatostatina radiomarcati vengono escreti dal rene. È stata riportata nefropatia da radiazioni in seguito a terapia con radionuclidi del recettore del peptide per tumori neuroendocrini utilizzando altri radioisotopi. La funzionalità renale, compresa la velocità di filtrazione glomerulare (GFR), deve essere valutata al basale e durante il trattamento e deve essere valutata la protezione renale, conformemente alle linee guida cliniche del medicinale radiomarcato.

Epatotossicità

Casi di epatotossicità sono stati riportati nella fase post-marketing e in letteratura in pazienti con metastasi epatiche sottoposti a trattamento di tumori neuroendocrini con terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu). La funzionalità epatica deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento. Nei pazienti compromessi può essere necessaria una riduzione della dose.

Sindromi da rilascio ormonale

Sono stati segnalati casi di crisi carcinoide e altre sindromi associate al rilascio di ormoni da tumori neuroendocrini funzionali in seguito alla terapia con radionuclidi del recettore del peptide con lutezio (^{177}Lu), che possono essere correlati all'irradiazione delle cellule tumorali. I sintomi riportati includono rossore e diarrea associati a ipotensione. In alcuni casi si deve prendere in considerazione l'osservazione dei pazienti mediante ricovero con pernottamento (ad esempio, pazienti con scarso controllo farmacologico dei sintomi). In caso di crisi ormonali, i trattamenti possono includere analoghi della somatostatina ad alte dosi per via endovenosa, liquidi per via endovenosa, corticosteroidi e correzione dei disturbi elettrolitici in pazienti con diarrea e/o vomito.

Sindrome da lisi tumorale

Sindrome da lisi tumorale è stata riportata in seguito a terapia con radioligando a base di lutezio (^{177}Lu). I pazienti con anamnesi di insufficienza renale e un elevato carico tumorale possono essere maggiormente a rischio e devono essere trattati con maggiore cautela. La funzionalità renale e l'equilibrio elettrolitico devono essere valutati al basale e durante il trattamento.

Stravaso

Nella fase post-marketing, sono stati segnalati casi di stravasamento di ligandi marcati con lutezio (^{177}Lu). In caso di stravasamento, l'infusione del medicinale deve essere immediatamente interrotta e il medico di medicina nucleare deve essere immediatamente informato. La gestione deve essere conforme ai protocolli locali.

Radioprotezione

L'approssimazione di sorgente puntiforme mostra che l'intensità di dose media sperimentata 20 ore dopo la somministrazione di una dose di 7,3 GBq di un radiofarmaco marcato con Monlunca (radioattività residua 1,5 GBq) da una persona a 1 metro di distanza dal centro del corpo del paziente con un raggio addominale di 15 cm, è di 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Raddoppiando la distanza dal paziente a 2 metri si riduce l'intensità di dose di un fattore 4, passando a 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. La stessa dose in un paziente con un raggio addominale di 25 cm produce un'intensità di dose a 1 metro di 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. La soglia generalmente accettata per la dimissione del paziente trattato dall'ospedale è di 20 $\mu\text{Sv/h}$. Nella maggior parte dei paesi, il limite di dose per il personale ospedaliero è lo stesso del livello fissato per il pubblico a 1 mSv/anno. Se si prendesse come valore medio un'intensità di dose pari a 3,5 $\mu\text{Sv/h}$, ciò consentirebbe al personale ospedaliero di lavorare circa 300 ore/anno nelle immediate vicinanze di pazienti trattati con radiofarmaci marcati con Monlunca senza indossare protezioni dalle radiazioni. Naturalmente, il personale medico-nucleare deve indossare indumenti protettivi standard contro le radiazioni.

Tutte le altre persone nelle immediate vicinanze del paziente trattato devono essere informate in merito alla possibilità di ridurre la loro esposizione alle radiazioni emesse dal paziente.

Avvertenze speciali

Per informazioni relative alle avvertenze speciali e alle precauzioni d'impiego di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo del medicinale da radiomarcare.

Ulteriori precauzioni per parenti, assistenti e personale ospedaliero sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati condotti studi sull'interazione di lutezio (^{177}Lu) cloruro con altri medicinali.

Per informazioni relative alle interazioni associate all'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo del medicinale da radiomarcare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Quando si intende somministrare medicinali radioattivi a donne in età fertile, è importante stabilire se la donna è in stato di gravidanza. Qualsiasi donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbi riguardo a una possibile gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo è molto irregolare, ecc.) devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non comportino l'uso di radiazioni ionizzanti (se disponibili). Prima di utilizzare medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu), si deve escludere lo stato di gravidanza mediante un test adeguato/validato.

Gravidanza

L'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) è controindicato durante una gravidanza accertata o sospetta oppure quando la gravidanza non è stata esclusa, per il rischio di radiazioni ionizzanti al feto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Prima di somministrare radiofarmaci a una donna che sta allattando con latte materno, si deve valutare la possibilità di posticipare la somministrazione del radionuclide fino al termine dell'allattamento e verificare che sia stato scelto il radiofarmaco più appropriato tenendo conto della secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è ritenuta necessaria, l'allattamento deve essere interrotto e il latte estratto deve essere eliminato.

Fertilità

Gli effetti di lutezio (^{177}Lu) cloruro sulla fertilità maschile e femminile non sono stati studiati negli animali. Sono stati dimostrati bassi livelli di esposizione a livello degli organi sessuali maschili e femminili. Non può essere escluso che prodotti medicinali marcati con ^{177}Lu possano portare a tossicità riproduttiva, inclusi danni alla spermatogenesi nei testicoli o danni genetici nei testicoli o nelle ovaie.

Maggiori informazioni relative all'uso di medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) per quanto concerne la fertilità sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo del medicinale da radiomarcare.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo il trattamento con medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) sono specificati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo del medicinale da radiomarcare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse a seguito della somministrazione di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) preparato mediante radiomarcatura con Monlunca dipenderanno dallo specifico medicinale utilizzato. Le informazioni sono fornite nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio illustrativo del medicinale da radiomarcare.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione del cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. La dose di radiazioni risultante da un'esposizione a fini terapeutici può comportare un aumento dell'incidenza di tumori e mutazioni. In tutti i casi, è necessario garantire che i rischi della radiazione siano inferiori a quelli della malattia stessa.

Le reazioni avverse sono suddivise in gruppi secondo le frequenze della convenzione MedDRA: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rare ($< 1/10.000$), non note (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Non note
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (compresi cisti e polipi)		Citopenia refrattaria con displasia multilineare (sindrome mielodisplastica) (vedere paragrafo 4.4)	Leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi del sangue e del sistema linfatico	Anemia Trombo- citopenia Leucopenia Linfocitopenia	Neutropenia		Pancitopenia
Disturbi endocrini				Crisi carcinoidale
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Sindrome da lisi tumorale
Disturbi gastrointestinali	Nausea Vomito			Bocca secca
Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia			

Descrizione degli eventi avversi selezionati.

Bocca secca, descritta come transitoria, è stata riportata tra i pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione trattati con radioligandi marcati con lutezio (^{177}Lu) ad azione mirata sul PSMA.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: alopecia, descritta come lieve e temporanea, è stata osservata tra i pazienti sottoposti a terapia recettoriale con peptide marcato con il radionuclide lutezio (^{177}Lu), per tumori neuroendocrini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Gli operatori sanitari devono segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

La presenza di lutezio (^{177}Lu) cloruro libero nell'organismo dopo una somministrazione accidentale di Monlunca, comporta un aumento della tossicità a carico del midollo osseo e danni alle cellule staminali ematopoietiche. Pertanto, in caso di somministrazione accidentale di Monlunca la radiotossicità nel paziente deve essere ridotta con l'immediata (entro 1 ora) somministrazione di preparati contenenti chelanti come Ca-DTPA o Ca-EDTA, al fine di aumentare l'espulsione del radionuclide dall'organismo.

I seguenti preparati devono essere disponibili nelle strutture mediche che utilizzano Monlunca per la marcatura delle molecole carrier a fini terapeutici:

- Ca-DTPA (calcio trisodio dietilen-triamin-pentacetato) oppure
- Ca-EDTA (calcio disodio etilen-diamin-tetracetato)

Questi agenti chelanti contribuiscono all'eliminazione della radiotossicità del lutezio (^{177}Lu) mediante uno scambio tra lo ione calcio nel complesso e lo ione lutezio (^{177}Lu).

Grazie alla capacità dei legandi chelanti (DTPA, EDTA) di formare complessi idrosolubili, i complessi e il lutezio (^{177}Lu) legato vengono rapidamente eliminati dai reni.

Un grammo degli agenti chelanti deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta per in 3-4 minuti o mediante infusione (1 g in 100 – 250 ml di glucosio o di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml - 0,9%).

L'efficacia chelante è massima immediatamente dopo o entro un'ora dall'esposizione, quando il radionuclide è in circolo o è disponibile nei fluidi tissutali e nel plasma. Tuttavia, un intervallo post-

esposizione superiore a un'ora non preclude la somministrazione e l'efficacia dell'agente chelante con ridotta efficienza. La somministrazione endovenosa non deve essere protratta oltre le 2 ore.

In ogni caso, i parametri ematici del paziente devono essere monitorati e, nel caso vi sia evidenza di radiotossicità, devono essere immediatamente adottate misure adeguate.

La tossicità del lutezio (^{177}Lu) libero dovuta al rilascio *in-vivo* da biomolecole marcate nell'organismo durante la terapia può essere ridotta dalla successiva somministrazione di agenti chelanti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri radiofarmaceutici terapeutici, codice ATC: V10X

Le proprietà farmacodinamiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante radiomarcatura con Monlunca, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da radiomarcare. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio Illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

Il lutezio (^{177}Lu) emette particelle β di energia massima moderata (0,498 MeV) con una penetrazione tissutale massima di circa 2 mm. Il lutezio (^{177}Lu) emette anche raggi γ a bassa energia che consentono studi scintigrafici, di biodistribuzione e di dosimetria con gli stessi medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ^{177}Lu in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica sulla base del fatto che lo specifico medicinale non presenta un beneficio terapeutico significativo rispetto ai trattamenti esistenti per i pazienti pediatrici. L'esonero, tuttavia, non si estende agli usi terapeutici del medicinale quando è collegato ad una molecola carrier (per informazioni sull'uso pediatrico vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante radiomarcatura con Monlunca, prima della somministrazione, dipendono dalla natura del medicinale da radiomarcare.

Distribuzione in seguito a somministrazione accidentale di lutezio (^{177}Lu) cloruro

Sulla base di studi preclinici, Lu-177 sembra essere rapidamente eliminato dal sangue ed escreto dai reni e il suo assorbimento gastrointestinale è basso. Nella maggior parte degli studi preclinici, la radioattività somministrata per via parenterale è in gran parte assorbita dal tessuto osseo e vi rimane a lungo, con emivita di diversi mesi o anni. Anche la distribuzione al fegato e alla milza può essere considerevole, ma di solito è inferiore alla distribuzione alle ossa. Questo modello farmacocinetico, tuttavia, non si applica a Lu-177 quando è chelato in modo stabile, caso in cui la farmacocinetica è determinata dal carrier e di solito viene escreto dai reni con un minimo coinvolgimento osseo e reticoloendoteliale.

A causa della sua scarsa solubilità a pH fisiologico, Lu-177 forma complessi colloidali o di idrossido che possono interferire con la clearance.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le proprietà tossicologiche dei medicinali marcati con lutezio (^{177}Lu) preparati mediante radiomarcatura con Monlunca prima della somministrazione dipendono dalla natura del medicinale da radiomarcare.

Studi a dose singola con cloruro di lutezio non radioattivo negli animali hanno mostrato valori di LD50 nell'intervallo compreso tra 12,5 mg/kg quando somministrato per via endovenosa ai gatti e 4,4 g/kg quando somministrato per via orale a ratti. Una dose elevata di 10 GBq di lutezio (^{177}Lu) cloruro contiene 2,4 µg di lutezio. Pertanto, si può escludere la tossicità degli ioni metallici di lutezio nei medicinali marcati con Monlunca. Il lutezio 177 ha aumentato la frequenza degli osteosarcomi nei topi in modo dose-dipendente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido cloridrico, diluito

6.2 Incompatibilità

La radiomarcatura di medicinali, come ad esempio anticorpi monoclonali, peptidi, vitamine o altri substrati, con lutezio (^{177}Lu) cloruro è molto sensibile alla presenza di impurezze metalliche in tracce.

È importante che tutti gli strumenti in vetro, gli aghi da siringa, ecc., utilizzati per la preparazione del medicinale marcato, siano accuratamente puliti per assicurare l'assenza di impurezze metalliche. Devono essere utilizzati soltanto aghi da siringa (ad esempio non metallici) con provata resistenza all'acido diluito al fine di ridurre al minimo i livelli di impurezze.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dei medicinali da marcare.

6.3 Periodo di validità

Fino a 15 giorni dalla data di produzione.

Dal punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di prelievo dal flaconcino o qualsiasi inserimento nel flaconcino non escludano il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni prima dell'uso.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nello schermo protettivo di piombo originale.

Conservare nella confezione originale al fine evitare un'esposizione non necessaria alle radiazioni.

I radiofarmaci devono essere conservati in conformità alle normative nazionali sui materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione primaria:

- Flaconcino da 3 ml e 10 ml in vetro, incolore, chiuso con tappo in bromobutile e sigillo in alluminio.
- Flaconcino da 3 ml, 10 ml, 20 ml in vetro, incolore, chiuso con tappo in bromobutile rivestiti in fluoropolimero e sigillo in alluminio.

Il volume presente nelle fiale può variare rispettivamente nell'intervallo 0,025-3 ml, 0,025-5 ml e 0,025-15 ml.

Confezione secondaria: schermo protettivo di piombo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Monlunca non è destinato all'uso diretto nei pazienti.

Avvertenza generica

I prodotti radiofarmaceutici devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati soltanto da personale autorizzato in ambienti clinici designati. La loro ricezione, conservazione, uso, trasferimento e smaltimento sono soggetti alle norme e/o alle opportune autorizzazioni rilasciate dalle autorità competenti.

I prodotti radiofarmaceutici devono essere preparati secondo modalità che soddisfino sia i requisiti di sicurezza radiologica sia quelli di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate precauzioni per l'asepsi.

Per le istruzioni sulla preparazione estemporanea del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 12.

Il prodotto non deve essere utilizzato se, in qualunque momento durante la preparazione, l'integrità del contenitore è compromessa.

La somministrazione deve essere effettuata in modo da ridurre al minimo il rischio di contaminazione del medicinale e di irradiazione dell'operatore. Una schermatura adeguata è obbligatoria.

L'intensità di dose superficiale e la dose accumulata dipendono da molti fattori. Le misurazioni in sede e durante il lavoro sono fondamentali e devono essere eseguite per stabilire in modo più preciso e informativo la dose complessiva di radiazioni per il personale. Si consiglia agli operatori sanitari di limitare il tempo a stretto contatto con i pazienti ai quali sono stati iniettati radiofarmaci marcati con lutezio (^{177}Lu). Si raccomanda inoltre l'uso di sistemi di monitoraggio televisivi per tenere sotto osservazione i pazienti. Considerata l'emivita lunga del lutezio (^{177}Lu), si raccomanda in particolare di evitare la contaminazione interna. Per questo motivo è obbligatorio l'uso di guanti di protezione di alta qualità (lattice/nitrile) quando si è a diretto contatto con il radiofarmaco (flaconcino/siringa) e con il paziente. Non esistono indicazioni specifiche per ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni derivante da esposizioni ripetute, salvo la stretta osservanza delle raccomandazioni sopracitate.

La somministrazione di radiofarmaci comporta rischi per le altre persone dovuti a radiazioni esterne o contaminazione da fuoriuscita di urina, vomito, ecc. Devono essere pertanto adottate le misure previste dalla normativa nazionale vigente in materia di radioprotezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti normativi locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

050968015 "40 GBq/ml precursore di radionuclidi, soluzione" 1 flaconcino in vetro da 3 ml
050968027 "40 GBq/ml precursore di radionuclidi, soluzione" 1 flaconcino in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11. DOSIMETRIA

La dose di radiazione ricevuta dai diversi organi dopo la somministrazione endovenosa di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) dipende dalla specifica molecola marcata.

Le informazioni sulla dosimetria delle radiazioni di ciascun medicinale in seguito alla somministrazione della preparazione radiomarcata sono disponibili nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto/Foglio illustrativo dello specifico medicinale da marcare.

La tabella dosimetrica sottostante è riportata al fine di valutare il contributo di lutezio (^{177}Lu) non coniugato alla dose di radiazione in seguito alla somministrazione di un medicinale marcato con lutezio (^{177}Lu) o derivante da un'iniezione endovenosa accidentale di Monlunca.

I calcoli delle dosi (dosi assorbite normalizzate per gli organi target [mGy/MBq] e dosi effettive normalizzate [mSv/MBq]) sono stati effettuati mediante il calcolatore di dose IDAC Dose 2.1 usando il valore medio $\hat{A}$ (media dei valori $\hat{A}$ ottenuti da ciascun studio animale considerato) per ciascun organo sorgente. Le dosi per ciascun organo sono elencate sotto per modelli maschili e femminili di persone adulte, così come per modelli maschili e femminili di persone di 15 anni, 12 anni, 10 anni, 5 anni, 1 anno e per i neonati, in accordo all'ICRP 89 (Commissione Internazionale sulla Protezione Radiologica).

I risultati mostrano che fegato, i reni, polmoni e parete cardiaca nei bambini come principali organi target della biodistribuzione di lutezio (^{177}Lu) cloruro.

Tabella 3: Dosi assorbite stimate normalizzate per organo [mGy/MBq] e dosi effettive normalizzate [mSv/MBq] in modelli maschili come calcolato con calcolatore di dose IDAC Dose 2.1 per $^{177}\text{LuCl}_3$ *

Organo target	Adulti (mGy/ MBq)	15 anno (mGy/ MBq)	12 anno (mGy/ MBq)	10 anno (mGy/ MBq)	5 anno (mGy/ MBq)	1 anno (mGy/ MBq)	Neonato (mGy/ MBq)
Il tessuto adiposo	0.123	0.00608	0.00632	0.00583	0.00675	0.00840	0.00817
Surrenali	0.191	0.0634	0.0691	0.0628	0.0773	0.0976	0.0949
Tessuto alveolo-interstiziale	0.508	0.442	0.490	0.400	0.340	0.525	0.464
Cervello	0.0518	0.0869	0.106	0.0650	0.167	0.241	0.264
Seno	0.0119	0.0126	0.0127	0.0119	0.0134	0.0164	0.0160
Bronchi (legati)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronchi (sequestrati)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronchioli	0.0502	0.442	0.490	0.400	0.540	0.525	0.464
Parete del colon	0.0184	0.0117	0.0121	0.0112	0.0136	0.0171	0.0163
Endosterno (superficie)	0.00615	0.00486	0.00506	0.00455	0.00557	0.00707	0.00696
Regione ET	0.00607	0.00220	0.00248	0.00189	0.00319	0.00435	0.00462
Cellule basali ET1	0.00468	0.000238	0.00109	0.000852	0.00139	0.00189	0.00198
Cellule basali ET2	0.00607	0.00220	0.00248	0.00190	0.00319	0.00435	0.00462
Lente oculare	0.00317	0.000915	0.00107	0.000743	0.00150	0.00211	0.00228

Parete della cistifellea	0.102	0.118	0.117	0.108	0.134	0.170	0.159
Parete del cuore	0.0243	3.21	3.17	3.18	3.29	3.49	3.90
Reni	1.37	1.33	1.61	1.43	1.80	2.27	2.33
Parete del colon sinistro	0.0166	0.0102	0.0107	0.00994	0.0118	0.0147	0.0141
Fegato	1.05	1.25	1.24	1.15	1.42	1.82	1.68
Polmone	0.354	0.315	0.348	0.286	0.245	0.374	0.332
Nodi linfatici	0.0178	0.0233	0.0236	0.0225	0.0244	0.0287	0.0293
Nodi linfatici (regione ET)	0.00569	0.00254	0.00263	0.00236	0.00272	0.00344	0.00346
Nodi linfatici (regione Th)	0.0193	0.0439	0.0444	0.0426	0.0437	0.0503	0.0528
Muscolo	0.00566	0.00372	0.00386	0.00354	0.00410	0.00515	0.00497
Esofago	0.0217	0.0458	0.0489	0.0443	0.0475	0.0548	0.0568
Mucosa orale	0.00296	0.00148	0.00161	0.00130	0.00194	0.00259	0.00270
Ovaie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pancreas	0.160	0.0385	0.393	0.0363	0.0441	0.0556	0.0528
Ghiandola pituitaria	0.00743	0.00670	0.00814	0.00507	0.0126	0.0181	0.0198
Prostata	0.00609	0.000281	0.000296	0.000271	0.000331	0.000419	0.000402
Parete del colon retto-sigmoideo	0.00964	0.000649	0.000690	0.000631	0.000770	0.000971	0.000938
Midollo osseo rosso	0.0122	0.0106	0.0110	0.0101	0.0117	0.0146	0.0142
Parete del colon destro	0.0245	0.0197	0.0193	0.0177	0.0218	0.0277	0.0262
Ghiandole salivari	0.00331	0.00147	0.00159	0.00131	0.00187	0.00249	0.00259
Pelle	0.00761	0.00236	0.00243	0.00223	0.00263	0.00331	0.00320
Parete dell'intestino tenue	0.0173	0.00916	0.00966	0.00887	0.0108	0.0135	0.0130
Milza	0.402	0.407	0.367	0.385	0.467	0.539	0.330
Parete dello stomaco	0.0289	0.0358	0.0360	0.0340	0.0362	0.0475	0.0464
Testicoli	0.00507	0.0000451	0.0000476	0.0000435	0.0000531	0.0000671	0.0000645
Timo	0.0116	0.0200	0.0204	0.0192	0.0197	0.0234	0.0240
Tiroide	0.00953	0.00695	0.00715	0.00660	0.00687	0.00846	0.00844
Lingua	0.00273	0.00158	0.00170	0.00140	0.00202	0.00268	0.00278
Tonsille	0.00466	0.00185	0.00216	0.00149	0.00306	0.00430	0.00465
Ureteri	0.0177	0.00961	0.0105	0.00954	0.0117	0.0148	0.0145
Parete della vescica urinaria	0.00711	0.000574	0.000606	0.000555	0.000678	0.000856	0.000824
Utero/cervice	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dose efficace	0.141	0.192	0.194	0.182	0.195	0.238	0.263

ICRP 60 (mSv/MBq)							
Effective dose ICRP 103 (mSv/MBq)	0.131	0.168	0.175	0.159	0.175	0.223	0.214

*Per il calcolo dei dati dosimetrici, fare riferimento a 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.

Tabella 4: Dosi assorbite stimate normalizzate per organo [mGy/MBq] e dosi effettive normalizzate [mSv/MBq] in modelli femminili come calcolato con calcolatore di dose IDAC Dose 2.1 per ¹⁷⁷LuCl₃ *

Organo target	Adulti (mGy/MBq)	15 anno (mGy/MBq)	12 anno (mGy/MBq)	10 anno (mGy/MBq)	5 anno (mGy/MBq)	1 anno (mGy/MBq)	Neonato (mGy/MBq)
Il tessuto adiposo	0.100	0.00460	0.00477	0.000439	0.00509	0.00637	0.00616
Surrenali	0.219	0.0803	0.0843	0.0771	0.0948	0.120	0.115
Tessuto alveolo-interstiziale	0.604	0.563	0.624	0.510	0.434	0.669	0.591
Cervello	0.0580	0.0976	0.120	0.0730	0.0187	0.270	0.296
Seno	0.00956	0.0158	0.0160	0.0151	0.0164	0.0198	0.0197
Bronchi (legati)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronchi (sequestrati)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronchioli	0.633	0.563	0.642	0.510	0.434	0.669	0.591
Parete del colon	0.0128	0.00572	0.00615	0.00560	0.00691	0.00876	0.00848
Endosterno (superficie)	0.00819	0.00696	0.00723	0.00652	0.00785	0.00996	0.00977
Regione ET	0.00665	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
Cellule basali ET1	0.00820	0.00149	0.00162	0.00131	0.00199	0.00265	0.00278
Cellule basali ET2	0.00664	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
Lente oculare	0.00268	0.00151	0.00168	0.00129	0.00219	0.00297	0.00316
Parete della cistifellea	0.125	0.145	0.146	0.134	0.166	0.212	0.00198
Parete del cuore	0.0311	4.24	4.19	4.21	4.35	4.62	5.16
Reni	1.62	1.57	1.91	1.69	2.13	2.69	2.75
Parete del colon sinistro	0.0108	0.00373	0.00400	0.00366	0.00448	0.00564	0.00546
Fegato	1.36	1.63	1.61	1.49	1.85	2.36	2.18
Polmone	0.443	0.408	0.00449	0.371	0.319	0.483	0.432

Nodi linfatici	0.0215	0.0252	0.0260	0.0244	0.0269	0.0322	0.0326
Nodi linfatici (regione ET)	0.00505	0.00288	0.00302	0.00267	0.00315	0.00402	0.00409
Nodi linfatici (regione Th)	0.0225	0.0505	0.0514	0.00487	0.0493	0.0579	0.0600
Muscolo	0.00710	0.00499	0.00518	0.00475	0.00550	0.00691	0.00667
Esofago	0.0240	0.0604	0.0604	0.0584	0.00623	0.0715	0.0744
Mucosa orale	0.00390	0.00230	0.00245	0.00209	0.00276	0.00359	0.00371
Ovaie	0.00863	0.000564	0.000602	0.000549	0.000674	0.000853	0.000822
Pancreas	0.187	0.0408	0.0427	0.0392	0.0481	0.0609	0.0583
Ghiandola pituitaria	0.00658	0.00733	0.00885	0.00561	0.0135	0.0193	0.0212
Prostata	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Parete del colon retto-sigmoideo	0.00919	0.000627	0.000669	0.000611	0.000749	0.000947	0.000914
Midollo osseo rosso	0.0164	0.0154	0.0159	0.0146	0.0168	0.0211	0.0204
Parete del colon destro	0.0165	0.0103	0.0110	0.0100	0.0124	0.0158	0.0153
Ghiandole salivari	0.00402	0.00213	0.00230	0.00190	0.00269	0.00357	0.00372
Pelle	0.00890	0.00307	0.00315	0.00289	0.00339	0.00425	0.00411
Parete dell'intestino tenue	0.0193	0.0125	0.0132	0.0112	0.0149	0.0188	0.0181
Milza	0.490	0.496	0.448	0.470	0.570	0.659	0.405
Parete dello stomaco	0.0390	0.0444	0.0449	0.0420	0.0499	0.618	0.0585
Testicoli	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Timo	0.0140	0.0297	0.0302	0.0286	0.0292	0.0343	0.0355
Tiroide	0.00900	0.00744	0.00757	0.00705	0.00735	0.00910	0.00909
Lingua	0.00346	0.00239	0.00254	0.00216	0.00287	0.00373	0.00386
Tonsille	0.00488	0.00209	0.00229	0.00182	0.00279	0.00375	0.00393
Ureteri	0.0204	0.0147	0.0162	0.0146	0.0181	0.0229	0.0225
Parete della vescica urinaria	0.00510	0.000549	0.000584	0.000534	0.000654	0.000527	0.000797
Utero/cervice	0.00499	0.000554	0.000591	0.000539	0.000662	0.000837	0.000807
Dose efficace ICRP 60** (mSv/MBq)	0.175	0.250	0.253	0.237	0.254	0.310	0.308

*Per il calcolo dei dati dosimetrici, fare riferimento a Schmitt A, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Kölby L, Schmitt J, Forssell-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 calcola solo la dose efficace secondo la pubblicazione ICRP 103 per i fantasmi maschili

La dose efficace per un maschio adulto di 70 kg derivante da un'attività endovenosa inavvertitamente iniettata di 1 GBq sarebbe di 131 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

Prima dell'uso devono essere controllate la confezione e la radioattività. L'attività deve essere misurata utilizzando una camera di ionizzazione.

Il lutezio (^{177}Lu) è un emettitore beta(-)/gamma. Le misurazioni dell'attività mediante una camera di ionizzazione sono molto sensibili a fattori geometrici e devono pertanto essere eseguite soltanto in condizioni geometriche opportunamente convalidate.

Le precauzioni abituali relative a sterilità e radioattività devono essere rispettate.

I prelievi devono essere effettuati in condizioni di asepsi. I flaconcini non devono essere aperti prima di avere disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo utilizzando una siringa monodose dotata di idonea schermatura protettiva e di ago sterile monouso oppure utilizzando un sistema automatico di applicazione autorizzato.

Questo medicinale non deve essere utilizzato se l'integrità del flaconcino risulta compromessa.

L'agente complessante e gli altri reagenti devono essere aggiunti al flaconcino con lutezio (^{177}Lu) cloruro oppure può essere utilizzata una fiala di reazione separata secondo il metodo di marcatura. Il lutezio (^{177}Lu) libero viene captato e si accumula nelle ossa, dove può provocare osteosarcomi. Si raccomanda di aggiungere un agente legante come DTPA prima della somministrazione endovenosa di coniugati marcati con lutezio (^{177}Lu) al fine di formare un complesso con lutezio (^{177}Lu) libero, se presente, che accelera la clearance renale del lutezio (^{177}Lu).

Deve essere garantito un adeguato controllo di qualità della purezza radiochimica dei radiofarmaci pronti all'uso ottenuti dopo la marcatura con Monlunca. I limiti per le impurezze radiochimiche devono essere fissati riconoscendo il potenziale radiotossicologico del lutezio (^{177}Lu). Pertanto, è necessario ridurre al minimo il lutezio (^{177}Lu) libero non legato.

Il pH ottimale per la marcatura dovrebbe essere compreso tra 5 e 6. L'aggiustamento del pH per la marcatura deve essere preso in considerazione.