

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Lutenca 40 GBq/ml prekursor stamlösning till radioaktivt läkemedel, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 40 GBq lutetium (^{177}Lu)-klorid vid referenstidpunkten för aktiviteten (ART), motsvarande 10 mikrogram lutetium (^{177}Lu). Den minsta specifika aktiviteten är 3000 GBq/mg lutetium (^{177}Lu) vid ART.

Varje 3 ml injektionsflaska innehåller en aktivitet från 1 till 120 GBq, vilket motsvarar 0,25-30 mikrogram lutetium (^{177}Lu) vid ART. Volymen är 0,025-3 ml.

Varje 10 ml injektionsflaska innehåller en aktivitet från 1 till 200 GBq, vilket motsvarar 0,25-50 mikrogram lutetium (^{177}Lu) vid ART. Volymen är 0,025-5 ml.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller en aktivitet från 1 till 600 GBq, vilket motsvarar 0,25-150 mikrogram lutetium (^{177}Lu) vid ART. Volymen är 0,025-15 ml.

Lutetium (^{177}Lu) utan tillsatt bärsubstans produceras genom bestrålning av höganrikat (< 99 %) ytterbium (^{176}Yb) i neutronkällor med en termisk neutronflux mellan 10^{13} och $10^{16} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$. Följande kärnreaktion pågår i bestrålningen: $^{176}\text{Yb}(n, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$

Producerat ytterbium (^{177}Yb) med en halveringstid på 1,9 timmar sönderfaller till lutetium (^{177}Lu). I en kromatografisk process sker en kemisk separation av ansamlat lutetium (^{177}Lu) från det ursprungliga målmaterialet.

Lutetium (^{177}Lu) avger både betapartiklar med medelhög energi och bildåtergivande gammafotoner, och har en halveringstid på 6,6 dygn. Den primära strålningen från lutetium (^{177}Lu) framgår av Tabell 1.

Tabell 1: Data för primär strålning från lutetium (^{177}Lu)

Strålning	Energi (keV)*	Mängd (%)
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

* för betapartiklar anges medelenergi

Lutetium (^{177}Lu) sönderfaller med β -minus strålning till stabilt hafnium (^{177}Hf).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Stamlösning till radioaktivt läkemedel, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lutenca är en stamlösning till radioaktivt läkemedel och är ej avsedd att ges direkt till patienter. Det ska endast användas för radiomärkning av bärarmolekyler som särskilt utvecklats och godkänts för radiomärkning med lutetium (^{177}Lu)-klorid.

4.2 Dosering och administreringsätt

Lutenca ska endast hanteras av specialister med erfarenhet av *in vitro*-radiomärkning.

Dosering

Den mängd Lutenca som krävs för radiomärkning och den mängd lutetium (^{177}Lu)-märkt läkemedel som sedan tillförs varierar beroende på det radiomärkta läkemedlet och dess avsedda användning. Se produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Pediatrisk population

Mer information om pediatrik användning av lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel finns i produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Administreringsätt

Lutenca är avsett för *in vitro*-radiomärkning av läkemedel, som sedan tillförs genom den godkända administreringsvägen.

Lutenca ska inte ges direkt till patienten.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Fastställd eller misstänkt graviditet eller i fall där graviditet inte kan uteslutas (se avsnitt 4.6).

För information om kontraindikationer för enskilda lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel som preparerats genom radiomärkning med Lutenca, se produktresumén/bipacksedeln för varje enskilt läkemedel som ska radiomärkas.

4.4 Varningar och försiktighet

Individuell nytta-riskbedömning

För varje patient måste strålningsexponeringen kunna motiveras av den troliga nyttan. Den tillförda radioaktiviteten ska i varje enskilt fall vara så låg som möjligt för att uppnå den efterfrågade behandlingseffekten.

Lutenca ska inte ges direkt till patienten, utan ska användas för radiomärkning av bärarmolekyler, såsom monoklonala antikroppar, peptider, vitaminer eller andra substrat.

Nedsatt njurfunktion och hematologiska sjukdomar

Nytta-riskförhållandet måste noga övervägas för dessa patienter på grund av risken för ökad strålningsexponering. Det rekommenderas att enskilda bedömningar av absorberad dos och effektiv dos av strålning utförs för specifika organ, vilka inte nödvändigtvis behöver vara desamma som behandlingens målorgan.

Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloid leukemi

Myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloid leukemi (AML) har observerats efter behandling med lutetium(¹⁷⁷Lu)-peptidreceptor-radionuklidterapi mot neuroendokrina tumörer (se avsnitt 4.8). Detta ska tas i beaktande vid bedömning av nytta-riskförhållandet, särskilt hos patienter med möjliga riskfaktorer, såsom tidigare exponering för cellgifter (t.ex. alkyliserande medel).

Myelosuppression

Anemi, trombocytopeni, leukopeni, lymfocytopeni och mer sällan neutropeni kan förekomma under radioligandbehandling med lutetium (¹⁷⁷Lu). De flesta av biverkningarna är lindriga och övergående, men i vissa fall har patienterna behövt blod- och trombocyttransfusioner. Hos vissa patienter kan fler än en cellinje påverkas och pancytopeni som kräver behandlingsutsättning har beskrivits. Blodstatus bör kontrolleras vid baslinjen och övervakas regelbundet under behandlingens gång, i enlighet med kliniska riktlinjer.

Bestrålning av njurarna

Radioaktivt märkta somatostatinanaloger utsöndras via njurarna. Strålningsrelaterad nefropati har rapporterats efter peptidreceptorradionuklidterapi mot neuroendokrina tumörer med andra radioaktiva isotoper. Njurfunktionen inklusive glomerulär filtrationshastighet (GFR) ska bedömas vid baslinjen och under behandlingens gång. Skydd av njurarna bör övervägas i enlighet med kliniska riktlinjer för radiomärkta läkemedlet.

Hepatotoxicitet

Fall av hepatotoxicitet har rapporterats efter godkännandet för försäljning och i litteraturen hos patienter med levermetastaser, som behandlas med peptidreceptorradionuklidterapi med lutetium (¹⁷⁷Lu) mot neuroendokrina tumörer. Leverfunktionen ska övervakas regelbundet under behandlingen. Dosminskning kan krävas hos drabbade patienter.

Hormonfrisättningssyndrom

Det har förekommit rapporter om karcinoid kris och andra syndrom i samband med frisättning av hormoner från funktionella neuroendokrina tumörer efter peptidreceptorradionuklidterapi med lutetium (¹⁷⁷Lu), vilket kan ha samband med bestrålning av tumörceller. Rapporterade symtom inkluderar rodnad och diarré i samband med hypotoni. I vissa fall bör man överväga inläggning av patienter på sjukhus för observation (t.ex. patienter med dålig farmakologisk kontroll av symtomen). Detta kan ingå i behandlingen av hormonella kriser: höga doser av intravenösa somatostatinanaloger, intravenös vätska, kortikosteroider och korrigering av elektrolytrubbningar hos patienter med diarré och/eller kräkningar.

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom har rapporterats hos patienter som genomgått radioligandbehandling med lutetium (¹⁷⁷Lu). Patienter med anamnes på nedsatt njurfunktion och stor tumörbörda kan löpa högre risk och ska behandlas med större försiktighet. Njurfunktion och elektrolytbalans ska bedömas vid baslinjen och under behandlingens gång.

Extravasering

Rapporter om extravasering av lutetium(¹⁷⁷Lu)-märkta ligander har förekommit efter marknadsföring. Vid extravasering ska infusionen av läkemedlet genast avbrytas och nukleärmedicinläkaren omgående informeras. Behandling ska ske i enlighet med lokala riktlinjer.

Strålskydd

Approximering av punktkälla visar att den genomsnittliga doshastigheten 20 timmar efter administreringen av en dos på 7,3 GBq Lutenca-märkt radiofarmaka (resterande radioaktivitet 1,5 GBq) hos en person som befinner sig på 1 meters avstånd från patientens kroppscentrum och har en bukradie på 15 cm, är 3,5 $\mu\text{Sv/h}$. Om avståndet till patienten fördubblas till 2 meter, minskar doshastigheten med en faktor på 4, till 0,9 $\mu\text{Sv/h}$. Samma dos hos en patient med en bukradie på 25 cm ger en doshastighet vid 1 meter på 2,6 $\mu\text{Sv/h}$. Den allmänt accepterade tröskeln för att den behandlade patienten ska skrivas ut från sjukhuset är 20 $\mu\text{Sv/h}$. I de flesta länder är exponeringsgränsen för sjukhuspersonal samma som för allmänheten: 1 mSv/år. Om en doshastighet på 3,5 $\mu\text{Sv/h}$ tas som genomsnitt skulle sjukhuspersonalen kunna arbeta cirka 300 timmar/år i omedelbar närhet av patienter som behandlas med Lutenca -märkta radiofarmaka utan att bära strålskydd. Nukleärmedicinsk personal förväntas naturligtvis bära strålskydd av standardtyp.

Alla andra personer i den behandlade patientens omedelbara närhet ska informeras om möjligheterna att minska sin exponering för strålningen från patienten.

Särskilda varningar

Information om varningar och försiktighetsåtgärder för lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel finns även i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

Ytterligare försiktighetsåtgärder för släktingar, vårdare och sjukhuspersonal anges i avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier av lutetium (^{177}Lu)-klorid med andra läkemedel har utförts.

Information om interaktioner förknippade med användningen av lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel finns i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

När radiofarmaka ska administreras till en kvinna i fertil ålder är det viktigt att fastställa om hon är gravid eller inte. Varje kvinna vars menstruationsblödning uteblir bör betraktas som gravid tills motsatsen bevisats. Om det finns tvivel beträffande en kvinnas eventuella graviditet (utebliven menstruationsblödning, oregelbunden blödning osv.) bör alternativa tekniker utan joniserande strålning (i förekommande fall) erbjudas patienten. Innan ^{177}Lu -märkta läkemedel används ska graviditet uteslutas genom ett lämpligt/godkänt test.

Graviditet

Användningen av lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel är kontraindicerad under fastställd eller misstänkt graviditet eller när graviditet inte kan uteslutas, på grund av risken för att fostret exponeras för joniserande strålning (se avsnitt 4.3).

Amning

Före administreringen av radiofarmaka till ammande mödrar bör man överväga möjligheten att skjuta upp tillförseln av radionuklid tills amningen har upphört, liksom valet av lämpligaste radiofarmaka, där hänsyn tas till radioaktivitetens utsöndring i bröstmjölken. Om administreringen ses som nödvändig ska amningen avbrytas och den utpressade bröstmjölken kasseras.

Fertilitet

Effekter av lutetium (^{177}Lu)-klorid på manlig och kvinnlig fertilitet har inte studerats hos djur. Låg

exponering kan påvisas för manliga och kvinnliga könsorgan. Det kan inte uteslutas att ^{177}Lu -märkta läkemedel leder till reproduktionstoxicitet däribland spermatogenetisk skada hos manliga testiklar eller genetisk skada hos manliga testiklar eller kvinnliga äggstockar.

Mer information om användningen av lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel vad gäller fertiliteten anges i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner efter behandling med lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel anges i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningar efter administreringen av ett lutetium (^{177}Lu)-märkt läkemedel som preparerats genom radiomärkning med Lutenca varierar beroende på det specifika läkemedel som används. Denna information kommer att finnas i produktresumén/bipacksedeln för det läkemedel som ska radiomärkas.

Exponering för joniserande strålning förknippas med framkallande av cancer och en potential för utveckling av ärftliga defekter. Strålningsdosen till följd av behandlingsexponering kan leda till en högre incidens av cancer och mutationer. Det är i alla händelser nödvändigt att säkerställa att strålningen innebär mindre risker än själva sjukdomen.

Biverkningarna indelas i grupper enligt MedDRA-konventionen om frekvens: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Lista över biverkningar i tabellform

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		Refraktär cytopeni med multilinjär dysplasi (myelodysplastiskt syndrom) (se avsnitt 4.4)	Akut myeloid leukemi (se avsnitt 4.4)	
Blodet och lymfsystemet	Anemi Trombocytopeni Leukopeni Lymfocytopeni	Neutropeni		Pancytopeni
Endokrina systemet				Karcinoid kris
Metabolism och nutrition				Tumörlyssyndrom
Magtarmkanalen	Illamående Kräkningar			Muntorrhet

Hud och subkutan	Alopeci			
-------------------------	---------	--	--	--

Beskrivning av utvalda biverkningar

Muntorrhet har rapporterats hos patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som får PSMA-inriktade radioligander märkta med lutetium (^{177}Lu). Muntorrheten har varit övergående.

Hud och subkutan vävnad: Alopeci, beskrivet som lindrigt och tillfälligt, har observerats bland patienter som fått peptidreceptorradiationuklidterapi med lutetium (^{177}Lu) för neuroendokrina tumörer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Förekomsten av fritt lutetium (^{177}Lu)-klorid i kroppen efter oavsiktlig administrering av Lutenca leder till ökad benmärgstoxicitet och hematopoetisk stamcellsskada. Vid oavsiktlig administrering av Lutenca måste radiotoxiciteten för patienten därför minskas genom omedelbar (dvs. Inom 1 timme) intravenös administrering av preparat som innehåller kelater, såsom Ca-DTPA eller Ca-EDTA, för att öka elimination av radionukliden ur kroppen.

Följande preparat måste finnas tillgängliga vid vårdinrättningar som använder Lutenca för märkning av bärarmolekyler i behandlingssyfte:

- Ca-DTPA (trinatrium kalcium dietylenetriaminpentaacetat) eller
- Ca-EDTA (kalcium dinatrium etylendiamintetraacetat)

Dessa kelatmedel hjälper till att eliminera lutetium (^{177}Lu)-radiotoxiciteten genom ett utbyte mellan kalciumjonen i komplexet och lutetium (^{177}Lu)-jonen. Förmågan hos kelatliganderna (DTPA, EDTA) att bilda vattenlösliga komplex gör att komplexen tillsammans med bundet lutetium (^{177}Lu) snabbt avlägsnas genom njurarna.

Ett gram kelatmedel ska administreras genom långsam intravenös injektion under 3–4 minuter eller genom infusion (1 g i 100–250 ml glukos, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning).

Kelateffekten är störst omedelbart eller inom en timme efter exponeringen då radionukliden cirkulerar i eller är tillgänglig för vävnadsvätska och plasma. Ett post-exponeringsintervall > 1 timme utesluter emellertid inte administreringen och den effektiva verkan av kelat med reducerad effekt. Intravenös administrering ska inte pågå längre än 2 timmar.

Patientens blodparametrar ska i vilket fall som helst övervakas, och lämpliga åtgärder omedelbart vidtas om det finns belägg för radiotoxicitet.

Toxiciteten av fritt lutetium (^{177}Lu) till följd av *in vivo*-frisättning från den märkta biomolekylen i kroppen under behandlingen kan minskas genom postadministrering av kelatmedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Radiofarmaceutiska terapeutika, övriga; ATC-kod: V10X

De farmakodynamiska egenskaperna hos lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med Lutenca varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas. Se produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Lutetium (^{177}Lu) avger β -partiklar av måttlig maximal energi (0,498 MeV) med en maximal vävnadspenetration på cirka 2 mm. Lutetium (^{177}Lu) avger även γ -strålar av låg energi som medger skintigrafi- och biodistributionsstudier samt studier av absorberad dos och effektiv strålningsdos med samma lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ^{177}Lu för alla grupper av den pediatriiska populationen på grundval av att det specifika läkemedlet inte innebär en signifikant behandlingsfördel jämfört med befintliga behandlingar för pediatriiska patienter. Detta undantag sträcker sig dock inte till terapeutisk användning av läkemedlet när det kopplas till en bärarmolekyl (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med Lutenca varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas.

Distribution efter oavsiktlig intravenös administrering av lutetium (^{177}Lu)-klorid

Data från prekliniska studier indikerar att Lu-177 snabbt elimineras från blodet och utsöndras via njurarna, och dess gastrointestinala absorption er låg. I de flesta prekliniska studier absorberas radioaktivitet efter parenteral administrering till stor del i skelettet och förblir där under lång tid, med en halveringstid på flera månader till år. Distribution till lever och mjälte kan också vara betydande men är vanligtvis mindre än i skelettet. Detta farmakokinetiske mönster gäller dock inte för Lu-177 när det kelateres på ett stabilt sätt, där farmakokinetiken bestäms av bäraren och vanligtvis utsöndras via njurar och skelett och retikuloendotelialt engagemang är minimalt. På grund av sin dåliga löslighet vid fysiologiskt pH bildar Lu-177 kolloidala eller hydroxidkomplex, vilket kan störa clearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De toxikologiska egenskaperna av lutetium (^{177}Lu)-märkta läkemedel som före administreringen preparerats genom radiomärkning med Lutenca varierar beroende på det läkemedel som ska radiomärkas.

Enkeldosstudier med icke-radioaktiv lutetium-klorid på djur har visat LD50-värden på omkring 12,5 mg/kg efter intravenös administrering hos katter upp till 4,4 g/kg när det ges oralt till råttor. En hög dos på 10 GBq lutetium (^{177}Lu)-klorid innehåller 2,4 μg lutetium. Därför kan lutetium-metalljonstoxicitet av Lutenca-märkta läkemedel uteslutas. ^{177}Lu lutetium dosberoende ökade frekvensen av osteosarkom hos möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra, utspädd

6.2 Inkompatibiliteter

Radiomärkning av läkemedel, såsom monoklonala antikroppar, peptider, vitaminer eller andra substrat, med lutetium (^{177}Lu)-klorid är mycket känslig för föroreningar av spårmetall.

Det är viktigt att allt glasmaterial, injektionsnålar osv. som används för att bereda det radiomärkta läkemedlet noggrant rengörs för att säkerställa att de är fria från sådana föroreningar av spårmetall. Endast injektionsnålar (till exempel icke-metalliska) med bevisad motståndskraft mot utspädd syra ska användas, för att minimera föroreningshalterna av spårmetaller.

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel än de läkemedel som ska radiomärkas.

6.3 Hållbarhet

Upp till 15 dagar från tillverkningsdatumet.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart, om inte metoden för uppdragning ur injektionsflaskan eller alla former av införing i injektionsflaskan utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om det inte används omedelbart är förvaringstider vid användning och förhållanden före användning användarens eget ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalskyddande blybehållare.

Förvaras i originalförpackningen för att undvika onödig strålningsexponering.

Förvaring av radiofarmaka ska ske i enlighet med nationell lagstiftning om radioaktiva material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Primärförpackning:

- Färglös injektionsflaska av glas på 3 ml eller 10 ml, försluten med en propp av bromobutyl och aluminiumförsegling.
- Färglös injektionsflaska av glas på 3 ml, 10 ml eller 20 ml, försluten med en fluorpolymerbelagd propp av bromobutyl och aluminiumförsegling.

Volymen fylld i injektionsflaskorna kan variera i intervallet 0,025-3 ml, 0,025-5 ml respektive 0,025-15 ml.

Sekundärförpackning: Behållare av bly som skydd.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lutensa är ej avsett att ges direkt till patienter.

Allmän varning

Radiofarmaka ska endast tas emot, hanteras och administreras av behörig personal i särskilt avsedda kliniska lokaler. Mottagande, lagring, användning, överföring och destruktion är underställda gällande regler och/eller tillämpliga tillstånd från behörig myndighet.

Radiofarmaka ska beredas på ett sätt som uppfyller både strålskydds krav och kraven på farmaceutisk kvalitet. Lämpliga aseptiska försiktighetsåtgärder ska vidtas.

Anvisningar om tillfällig beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 12.

Behållaren får inte användas om den skulle visa sig vara skadad någon gång under beredningen av detta läkemedel.

Administreringen ska ske på ett sätt som minimerar risken för kontaminering av läkemedlet och strålningsexponering för användarna. Adekvat strålningsskydd är obligatoriskt.

Ytdoshastigheterna och den ackumulerade dosen styrs av många faktorer. Mätningar på plats och under arbetet är avgörande och ska utföras för att mer exakt och instruktivt bestämma den totala strålningsdosen för personalen. Sjukvårdspersonalen rekommenderas begränsa sin tid av nära kontakt med patienter som injiceras med lutetium (^{177}Lu)-märkta radiofarmaka. Användning av tv-monitorsystem för att övervaka patienterna rekommenderas. Med tanke på den långa halveringstiden för lutetium (^{177}Lu) rekommenderas särskilt att man undviker intern kontaminering. Av denna anledning är skyddshandskar av hög kvalitet (latex/nitril) obligatoriska vid all direkt kontakt med det radiofarmaceutiska medlet (injektionsflaska/spruta) och med patienten. För att minimera strålningsexponeringen till följd av upprepade exponering finns ingen annan rekommendation än att strikt iaktta ovanstående rekommendationer.

Administrering av radiofarmaka innebär risker för andra personer genom extern strålning eller kontaminering från urinrester, kräkningar osv. Strålningsskyddande försiktighetsåtgärder måste därför vidtas i enlighet med nationell lagstiftning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64828

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-11-09
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/2025

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Strålningsdosen för de olika organen efter intravenös administrering av ett lutetium (^{177}Lu)-märkt

läkemedel är beroende på den specifika molekylen som radiomärks.

Information om absorberad dos och effektiv dos av strålning för varje enskilt läkemedel efter administrering av det radiomärkta preparatet finns i produktresumén/bipacksedeln för det enskilda läkemedel som ska radiomärkas.

Nedanstående dosimetritabellerna visas för att utvärdera bidraget från icke-konjugerat lutetium (^{177}Lu) till strålningsdosen efter administrering av ett lutetium (^{177}Lu)-märkt läkemedel eller till följd av en oavsiktlig intravenös injektion av Lutecia.

Dosberäkningar (absorberade normaliserade doser för målorgan [mGy/MBq] och effektiva normaliserade doser [mSv/MBq]) utfördes i IDAC Dose 2.1 doskalkylator med hjälp av medelvärdet (medelvärdet mellan de värden som erhållits från varje övervägd djurstudie) för varje källorgan. Organdoser anges nedan för en vuxen manlig och kvinnlig modell samt för 15-åriga, 10-åriga, 5-åriga, 1-åriga och nyfödda manliga och kvinnliga modeller, enligt ICRP 89 (International Commission on Radiological Protection).

Resultaten visar , lever, njurar, lungor och hjärtvägg hos barn som signifikanta målorgan för biodistribution av lutetium (^{177}Lu)-klorid.

Tabell 3: Uppskattade organ normaliserade absorberade doser [mGy/MBq] och normaliserad effektiv dos [mSv/MBq] i manliga modeller beräknade med doskalkylatorn IDAC Dose 2.1 på $^{177}\text{LuCl}_3$ *

Organ	Vuxna (mGy/ MBq)	15 åriga (mGy/ MBq)	12 åriga (mGy/ MBq)	10 åriga (mGy/ MBq)	5 åriga (mGy/ MBq)	1 åriga (mGy/ MBq)	Nyfödd (mGy/ MBq)
Fettvävnad	0.123	0.00608	0.00632	0.00583	0.00675	0.00840	0.00817
Binjurar	0.191	0.0634	0.0691	0.0628	0.0773	0.0976	0.0949
Alveolär- interstitiell vävnad	0.508	0.442	0.490	0.400	0.340	0.525	0.464
Hjärna	0.0518	0.0869	0.106	0.0650	0.167	0.241	0.264
Bröst	0.0119	0.0126	0.0127	0.0119	0.0134	0.0164	0.0160
Bronkier (bundna)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronkier (sequesterade)	0.0511	0.0605	0.0641	0.0565	0.0542	0.0724	0.0689
Bronkioler	0.0502	0.442	0.490	0.400	0.540	0.525	0.464
Kolonvägg	0.0184	0.0117	0.0121	0.0112	0.0136	0.0171	0.0163
Endosternum (yta)	0.00615	0.00486	0.00506	0.00455	0.00557	0.00707	0.00696
ET-regionen	0.00607	0.00220	0.00248	0.00189	0.00319	0.00435	0.00462
ET1 basalceller	0.00468	0.000238	0.00109	0.000852	0.00139	0.00189	0.00198
ET2 basalceller	0.00607	0.00220	0.00248	0.00190	0.00319	0.00435	0.00462
Ögonlins	0.00317	0.000915	0.00107	0.000743	0.00150	0.00211	0.00228
Gallblåsan vägg	0.102	0.118	0.117	0.108	0.134	0.170	0.159
Hjärta vägg	0.0243	3.21	3.17	3.18	3.29	3.49	3.90
Njurar	1.37	1.33	1.61	1.43	1.80	2.27	2.33
Vänster kolonvägg	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
Lunga	0.354	0.315	0.348	0.286	0.245	0.374	0.332

Lymfkörtlar	0.0178	0.0233	0.0236	0.0225	0.0244	0.0287	0.0293
Lymfkörtlar (ET-region)	0.00569	0.00254	0.00263	0.00236	0.00272	0.00344	0.00346
Lymfkörtlar (Th-regionen)	0.0193	0.0439	0.0444	0.0426	0.0437	0.0503	0.0528
Muskel	0.00566	0.00372	0.00386	0.00354	0.00410	0.00515	0.00497
Matstrupe	0.0217	0.0458	0.0489	0.0443	0.0475	0.0548	0.0568
Munslemhinna	0.00296	0.00148	0.00161	0.00130	0.00194	0.00259	0.00270
Ovarier	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bukspottkörteln	0.160	0.0385	0.393	0.0363	0.0441	0.0556	0.0528
Hypofys	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
Recto-sigmoid kolonvägg	0.00964	0.000649	0.000690	0.000631	0.000770	0.000971	0.000938
Rött benmärg	0.0122	0.0106	0.0110	0.0101	0.0117	0.0146	0.0142
Höger kolonvägg	0.0245	0.0197	0.0193	0.0177	0.0218	0.0277	0.0262
Spottkörtlar	0.00331	0.00147	0.00159	0.00131	0.00187	0.00249	0.00259
Hud	0.00761	0.00236	0.00243	0.00223	0.00263	0.00331	0.00320
Tunntarmens vägg	0.0173	0.00916	0.00966	0.00887	0.0108	0.0135	0.0130
Mjälte	0.402	0.407	0.367	0.385	0.467	0.539	0.330
Magens vägg	0.0289	0.0358	0.0360	0.0340	0.0362	0.0475	0.0464
Testiklar	0.00507	0.0000451	0.0000476	0.0000435	0.0000531	0.0000671	0.0000645
Thymus	0.0116	0.0200	0.0204	0.0192	0.0197	0.0234	0.0240
Sköldkörteln	0.00953	0.00695	0.00715	0.00660	0.00687	0.00846	0.00844
Tunga	0.00273	0.00158	0.00170	0.00140	0.00202	0.00268	0.00278
Tonsiller	0.00466	0.00185	0.00216	0.00149	0.00306	0.00430	0.00465
Uretrar	0.0177	0.00961	0.0105	0.00954	0.0117	0.0148	0.0145
Urinblåsans vägg	0.00711	0.000574	0.000606	0.000555	0.000678	0.000856	0.000824
Livmoder/livmoderhals	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Effektiv dos ICRP 60 (mSv/MBq)	0.141	0.192	0.194	0.182	0.195	0.238	0.263
Effektiv dos ICRP 103 (mSv/MBq)	0.131	0.168	0.175	0.159	0.175	0.223	0.214

*För beräkning av dosimetridata, se 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.

Tabell 4. Uppskattade organ normaliserade absorberade doser [mGy/MBq] och normaliserad effektiv dos [mSv/MBq] i kvinnliga modeller beräknade med doskalkylatorn IDAC Dose 2.1 på $^{177}\text{LuCl}_3$ *

Organ	Vuxna (mGy/MBq)	15 åriga (mGy/MBq)	12 åriga (mGy/MBq)	10 åriga (mGy/MBq)	5 åriga (mGy/MBq)	1 åriga (mGy/MBq)	Nyfödd (mGy/MBq)
Fettvävnad	0.100	0.00460	0.00477	0.000439	0.00509	0.00637	0.00616

Binjurar	0.219	0.0803	0.0843	0.0771	0.0948	0.120	0.115
Alveolär-interstitiell vävnad	0.604	0.563	0.624	0.510	0.434	0.669	0.591
Hjärna	0.0580	0.0976	0.120	0.0730	0.0187	0.270	0.296
Bröst	0.00956	0.0158	0.0160	0.0151	0.0164	0.0198	0.0197
Bronkier (bundna)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronkier (sekvestrerade)	0.0555	0.0965	0.100	0.0919	0.0900	0.112	0.112
Bronkioler	0.633	0.563	0.642	0.510	0.434	0.669	0.591
Kolonvägg	0.0128	0.00572	0.00615	0.00560	0.00691	0.00876	0.00848
Endosternum (yta)	0.00819	0.00696	0.00723	0.00652	0.00785	0.00996	0.00977
ET-regionen	0.00665	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
ET1 basalceller	0.00820	0.00149	0.00162	0.00131	0.00199	0.00265	0.00278
ET2 basalceller	0.00664	0.00251	0.00274	0.00221	0.00329	0.00440	0.00462
Ögonlins	0.00268	0.00151	0.00168	0.00129	0.00219	0.00297	0.00316
Gallblåsan vägg	0.125	0.145	0.146	0.134	0.166	0.212	0.00198
Hjärta vägg	0.0311	4.24	4.19	4.21	4.35	4.62	5.16
Njurar	1.62	1.57	1.91	1.69	2.13	2.69	2.75
Vänster kolonvägg	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
Lunga	0.443	0.408	0.00449	0.371	0.319	0.483	0.432
Lymfkörtlar	0.0215	0.0252	0.0260	0.0244	0.0269	0.0322	0.0326
Lymfkörtlar (ET-region)	0.00505	0.00288	0.00302	0.00267	0.00315	0.00402	0.00409
Lymfkörtlar (Th-regionen)	0.0225	0.0505	0.0514	0.00487	0.0493	0.0579	0.0600
Muskel	0.00710	0.00499	0.00518	0.00475	0.00550	0.00691	0.00667
Matstrupe	0.0240	0.0604	0.0604	0.0584	0.00623	0.0715	0.0744
Munslemhinnan	0.00390	0.00230	0.00245	0.00209	0.00276	0.00359	0.00371
Ovarier	0.00863	0.000564	0.000602	0.000549	0.000674	0.000853	0.000822
Bukspottkörteln	0.187	0.0408	0.0427	0.0392	0.0481	0.0609	0.0583
Hypofys	0.00658	0.00733	0.00885	0.00561	0.0135	0.0193	0.0212
Prostata	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Recto-sigmoid kolonvägg	0.00919	0.000627	0.000669	0.000611	0.000749	0.000947	0.000914
Rött benmärg	0.0164	0.0154	0.0159	0.0146	0.0168	0.0211	0.0204
Höger kolonvägg	0.0165	0.0103	0.0110	0.0100	0.0124	0.0158	0.0153
Spottkörtlar	0.00402	0.00213	0.00230	0.00190	0.00269	0.00357	0.00372
Hud	0.00890	0.00307	0.00315	0.00289	0.00339	0.00425	0.00411
Tunntarmens vägg	0.0193	0.0125	0.0132	0.0112	0.0149	0.0188	0.0181

Mjälte	0.490	0.496	0.448	0.470	0.570	0.659	0.405
Magens vägg	0.0390	0.0444	0.0449	0.0420	0.0499	0.618	0.0585
Testiklar	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thymus	0.0140	0.0297	0.0302	0.0286	0.0292	0.0343	0.0355
Sköldkörteln	0.00900	0.00744	0.00757	0.00705	0.00735	0.00910	0.00909
Tunga	0.00346	0.00239	0.00254	0.00216	0.00287	0.00373	0.00386
Tonsiller	0.00488	0.00209	0.00229	0.00182	0.00279	0.00375	0.00393
Uretrar	0.0204	0.0147	0.0162	0.0146	0.0181	0.0229	0.0225
Urinblåsans vägg	0.00510	0.000549	0.000584	0.000534	0.000654	0.000527	0.000797
Livmoder/livmoderhals	0.00499	0.000554	0.000591	0.000539	0.000662	0.000837	0.000807
Effektiv dos ICRP 60** (mSv/MBq)	0.175	0.250	0.253	0.237	0.254	0.310	0.308

*För beräkning av dosimetridata, se 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.

**IDAC Dos 2.1 beräknar endast den effektiva dosen enligt ICRP 103-publikationen för manliga fantomer

Den effektiva dosen till en vuxen man på 70 kg till följd av en oavsiktligt injicerad intravenös aktivitet på 1 GBq skulle vara 131 mSv.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Före användningen ska förpackning och radioaktivitet kontrolleras. Aktivitet kan mätas med hjälp av en joniseringskammare.

Lutetium (^{177}Lu) är en beta(-)/gammastrålare. Aktivitetsmätningar med hjälp av en joniseringskammare är mycket känsliga för geometriska faktorer och bör därför endast utföras under väl utvärderade geometriska förhållanden.

De vanliga försiktighetsåtgärderna för sterilitet och radioaktivitet måste respekteras.

Uppdragningar ska utföras under aseptiska förhållanden. Injektionsflaskorna får inte öppnas innan proppen har desinficerats, och lösningen ska dras upp via proppen med en endosspruta med lämpligt skydd monterat och en steril engångsnål eller med ett automatiserat appliceringssystem.

Om injektionsflaskan är skadad får läkemedlet inte användas.

Det komplexbildande medlet och andra reagenser ska läggas till i injektionsflaskan med lutetium (^{177}Lu)-klorid eller så kan en separat reaktionsflaska användas enligt märkningsmetoden. Fritt lutetium (^{177}Lu) tas upp och ackumuleras i skelettet. Detta kan potentiellt leda till osteosarkom. Det rekommenderas att ett bindemedel såsom en DTPA tillsätts före intravenös administrering av lutetium (^{177}Lu)-märkta konjugat för att bilda ett komplex med fritt lutetium (^{177}Lu), om så förekommer, vilket leder till snabb renal clearance av lutetium (^{177}Lu).

Lämplig kvalitetskontroll ska säkerställas av den radiokemiska renheten av användningsklara radiofarmaka som uppnåtts efter radiomärkning med Lutenca. Gränser för radiokemiska föroreningar ska ställas in med erkännande av den radiotoxikologiska potentialen hos lutetium (^{177}Lu). Fritt icke-bundet lutetium (^{177}Lu) ska därför minimeras.

Det optimala märknings-pH-värdet bör ligga i intervallet 5 till 6. Justering av pH-värdet för märkning bör övervägas.