

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklemektedir.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUMARK 80 GBq/ml radyofarmasötik prekürsör, çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Çözeltinin her mL'si, en fazla maksimum 160 mikrogramlık bir lutesyuma karşılık gelen, aktivite referans zamanında (ART) 80 GBq lutesyum (^{177}Lu) klorür içerir. ART, üretim sonu olarak tanımlanmaktadır.

Her bir flakon, ART'de 8 – 400 GBq aralığındaki bir aktiviteye karşılık gelen 0,1 – 5 ml'lik bir hacim içerir.

Minimum spesifik aktivite ART'de 500 GBq/mg lutesyum (^{177}Lu)'dur.

^{177}Lu -Lutesyum 6,647 günlük bir yarı ömre sahiptir. Lutesyum (Lu), zenginleştirilmiş lutesyumun (^{176}Lu) nötron ışınlanmasıyla üretilir. Lutesyum (^{177}Lu), en fazla miktarda maksimum 0,497 MeV enerji alan β^- (% 79,3) ile β^- emisyonu yaparak stabil Hafniyuma (^{177}Hf) bozunur. Ayrıca, örneğin 113 keV'de (% 6,2) ve 208 keV'de (% 11) düşük gama enerjisi yayılır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Radyofarmasötik prekürsör, çözelti.
Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LUMARK radyofarmasötik bir prekürsördür. Hastalarda doğrudan kullanım için tasarlanmamıştır. Yalnızca, spesifik olarak bu radyonüklitle radyoaktif işaretleme için geliştirilmiş ve ruhsatlandırılmış olan taşıyıcı moleküllerin radyoaktif işaretlemesi için kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

LUMARK sadece *in vitro* radyoaktif işaretleme konusunda deneyimli uzmanlar tarafından kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Radyoaktif işaretleme için gerekli LUMARK miktarı ve daha sonradan uygulanacak olan lutesyum (^{177}Lu) ile radyoaktif işaretlenen tıbbi ürün miktarı, radyoaktif işaretlenecek tıbbi ürüne ve onun amaçlanan kullanımına bağlı olacaktır. Radyoaktif işaretlenecek spesifik tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatına bakınız.

Uygulama şekli:

LUMARK, onaylı yol ile daha sonradan uygulanacak olan tıbbi ürünlerin *in vitro* radyoaktif işaretleme için tasarlanmıştır.

LUMARK hastaya doğrudan uygulanmamalıdır.

LUMARK yalnızca tek kullanımlıktır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün hazırlama talimatları için, bkz. Bölüm 12.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek yetmezliği:**

Lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünün böbrek yetmezliğinde kullanımına ilişkin daha fazla bilgi için radyoaktif işaretlenecek spesifik tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatına bakınız.

Karaciğer yetmezliği:

Lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünün karaciğer yetmezliğinde kullanımına ilişkin daha fazla bilgi için radyoaktif işaretlenecek spesifik tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatına bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

LUMARK ile radyoaktif olarak işaretlenen tıbbi ürünler 18 yaşın altındaki çocuklar ve adolesanlarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünün geriatrik kullanımına ilişkin daha fazla bilgi için radyoaktif işaretlenecek spesifik tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatına bakınız.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da Bölüm 6.1’de listelenmiş olan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Mevcut gebelik, gebelik şüphesi veya gebeliğin dışlanamaması durumunda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

LUMARK ile radyoaktif işaretleme için hazırlanan lutesyum (^{177}Lu) işaretli spesifik tıbbi ürünlerin kontrendikasyonlarına ilişkin bilgiler için, radyoaktif işaretlenecek her bir spesifik tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatına bakınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RADYOFARMASÖTİKLER SADECE NÜKLEER TIP UZMANLARI TARAFINDAN NÜKLEER TIP MERKEZLERİNDE UYGULANMALIDIR.

Bireysel yarar/risk doğrulaması

Radyasyon maruziyeti, her bir hasta için, muhtemel bir yarar ile birlikte mazur görülebilir olmalıdır. Uygulanacak aktivite, her durumda, gereken terapötik etkinin elde edilebilmesi için makul surette bir başarı sağlayacak kadar düşük olmalıdır. LUMARK hastaya doğrudan uygulanmak için değildir fakat, monoklonal antikorlar, peptitler veya diğer substratlar gibi taşıyıcı moleküllerin radyoaktif işaretlemesi için kullanılmalıdır.

Genel uyarılar

Radyofarmasötikler, belirtilen klinik talimatlar doğrultusunda yalnızca yetkili kişiler tarafından teslim alınmalı, kullanılmalı ve uygulanmalıdır. Teslim alma, saklama, kullanım, sevkiyat ve imha, ilgili mevzuatlar hükümlerince gerçekleştirilir.

Radyofarmasötikler, hem radyasyon güvenliği hem de farmasötik kalite gerekliliklerini karşılayacak şekilde kullanıcı tarafından hazırlanmalıdır. Uygun aseptik önlemler alınmalıdır.

¹⁷⁷Lu-işaretli tıbbi ürünlerin kullanımına dair özel uyarılara ve önlemlere ilişkin bilgiler için, radyoaktif işaretlenecek tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatına bakınız.

Radyasyondan korunma

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

Akrabalar, bakıcılar ve hastane personeline dair önlemler Bölüm 6.6'da verilmiştir.

Böbrek yetmezliği ve hematolojik hastalıklar

Miyelodisplastik sendrom ve akut miyeloid lösemi:

Nöroendokrin tümörler için lutesyum (¹⁷⁷Lu) peptid reseptör radyonüklid tedavisini takiben, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve akut miyeloid lösemi (AML) vakaları bildirilmiştir.(bkz. Bölüm 4.8). Yarar / risk göz önüne alındığında, özellikle kemoterapötik ajanlara (alkilleme ajanları gibi) önceden maruz kalma gibi olası risk faktörleri olan hastalarda bu dikkate alınmalıdır.

Miyelosupresyon:

Lutesyum (¹⁷⁷Lu) ile radyoligand tedavisi sırasında anemi, trombositopeni, lökopeni, lenfopeni ve daha az sıklıkla nötropeni meydana gelebilir. Olguların çoğu hafif ve geçicidir ancak bazı vakalarda hastalar kan ve trombosit nakline gerek duymuştur. Bazı hastalarda birden

fazla hücre hattı etkilenebilir ve pansitopeni sebebiyle tedavinin sonlandırılması tanımlanmıştır. Başlangıçta kan sayımı yapılmalıdır ve klinik rehberlik doğrultusunda, tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir.

Renal ışınlama:

Radyoaktif işaretli somatostatin analogları böbrek yoluyla atılmaktadır. Nöroendokrin tümörler için diğer radyoizotoplar kullanılarak peptid reseptör radyonüklid tedavisini takiben, radyasyon nefropatisi bildirilmiştir. Başlangıçta ve tedavi sırasında glomerüler filtrasyon hızı dahil olmak üzere renal fonksiyon değerlendirilmelidir ve radyoaktif tıbbi ürünler için klinik rehberlik doğrultusunda, renal koruma düşünülmelidir.

Hepatotoksisite:

Nöroendokrin tümörler için ¹⁷⁷Lu peptid reseptör radyonüklid tedavisi ile tedavi gören karaciğer metastazı olan hastalarda pazarlama sonrası ortamda ve literatürde hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu düzenli olarak izlenmelidir. Etkilenen hastalarda dozun azaltılması gerekebilir.

Hormon salım sendromları:

¹⁷⁷Lu peptid reseptör radyonüklid tedavisinden sonra tümör hücrelerinin ışınlanması ile ilişkili olabilecek fonksiyonel nöroendokrin tümörlerden hormon salınımı ile ilişkili karsinoid kriz ve diğer sendromlar bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar arasında hipotansiyon ile ilişkili al basması ve ishal bulunur. Hastaların bir gece hastaneye yatışla gözlemlenmesi, bazı durumlarda dikkate alınmalıdır (örn. semptomların farmakolojik kontrolü zayıf olan hastalar). Hormonal kriz durumunda, tedaviler şunları içerebilir: intravenöz yüksek doz somatostatin analogları, intravenöz sıvılar, kortikosteroidler ve ishal ve / veya kusma görülen hastalarda elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi.

Ekstravazasyon:

Pazarlama sonrası ortamda lutesyum (¹⁷⁷Lu) etiketli ligandların ekstravazasyonu rapor edilmiştir. Ekstravazasyon durumunda, tıbbi ürünün infüzyonu derhal durdurulmalı ve nükleer tıp doktoru ve radyofarmasist derhal bilgilendirilmelidir. Yönetim yerel protokollere uygun olmalıdır.

Tümör lizis sendromu:

Lutesyum (¹⁷⁷Lu) radyoligand tedavisini takiben tümör lizis sendromu bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği ve yüksek tümör yükü öyküsü olan hastalar daha büyük risk altında olabilir ve daha dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Böbrek fonksiyonu ve elektrolit dengesi başlangıçta ve tedavi sırasında değerlendirilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lutesyumun (¹⁷⁷Lu) diğer tıbbi ürünlerle herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Şelasyon tedavilerinin olası kullanımı, lutesyum (¹⁷⁷Lu) işaretli tıbbi ürünlerin kullanımını engelleyebilir.

Lutesyum (¹⁷⁷Lu) işaretli tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilişkili etkileşimlere dair bilgiler için, radyoaktif işaretlenecek tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatına bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

LUMARK'ın diğer tıbbi ürünlerle etkileşimiyle ilgili pediyatrik popülasyon için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadına radyofarmasötiklerin radyoaktif tıbbi ürünlerin uygulanması planlandığı zaman, gebe olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Aksi ispatlanmadığı sürece, periyodu geçmiş her kadın gebe kabul edilmelidir. Gebelik ile ilgili şüpheli durumlarda (periyot geçmiş ise ya da çok düzensiz ise vs.), iyonize radyasyonun kullanılmadığı alternatif teknikler (mevcut ise) hastaya teklif edilmelidir. ¹⁷⁷Lu işaretli tıbbi ürünlerin kullanımından önce, yeterli/valide bir test kullanılarak gebelik dışlanmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

Radyofarmasötiklerin emzirme dönemindeki bir kadına uygulanmasından önce, anne sütündeki aktivite sekresyonu dikkate alınarak, radyonüklit uygulamasının anne emzirmeyi kesene kadar geciktirilebilme imkanına ve en uygun radyofarmasötik seçiminin ne olacağına ilişkin değerlendirme yapılmalıdır. Eğer uygulama gerekli ise, emzirmeye ara verilmeli ve süt sağılarak atılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

Lutesyum (¹⁷⁷Lu) işaretli tıbbi ürünlerin kullanımıyla ilişkili daha fazla bilgi, radyoaktif işaretlenecek tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisinde verilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lutesyum (¹⁷⁷Lu) işaretli tıbbi ürünlerle tedaviyi takiben araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler, radyoaktif işaretlenecek spesifik tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatında verilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

LUMARK ile radyoaktif işaretlenerek hazırlanan lutesyum (¹⁷⁷Lu) işaretli tıbbi ürünlerin intravenöz uygulamasını takiben oluşan advers reaksiyonlar kullanılan spesifik tıbbi ürüne bağlı olacaktır. Bu bilgiler radyoaktif işaretlenecek tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatında sağlanır.

Her hasta için iyonize radyasyona maruziyet, muhtemel klinik fayda bazında makul bir düzeyde olmalıdır. Uygulanan aktivite, sonuçta elde edilen radyasyon dozunun, istenen terapötik sonucu elde etme gereksinimi göz önünde bulundurularak makul olarak elde edilebilecek kadar düşük seviyede olmalıdır.

İyonize radyasyona maruziyet kanser indüksiyonu ile ilişkilidir ve genetik defektlerin gelişimi için bir potansiyeldir. Terapötik maruziyetten kaynaklanan radyasyon dozu, kanser ve mutasyonların daha yüksek insidansı ile sonuçlanabilir. Tüm durumlarda, radyasyon risklerinin hastalığın kendisinden kaynaklanan risklerden daha az olduğundan emin olunması gerekir.

Advers reaksiyonlar MedDRA kuralı sıklıklarına göre sıralanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar:

Yaygın: Çoklu displazili refrakter sitopeni (Miyelodisplastik sendrom) (bkz. bölüm 4.4)

Yaygın olmayan: Akut miyeloid lösemi (bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Anemi, trombositopeni, lökopeni ve lenfopeni

Yaygın: Nötropeni

Bilinmiyor: Pansitopeni

Endokrin hastalıkları:

Bilinmiyor: Karsinoid kriz

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: Tümör lizis sendrom

Gastrointestinal hastalıkları:

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Alopesi

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı:

PSMA-hedefli lutesyum (^{177}Lu) işaretli radyoligand alan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda ağız kuruluğu bildirilmiştir ve geçicidir.

Hafif ve geçici olarak tanımlanan alopesi, nöroendokrin tümörler için lutesyum 177 peptid reseptör radyonüklid tedavisi alan hastalarda gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

LUMARK'ın yanlılıkla yapılan bir uygulamasından sonra vücuttaki serbest lutesyum (^{177}Lu) klorür varlığı, artan kemik iliği toksisitesine ve hematopoetik kök hücre hasarına neden olacaktır. Bu nedenle, LUMARK'ın yanlış uygulanması durumunda, radyonüklitin vücuttan eliminasyonunu artırmak amacıyla Ca-DTPA veya CaEDTA gibi şelatörleri içeren preparatların acil (yani 1 saat içerisinde) uygulanmasıyla hasta için radyotoksisite azaltılmalıdır.

Terapötik amaçlarla taşıyıcı moleküllerin radyoaktif işaretlenmesi için LUMARK kullanan sağlık kurumlarında aşağıdaki preparatlar mevcut bulundurulmalıdır:

- Ca-DTPA (Trisodyum kalsiyum dietilentriaminpentaasetat) veya
- Ca-EDTA (Kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetat)

Bu şelatlaştırıcı ajanlar, kompleksteki kalsiyum iyonu ve lutesyum (^{177}Lu) iyonu arasında bir değiş tokuş ile lutesyum (^{177}Lu) radyotoksisitesinin eliminasyonuna yardımcı olur. Suda çözünen kompleksleri oluşturan şelatlaştırıcı ligandların (DTPA, EDTA) kapasitesi sayesinde, kompleksler ve bağlı lutesyum (^{177}Lu) böbrekler tarafından hızla elimine edilir.

Şelatlaştırıcı ajanların 1 g'ı, 3 – 4 dakika boyunca yavaş intravenöz enjeksiyon ile veya infüzyon ile (100 – 250 ml glukozda veya enjeksiyonluk sodyum klorür 9 mg/ml (% 0,9) çözeltisinde 1 g) uygulanmalıdır.

Şelatlaştırıcı etkililiği, maruziyetten hemen sonra veya bir saat içerisinde, radyonüklit doku sıvılarında ve plazmada dolaşırken veya buralara girmeye hazırlanırken en yüksektir. Fakat maruziyet sonrası bir sürenin bir saatten fazla olması, etkililiği azalmış şelatörün uygulanmasına ve etkili eylemine engel olmaz. İntravenöz uygulama 2 saatten daha fazla süreye uzatılmamalıdır.

Her durumda hastanın kan parametreleri izlenmek zorundadır ve kemik iliği hasarına dair herhangi bir kanıt var ise, uygun eylemler acil olarak gerçekleştirilmelidir.

Tedavi boyunca vücuttaki işaretli biyomolekülden *in vivo* salım nedeniyle oluşan serbest lutesyumun (^{177}Lu) toksisitesi şelatlaştırıcı ajanların sonradan uygulanması ile azaltılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Değişik terapötik radyofarmasötikler

ATC kodu: V10XX04

Lutesyum (^{177}Lu) klorür, ^{176}Lu 'nun nötronlarla ışınlanması ile üretilir. Maksimum 498 keV'luk beta radyasyonu emisyonu ile ^{177}Lu -Lutesyum 6,647 günlük bir yarı ömre sahiptir.

LUMARK ile radyoaktif işaretlenerek hazırlanmış Lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünlerin farmakodinamik özellikleri, uygulama öncesinde, radyoaktif işaretlenecek tıbbi ürünün doğasına bağlı olacaktır. Radyoaktif işaretlenecek spesifik tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatına bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

LUMARK ile radyoaktif işaretlenerek hazırlanan lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünlerin farmakokinetik özellikleri, uygulama öncesinde, radyoaktif işaretlenecek tıbbi ürünün doğasına bağlı olacaktır.

Emilim:

LUMARK'ın emilimi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Dağılım:

Lutesyumun (^{177}Lu) farmakokinetiği sıçanlarda ve farelerde incelenmiştir. Organlardaki dağılım ve mineral konsantrasyonları, sıçanlara intravenöz olarak uygulanan düşük (9-10 mg/kg) ve yüksek (19-20 mg/kg) dozlarda incelenmiştir. %78'ten daha fazla dozun karaciğere, kemiğe ve dalağa dağılmış olduğu görülmüştür. Lutesyum (^{177}Lu) için farklı doz seviyeleri, uygulamadan bir gün sonra karaciğerde görülen %65, dalakta %5,3 ve kemiklerde %13'le belirgin derecede farklı tutulumlarla sonuçlanmamıştır. Kandaki dağılım modeline göre, uygulamadan 2 saat sonra, lutesyumun %15'inin kanda mevcut olduğu, geriye kalan %85'inin hala serumda var olmasıyla birlikte kan hücrelerine girmiş olduğu görülmüştür.

Lutesyum (^{177}Lu) klorürün farelerde biyodağılımının daha detaylı bir çalışması; karaciğerde, böbreklerde ve kemik iliğinde bağıl olarak yüksek tutulumu doğrulamaktadır. Sonuçlar, lutesyum (^{177}Lu) klorürün kemik iliğinde biriktiğini göstermiştir ve tedavi boyunca radyonüklit şelat kompleksinin in-vivo stabilitesinin olduğu kadar, enjeksiyonda peptit bağlı olan tüm lutesyumun (^{177}Lu) önemini vurgulamaktadır.

Biyotransformasyon:

LUMARK'ın biyotransformasyonu ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Eliminasyon:

LUMARK'ın eliminasyonu ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Serbest lutesyuma bağlı LUMARK farmakokinetik verileri:

Prekürsör taşıyıcı bir moleküle bağlı olduğunda, radyoaktif serbest lutesyum (^{177}Lu) içeriğinin kullanılan taşıyıcıya bağlı olarak belirtilen miktarlardan daha düşük olması beklenir. İlgili veriler işaretli tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisinde verilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

LUMARK ile radyoaktif işaretlenerek hazırlanmış lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünlerin toksikolojik özellikleri, uygulama öncesinde, radyoaktif işaretlenecek tıbbi ürünün doğasına bağlı olacaktır.

LUMARK ile herhangi bir hayvan toksisite çalışması yürütülmemiştir.

Lutesyum (^{177}Lu) klorürün toksisitesi farklı memelilerde ve farklı uygulama yolları kullanılarak incelenmiştir. İntraperitoneal uygulama, adhezyon ve bazı münzevi sıvıların birikimiyle birlikte yaygın peritonitle sonuçlanmıştır. İntraperitoneal yolla, LD50 farelerde ve sıçanlarda yaklaşık 300 mg/kg'dır. İntravenöz yolla, sıçanlardaki ve farelerdeki LD50 30 ve 60 mg/kg aralığında seyreder. İntravenöz olarak uygulanan dozlar kan basıncında çeşitli etkilerle ve artan bir kalp atım hızıyla sonuçlanmıştır.

Elektrokardiyogramlar kardiyak ritimde veya iletiminde herhangi bir düzensizlik göstermemiştir. Solunumdaki etkiler hafif ve değişken olmuştur. Deney sonucu akut hasar gözlemlenmeyen dokularda, herhangi bir bariz farklılaşan değişiklik bulunamamıştır. Çalışmalar nadir toprak elementlerinin iyonik bileşiklerinin intravenöz toksisitesinin, atom ağırlığıyla azalacağını, dolayısıyla lutesyum (^{177}Lu)'un gruptaki en düşük toksisiteye sahip olacağını göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Monoklonal antikorlar, peptitler veya diğ er substratlar gibi taşıyıcı moleküllerin lutesyum (^{177}Lu) klorür ile radyoaktif iş aretlenmesi eser metal safsızlıklarının varlığına çok duyarlıdır.

Radyoaktif iş aretli tıbbi ürün hazırlanmasında kullanılan tüm cam eş yaların, ş ırına iğ nelerini vs., bu gibi eser metal safsızlıklarının bulunmadığından emin olmak için tamamen temizlenmesi önemlidir. Eser metal safsızlık seviyelerini en aza indirmek için yalnızca, seyreltik aside karşı dirençli olduğu kanıtlanmış ş ırına iğ neleri (örneğin, metalik olmayan) kullanılmalıdır.

Uygunluk çalışmalarının bulunmadığı durumlarda, bu tıbbi ürün, radyoaktif iş aretlenecek tıbbi ürünlerin dış ındaki diğ er tıbbi ürünlerle karış tırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Aktivite Referans Zamanından (ART= üretimin sonu) itibaren 8 gün.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Radyasyondan korunmak için orijinal ambalajında saklayınız.

30°C'nin altındaki oda sıcaklığ ında saklayınız.

Radyofarmasötiklerin saklanması, TAEK'in radyoaktif ürünler ile ilgili yönetmelik ve mevzuat hükümlerine göre yapılır.

6.5. Ambalajın niteliğ i ve içeriğ i

Radyofarmasötik prekürsör çözeltisi, bromobütil bir plastik tıpa ve alüminyum mühür ile kapatılmış bir 10 ml renksiz tip I cam flakonda ambalajlıdır.

Her bir flakon, ART'de 8 – 400 GBq aralığ ındaki bir aktiviteye karş ılı gelen 0,1 – 5 ml arasında değ iş en bir hacim içerir.

Flakonlar, koruyucu zırhlama için kurş un bir kaba konur ve plastik bir kapta ambalajlanır. Her bir ambalaj kurş un bir kapta bir flakon içerir.

6.6. Beş eri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğ er özel önlemler

LUMARK hastalarda direkt kullanım için tasarlanmamıştır.

Genel uyarılar

Radyofarmasötikler, belirtilen klinik talimatlar doğrultusunda yalnızca yetkili kişiler tarafından teslim alınmalı, kullanılmalı ve uygulanmalıdır. Radyofarmasötiklerin teslim alınması, saklanması, kullanımı, sevkiyatı ve imhası, ilgili mevzuatlar hükümlerince gerçekleştirilir.

Radyofarmasötikler, hem radyasyon güvenliğ i hem de farmasötik kalite gerekliliklerini karşılayacak şekilde hazırlanmalıdır. Uygun aseptik önlemler alınmalıdır.

Uygulamadan önce, tıbbi ürünün hazırlama talimatları için, bkz. Bölüm 12.

Ürünün hazırlanması esnasındaki herhangi bir zamanda kabın bütünlüğü bozulur ise, ürün kullanılmamalıdır.

Uygulama işlemleri, tıbbi ürünün kontaminasyon riskini ve uygulayıcı kişinin ışınlanması en aza indirecek şekilde yürütülmelidir. Yeterli korunma zorunludur.

Yüzey doz değerleri ve birikmiş doz birçok faktöre bağlıdır. Yerinde ve iş süresince yapılan ölçümler önemlidir ve personele toplam radyasyon dozunun daha kesin ve öğretici olarak tespiti için pratik yapılmalıdır. Sağlık personeline, lutesyum (¹⁷⁷Lu) radyofarmasötikleri enjekte edilen hastalar ile yakın temas zamanını sınırlandırmaları için tavsiyede bulunulmalıdır. Hastaları görüntülemek için televizyon görüntüleme sistemlerinin kullanımı tavsiye edilir. Lutesyumun (¹⁷⁷Lu) uzun yarı ömrü dikkate alındığında, dahili kontaminasyondan kaçınılması özellikle tavsiye edilir. Bu nedenle, radyofarmasötikle (flakon/şırınga) ve hastayla herhangi bir doğrudan temasta koruyucu yüksek kalite (lateks/nitril) eldivenlerin kullanılması zorunludur. Tekrarlanan maruziyetten kaynaklanan radyasyon maruziyetini en aza indirmek için, yukarıdaki sıkı gözetimlerin dışında spesifik bir tavsiye bulunmamaktadır.

Radyofarmasötiklerin uygulanması; harici radyasyon veya kusmuktan, idrardan sıçramalar vs. kaynaklı kontaminasyon dolayısıyla diğer kişiler için risklere yol açar. Radyasyondan korunma önlemleri, ilgili mevzuatlar hükümlerince alınmalıdır.

LUMARK yalnızca tek kullanımlıktır.

Tüm kullanılmayan tıbbi ürün veya atık radyoaktif maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”, “Radyoaktif Madde Kullanımından Oluşacak Atıklara Dair Yönetmelik” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NEPHA TIBBİ CİHAZLAR SANAYİ VE TİCARET A.Ş.

Sedat Simavi Sok. No: 21/A Gül Apt. 06550 Çankaya/ANKARA

Tel : +90 312 441 88 14

Faks : +90 312 438 72 60

e-posta : nepha@nepha.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2019/563

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

11. DOZİMETRİ

Lutesyum (^{177}Lu) işaretli bir tıbbi ürünün uygulanmasını takiben çeşitli organlar tarafından alınan radyasyon dozu, radyoaktif işaretlenecek spesifik moleküle bağlı olacaktır.

Radyoaktif işaretlenecek preparatın uygulanmasını takiben her bir farklı tıbbi ürünün radyasyon dozimetre bilgileri, radyoaktif işaretlenecek spesifik tıbbi ürünün Kısa Ürün Bilgisi/Kullanma Talimatında mevcut olacaktır.

Aşağıdaki dozimetri tablosu, lutesyum (^{177}Lu) işaretli tıbbi ürünün uygulanmasını takiben veya LUMARK'ın kazara bir intravenöz enjeksiyonundan kaynaklanan konjuge olmayan lutesyumun (^{177}Lu) radyasyon dozuna katkısını değerlendirmek için verilmiştir.

Dozimetri tahminleri, lutesyumun biyodağılımını için önemli hedef organlar olarak kemik, karaciğer ve böbrekleri gösteren ICRP-30 tarafından sağlanan biyodağılım verilerine dayanmaktadır.

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

	ICRP-30 verileri
<i>Hedef organ</i>	Doz/Enjekte edilen aktivite (mGy/MBq)
Böbreküstü bezleri	0,018
Beyin	0,017
Memeler	0,005
Safra kesesi duvarı	0,012
Alt kalın bağırsak duvarı	0,868
İnce bağırsak	0,069
Mide duvarı	0,038
Üst kalın bağırsak duvarı	0,327
Kalp duvarı	0,009
Böbrekler	0,210
Karaciğer	0,220
Akciğerler	0,010
Kas	0,012
Overler	0,015
Pankreas	0,012
Kırmızı kemik iliği	1,090
Osteojenik hücreler	7,530
Deri	0,007
Dalak	0,008
Testisler	0,006
Timus	0,007
Tiroit	0,011
İdrar kesesi duvarı	0,240
Uterus	0,011
Toplam vücut	0,185
<i>Etkili doz (mSv/MBq)</i>	0,35

12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK TALİMATLAR

Kullanım öncesinde ambalajlama ve radyoaktivite kontrol edilmelidir. Bir iyonizasyon odası kullanılarak aktivite ölçülebilir. Lutesyum (^{177}Lu) bir beta (-)/gama yayıcıdır. Bir iyonizasyon odası kullanılarak yapılan aktivite ölçümleri, geometrik faktörlere oldukça hassastır ve bu nedenle yalnızca, uygun bir şekilde valide edilmiş olan geometrik koşullar altında uygulanmalıdır.

LUMARK yalnızca tek kullanımlıktır.

Sterilite ve radyoaktiviteyle ilişkili olağan önlemlere uyulmalıdır.

Flakon asla açılmamalıdır ve kurşun zırhı içerisinde muhafaza edilmelidir. Tıpanın dezenfeksiyonundan sonra tıbbi ürün, sterilize tek kullanımlık iğne ve şırınga kullanılarak tıpa üzerinden aseptik olarak çekilmelidir.

LUMARK'ın sterilitesini korumak ve işaretleme prosedürleri boyunca steriliteyi korumak için uygun aseptik önlemler alınmalıdır.

Kompleks yapıcı ajan ve diğer reaktifler lutesyum (^{177}Lu) klorürlü flakona eklenmelidir. Serbest lutesyum (^{177}Lu) kemiklerde tutulur ve birikir. Bu potansiyel olarak osteosarkomlarla sonuçlanabilir. Lutesyum (^{177}Lu) işaretli konjugatların intravenöz uygulamasından önce, eğer mevcut ise, serbest lutesyumlu (^{177}Lu) bir kompleks oluşturmak için, lutesyumun (^{177}Lu) hızlı bir renal klerensini sağlayan, DTPA gibi bir bağlanma ajanının eklenmesi tavsiye edilir.

Hasta ve çalışanların radyasyon maruziyetini en az düzeyde tutmak için, uygun kurşun korumalı ortamlarda çalışılmalıdır. Hasta uygulama dozu hazırlanması sırasında, su geçirmez eldivenler giyilmeli ve kurşun zırlı enjektörler kullanılmalıdır.

Uygun bir koruyucu zırh altında çözeltinin yabancı madde içerip içermediği ve berraklığı görsel olarak kontrol edilmelidir. Berrak olmayan ve/veya içerisinde herhangi bir madde görülen çözelti kullanılmamalıdır.

Hasta dozu, hastaya uygulanmadan hemen önce bir doz kalibratöründe ölçülmelidir.