

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lumark 80 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 80 GBq chlorku lutetu (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (ART), odpowiadających maksymalnie 160 mikrogramom lutetu. ART zdefiniowano jako zakończenie produkcji.

Każda fiolka zawiera objętość od 0,1 do 5 ml, odpowiadającą aktywności od 8 do 400 GBq (w ART).

Minimalna aktywność swoista wynosi 500 GBq/mg lutetu (^{177}Lu) w ART.

Okres półtrwania lutetu (^{177}Lu) wynosi 6,647 dnia. Lutet (^{177}Lu) powstaje w wyniku napromieniania neutronami wzbogaconego lutetu (^{176}Lu). Lutet (^{177}Lu) rozpada się do stabilnego hafnu (^{177}Hf), emitując promieniowanie β^- , przy czym większość promieniowania β^- (79,3%) ma maksymalną energię wynoszącą 0,497 MeV. Emitowana jest również niewielka ilość energii gamma, na przykład na poziomie 113 keV (6,2%) oraz 208 keV (11%).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór.

Przejrzysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Lumark jest prekursorem radiofarmaceutycznym. Z tego względu nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów. Do stosowania wyłącznie w celu oznaczania radioizotopem molekuł nośnikowych, które zostały specjalnie opracowane i dopuszczone do oznaczania radioizotopem za pomocą tego radionuklidu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Lumark może być stosowany wyłącznie przez specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie radioznakowania *in vitro*.

Dawkowanie

Ilość produktu Lumark niezbędnego do radioznakowania oraz ilość produktu leczniczego radioznakowanego lutetem (^{177}Lu) podawanego następnie pacjentowi zależy od rodzaju produktu leczniczego przeznaczonego do radioznakowania oraz zamierzonego sposobu jego użycia. Stosowne informacje dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do znakowania.

Dzieci i młodzież

Szczegółowe informacje na temat stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) u dzieci i młodzieży dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do znakowania.

Sposób podawania

Produkt Lumark jest przeznaczony do radioznakowania *in vitro* produktów leczniczych podawanych następnie pacjentowi zatwierdzoną drogą.

Produktu Lumark nie należy podawać bezpośrednio pacjentowi.

Produkt Lumark jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Instrukcja dotycząca sporządzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stwierdzenie lub podejrzenie ciąży, lub jeśli ciąża nie może być wykluczona (patrz punkt 4.6).

Informacje o przeciwwskazaniach do stosowania poszczególnych produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) poprzez radioznakowanie produktem Lumark są dostępne w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta każdego produktu leczniczego przeznaczonego do znakowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Indywidualne uzasadnienie korzyści do ryzyka

W przypadku każdego pacjenta narażenie na promieniowanie musi być uzasadnione możliwą korzyścią. Podawana aktywność powinna być w każdym przypadku tak mała, jak to możliwe do uzyskania wymaganego efektu terapeutycznego. Produkt Lumark nie jest przeznaczony do bezpośredniego podania pacjentowi, lecz powinien być używany do celów radioznakowania molekuł nośnikowych, takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy lub inne substraty.

Ogólne ostrzeżenia

Preparaty radiofarmaceutyczne mogą być odbierane, przygotowywane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby w odpowiednich warunkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie preparatów radiofarmaceutycznych regulują rozporządzenia i (lub) odpowiednie pozwolenia wydawane przez właściwe organy.

Przygotowanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się w sposób odpowiadający zarówno wymaganiom bezpieczeństwa radiologicznego, jak i tym dotyczącym jakości produktów farmaceutycznych. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Informacje o specjalnych ostrzeżeniach i szczególnych środkach ostrożności dla poszczególnych produktów leczniczych znakowanych lutetem ^{177}Lu dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do znakowania.

Ochrona przed promieniowaniem

Podawanie produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) o dużej aktywności (7,400 MBq) skutkuje przyjęciem średniej dawki promieniowania wynoszącej 4–11 $\mu\text{Sv/h}$ w odległości 1 m od pacjenta po 24 godzinach. Wartość ta jest poniżej progu uznanego za dopuszczalny do wypisania ze szpitala (20 $\mu\text{Sv/h}$). W przypadku osoby znajdującej się w pobliżu pacjenta, przy założeniu ciągłego narażenia w odległości 2 m oraz nieskończonego biologicznego okresu półtrwania (organizm pacjenta nie usuwa znakowanego produktu

po wypisie ze szpitala), dawka ta przełoży się na całkowitą dawkę wynoszącą ok. 0,6 mSv, co jest odpowiednikiem połowy limitu dawki określonej dla ogółu społeczeństwa (1 mSv/rok).

Informacje na temat środków ostrożności dla krewnych, opiekunów oraz personelu szpitala zamieszczono w punkcie 6.6.

Zaburzenia czynności nerek i hematologiczne

Zespół mielodysplastyczny i ostra białaczka

Przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki (AML) zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych izotopem lutetu (^{177}Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynnych (patrz punkt 4.8). Należy wziąć to pod uwagę, rozważając bilans korzyści i ryzyka, zwłaszcza u pacjentów z możliwymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza ekspozycja na chemioterapeutyki (takie jak środki alkilujące).

Mielosupresja

Niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia i rzadziej neutropenia mogą wystąpić podczas terapii radioligandami znakowanymi lutetem (^{177}Lu). Większość zdarzeń jest łagodna i przemijająca, ale w niektórych przypadkach pacjenci wymagali transfuzji krwi i płytek krwi. U niektórych pacjentów może to dotyczyć więcej niż jednej linii komórek i opisywano pancytopenię wymagającą przerwania leczenia. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać morfologię krwi i monitorować ją regularnie podczas leczenia.

Napromienianie nerek

Radioznakowane analogi somatostatyny są usuwane przez nerki. Nefropatię spowodowaną promieniowaniem zgłaszano po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny w leczeniu guzów neuroendokrynnych z użyciem innych radioizotopów. Czynność nerek, w tym wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR), należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia i podczas leczenia oraz należy rozważyć zastosowanie ochrony nerek, zgodnie z wytycznymi klinicznymi produktu leczniczego znakowanego radionuklidem.

Hepatotoksyczność

Po wprowadzeniu produktu do obrotu i w piśmiennictwie zgłoszono przypadki hepatotoksyczności u pacjentów z przerzutami do wątroby poddawanych terapii guzów neuroendokrynnych z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe lutetem (^{177}Lu). W trakcie leczenia należy regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiły ww. reakcje, konieczne może być zmniejszenie dawki.

Zespoły uwalniania hormonów

Odnotowano przypadki przełomu rakowiakowego i innych zespołów związanych z uwalnianiem hormonów z guzów neuroendokrynnych hormonalnie czynnych po zastosowaniu terapii z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe lutetem (^{177}Lu), które mogą być związane z napromienianiem komórek guza. Zgłoszone objawy obejmują nagłe zaczerwienienie twarzy i biegunkę związane z niedociśnieniem. W niektórych przypadkach (np. u pacjentów z niedostateczną farmakologiczną kontrolą objawów) należy rozważyć obserwację pacjentów podczas dobowej hospitalizacji. W przypadku kryzysów hormonalnych leczenie może obejmować: podanie dożylnie dużej dawki analogów somatostatyny, podanie dożylnie płynów, podanie kortykosterydów i skorygowanie zaburzeń elektrolitowych u pacjentów, u których występuje biegunka i (lub) wymioty.

Wynacznienie

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wynaczynienia ligandów znakowanych lutetem (^{177}Lu). W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego oraz niezwłocznie poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej oraz radiofarmaceutę. Postępowanie powinno być zgodne z lokalnymi protokołami.

Zespół rozpadu guza (TLS)

Zespół rozpadu guza (TLS) zgłoszono po terapii radioligandami znakowanymi lutetem (^{177}Lu). Pacjenci z niewydolnością nerek w wywiadzie oraz z nowotworem o dużej masie mogą być narażeni na większe ryzyko i powinni być leczeni przy zachowaniu większej ostrożności. Czynności nerek, a także równowagę elektrolitową należy ocenić podczas wizyty początkowej oraz w trakcie leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lutetu (^{177}Lu) z innymi produktami leczniczymi. Możliwe, że stosowanie leczenia chelatującego może prowadzić do interakcji w przypadku stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu).

Informacje dotyczące interakcji w związku z użyciem produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do znakowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

Gdy konieczne jest podanie preparatu radiofarmaceutycznego kobiecie w wieku rozrodczym, ważne jest ustalenie, czy dana kobieta jest w ciąży. Dopóki nie zostanie to wykluczone, należy założyć, że każda kobieta, u której nie wystąpiła miesiączka, jest w ciąży. W razie niepewności co do możliwej ciąży (jeżeli u kobiety nie wystąpiła miesiączka, jeżeli miesiączka jest bardzo nieregularna itp.) należy zaproponować pacjentce alternatywne techniki niewykorzystujące promieniowania jonizującego (jeśli takie istnieją). Ciążę należy wykluczyć za pomocą odpowiedniego, zatwierdzonego testu przed podaniem produktów leczniczych znakowanych lutetem 177 .

Ciąża

Produkty lecznicze znakowane lutetem (^{177}Lu) są przeciwwskazane do stosowania w przypadku stwierdzonej lub podejrzewanej ciąży, lub jeśli ciąża nie może być wykluczona (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Przed podaniem preparatów radiofarmaceutycznych matce karmiącej piersią należy rozważyć ewentualne opóźnienie podania radionuklidu do chwili zakończenia karmienia piersią oraz wybór najkorzystniejszego preparatu radiofarmaceutycznego pod względem przenikania aktywności do mleka. Jeśli podanie preparatu uznano za konieczne, należy zaprzestać karmienia piersią i wyrzucić cały odciągnięty pokarm.

Płodność

Biorąc pod uwagę zgłoszenia z piśmiennictwa oraz przyjmując podejście konserwatywne (maksymalna dawka dla pacjenta wynosząca 10 GBq, średni uzysk ze znakowania oraz brak dodatkowych środków), można uznać, że produkty lecznicze znakowane lutetem 177 nie mają szkodliwego wpływu na reprodukcję, w tym na uszkodzenia w procesie spermatogenezy w jądrach ani na uszkodzenia genetyczne w jądrach lub jajnikach.

Dalsze informacje dotyczące stosowania produktów leczniczych znakowanych lutetem 177 dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego danego produktu leczniczego przeznaczonego do znakowania.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Informacje dotyczące wpływu produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do znakowania.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ewentualne działania niepożądane pojawiające się w wyniku dożylnego podania znakowanego lutetem (^{177}Lu) produktu leczniczego przygotowanego w drodze radioznakowania produktem Lumark są zależne od zastosowanego produktu leczniczego. Stosowne informacje dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do znakowania. W przypadku każdego pacjenta ekspozycja na promieniowanie jonizujące musi być uzasadniona możliwymi do uzyskania korzyściami klinicznymi. Wartość podanej aktywności należy dobrać tak, żeby dawka wyemitowanego promieniowania była jak najmniejsza, pamiętając jednocześnie o konieczności osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego.

Narażenie na promieniowanie jonizujące wiąże się z możliwością wywołania nowotworu oraz wystąpienia wad wrodzonych. Dawka napromieniowania w wyniku narażenia terapeutycznego może prowadzić do zwiększonego występowania raka i mutacji. W każdym przypadku należy ocenić, czy ryzyko wynikające z napromieniania jest mniejsze niż ryzyko wynikające z samej choroby.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podzielono na grupy zgodnie z konwencją częstości występowania według MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową (zespół mielodysplastyczny) (patrz punkt 4.4)	Często
Ostra białaczka szpikowa (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niedokrwistość	Bardzo często
Trombocytopenia	
Leukopenia	
Limfopenia	
Neutropenia	Często
Pancytopenia	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	
Przełom rakowiaka	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zespół rozpadu guza	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Bardzo często
Wymioty	
Suchość w ustach	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości
Łysienie	Bardzo często

Opis wybranych działań niepożądanych

Wśród pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami otrzymujących radioligandy znakowane lutetem (^{177}Lu) celowane na specyficzny antygen błony stercza (PSMA) zgłaszano suchość w jamie ustnej, która była przemijająca.

Wśród pacjentów otrzymujących terapię z użyciem radionuklidów celowanych na receptory peptydowe lutetem (^{177}Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynnych obserwowano łysienie, opisywane jako łagodne i przemijające.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Obecność wolnego chlorku lutetu (^{177}Lu) w organizmie w wyniku nieumyślnego podania produktu Lumark prowadzi do nasilonego działania toksycznego na szpik kostny i uszkodzenia hematopoetycznych komórek macierzystych. W przypadku nieumyślnego podania produktu Lumark radioaktywność w organizmie pacjenta musi zostać zmniejszona przez natychmiastowe podanie (tj. w ciągu 1 godz.) substancji chelatujących, takich jak Ca-DTPA lub Ca-EDTA, w celu przyspieszenia eliminacji radionuklidu z organizmu.

Placówki medyczne stosujące produkt Lumark do znakowania molekuł nośnikowych dla celów terapeutycznych muszą dysponować następującymi preparatami:

- Ca-DTPA (dietylenodiaminooctan trisodu wapnia) lub
- Ca-EDTA (etylenodiaminooctan disodu wapnia)

Powyższe środki chelatujące eliminują radiotoksyczność lutetu (^{177}Lu) poprzez wymianę jonów wapnia w kompleksie na jony lutetu (^{177}Lu). Dzięki zdolności do tworzenia rozpuszczalnych w wodzie kompleksów z ligandami chelatowymi (DTPA, EDTA) kompleksy lutetu (^{177}Lu) są szybko usuwane przez nerki.

1 g substancji chelatującej powinien być podany jako wolne, trwające 3–4 minuty dożylnie wstrzyknięcia lub jako infuzja (1 g na 100–250 ml roztworu glukozy lub 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań).

Skuteczność chelatowania jest największa bezpośrednio po narażeniu lub w ciągu jednej godziny od narażenia, kiedy radionuklid ciągle jeszcze krąży i jest dostępny w płynach tkankowych i osoczu. Nawet po upływie więcej niż 1 godziny od narażenia nie należy rezygnować z podania czynnika chelatującego, który jednak będzie miał ograniczoną skuteczność. Dożylnie podawanie znakowanego produktu leczniczego nie powinno trwać dłużej niż 2 godziny.

Należy zawsze monitorować parametry krwi pacjenta i natychmiast podjąć stosowne działania, jeśli wyniki będą wskazywać na uszkodzenie szpiku kostnego.

Toksyczność wolnego lutetu (^{177}Lu) z powodu jego uwalniania się *in vivo* ze znakowanych biomolekuł do organizmu w trakcie terapii może zostać zmniejszona poprzez podanie czynników chelatujących.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Chlorek lutetu (^{177}Lu) powstaje w wyniku napromieniania neutronami lutetu 176 . Rozpada się on do hafnu ^{177}Hf , emitując promieniowanie beta o maksymalnej energii 498 keV. Okres półtrwania lutetu ^{177}Lu wynosi 6,647 dnia.

Właściwości farmakodynamiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) poprzez radioznakowanie produktem Lumark przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu. Stosowne informacje dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do znakowania.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lumark we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży na podstawie tego, że określony produkt leczniczy może być nieskuteczny lub niebezpieczny w części lub w całości populacji dzieci i młodzieży, oraz tego, że określony produkt leczniczy nie niesie ze sobą istotnych korzyści terapeutycznych w stosunku do istniejącego leczenia w przypadku dzieci i młodzieży. Uchylenie obowiązku nie obejmuje jednak zastosowań diagnostycznych ani terapeutycznych produktu leczniczego, jeśli te są związane z molekułami nośnikowymi (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) poprzez radioznakowanie produktem Lumark przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu.

Dystrybucja

Właściwości farmakokinetyczne lutetu (^{177}Lu) przebadano na szczurach oraz myszach. Dystrybucję oraz stężenia minerałów w organach przebadano przy małych (9–10 mg/kg) oraz dużych (19–20 mg/kg) dawkach podawanych szczurom dożylnie. Zaobserwowano, że ponad 78% dawek ulegało dystrybucji do wątroby, kości oraz śledziony. W przypadku lutetu (^{177}Lu) różne poziomy dawki nie skutkowały istotnie różnym wychwytem, który wynosił odpowiednio 65% dla wątroby, 5,3% dla śledziony oraz 13% dla kości jedną dobę po podaniu.

Jeśli chodzi o wzorzec dystrybucji we krwi, 2 godziny po podaniu 15% lutetu obecnego we krwi przeniknęło do komórek krwi, a pozostałe 85% nadal pozostawało w surowicy.

Szczegółowe badanie biodystrybucji chlorku lutetu (^{177}Lu) u myszy potwierdza względnie duży wychwyt w wątrobie, nerkach oraz szpiku kostnym. Wyniki wskazują, że chlorek lutetu (^{177}Lu) ulega nagromadzeniu w szpiku kostnym, i wskazują, jak istotne są związanie całości lutetu (^{177}Lu) z peptydami w momencie wstrzyknięcia oraz stabilność *in vivo* kompleksu radionuklidu i chelatu podczas leczenia.

Dane farmakokinetyczne dla produktu Lumark dotyczące wolnego lutetu:

Zakłada się, że zawartość radioaktywnego wolnego lutetu (^{177}Lu) po związaniu prekursora z molekułą nośną wyniesie mniej niż wskazana ilość w zależności od wykorzystanego nośnika. Stosowne dane są dostępne w charakterystyce produktu leczniczego dla znakowanych produktów leczniczych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Właściwości toksykologiczne produktów leczniczych znakowanych lutetem (^{177}Lu) poprzez radioznakowanie produktem Lumark przed podaniem zależą od rodzaju produktu leczniczego poddanego radioznakowaniu.

Nie przeprowadzono badań nad toksycznością u zwierząt z wykorzystaniem produktu Lumark.

Toksyczność chlorku lutetu (^{177}Lu) była przedmiotem badań na różnych ssakach i z wykorzystaniem różnych dróg podania. Podanie wewnątrztrzewnowe skutkowało uogólnionym zapaleniem otrzewnej wraz z zatrzymaniem oraz nagromadzeniem niewielkiej ilości płynu w jamie otrzewnej. Po podaniu dootrzewnowym wartość LD50 u myszy i szczurów wynosi ok. 300 mg/kg. Po podaniu dożylnym wartość LD50 u szczurów i myszy wynosi od 30 do 60 mg/kg. Dawki podawane dożylnie miały zróżnicowany wpływ na ciśnienie tętnicze oraz powodowały zmniejszoną częstość akcji serca. W elektrokardiogramach brak było nieregularności w rytmie sercowym lub przewodzeniu. Wpływ na oddychanie był nieznaczny i zróżnicowany. Nie stwierdzono dużych zmian różnicujących w tkankach, co wskazuje na brak dowodów ostrego uszkodzenia wynikającego z eksperymentu. Badania wskazują, że toksyczność w związku z podaniem dożylnym związków jonowych pierwiastków ziem rzadkich zmniejsza się wraz z ich masą atomową, przez co lutet (^{177}Lu) jest najmniej toksyczny z tej grupy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas chlorowodorowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Radioznakowanie produktów leczniczych takich jak przeciwciała monoklonalne, peptydy lub inne substraty chlorkiem lutetu (^{177}Lu) jest bardzo czułe na obecność śladowych zanieczyszczeń metalami.

Stąd bardzo ważne jest, aby wszelkie naczynia szklane, igły do strzykawek itp., używane do sporządzania radioznakowanego produktu leczniczego, zostały uprzednio dokładnie wyczyszczone w celu wyeliminowania możliwości wystąpienia śladowych zanieczyszczeń metalami. W celu zminimalizowania wystąpienia śladowych zanieczyszczeń metalami należy używać tylko igieł odpornych na rozcieńczone kwasy (np. niemetalicznych).

Nie mieszać niniejszego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi innymi niż produkt leczniczy do znakowania, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

8 dni od daty ART (= zakończenia produkcji).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.
Przechowywanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór prekursora radiofarmaceutycznego znajduje się w bezbarwnej fiolce ze szkła typu I o pojemności 10 ml zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej oraz zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem. Każda fiolka zawiera objętość od 0,1 do 5 ml, odpowiadającą aktywności od 8 do 400 GBq w ART.

Fiolki znajdują się w ołowianym pojemniku w celu zapewnienia ochrony i są zapakowane w plastikowy słoik.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę w ołowianym pojemniku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkt Lumark nie jest przeznaczony do bezpośredniego stosowania u pacjentów.

Preparaty radiofarmaceutyczne mogą być odbierane, przygotowywane i podawane wyłącznie przez upoważnione osoby w odpowiednich warunkach klinicznych. Odbiór, przechowywanie, stosowanie, przekazywanie i usuwanie preparatów radiofarmaceutycznych regulują rozporządzenia i (lub) odpowiednie pozwolenia wydawane przez właściwe organy.

Przygotowanie preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się w sposób odpowiadający zarówno wymaganiom bezpieczeństwa radiologicznego, jak i tym dotyczącym jakości produktów farmaceutycznych. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w zakresie aseptyki.

Instrukcja dotycząca sporządzenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 12.

Jeżeli w dowolnym momencie sporządzania produktu leczniczego dojdzie do naruszenia integralności pojemnika, nie należy go stosować.

Produkt należy podawać w sposób minimalizujący ryzyko jego zanieczyszczenia oraz narażenia operatorów na promieniowanie. Należy obowiązkowo stosować odpowiednią osłonę.

Dawki powierzchniowe oraz dawka skumulowana zależą od wielu czynników. Pomiary w placówce oraz podczas pracy mają krytyczne znaczenie i należy je wykonywać w celu dokładnego określenia ogólnej dawki promieniowania przyjętego przez personel i podania jej do wiadomości. Zaleca się, aby personel medyczny ograniczył czas bliskiego kontaktu z pacjentami, którym wstrzyknięto radiofarmaceutyki znakowane lutetem (^{177}Lu). Do monitorowania pacjentów zaleca się stosowanie systemu monitorów telewizyjnych. Biorąc pod uwagę okres półtrwania lutetu (^{177}Lu), jest to szczególnie zalecane dla uniknięcia skażenia wewnętrznego. Z tego względu w przypadku każdego bezpośredniego kontaktu z radiofarmaceutyką (fiolką, strzykawką) i pacjentem obowiązkowe jest stosowanie rękawic (lateksowych lub nitrylowych) wysokiej jakości. Nie ma konkretnych zaleceń w celu zminimalizowania narażenia na promieniowanie w wyniku wielokrotnego narażenia poza ścisłym przestrzeganiem powyższych zasad.

Podawanie radiofarmaceutyków stwarza ryzyko dla innych osób związane z zewnętrznym promieniowaniem lub skażeniem spowodowanym rozlaniem moczu, wymiotów itp. W związku z tym należy zastosować środki ochrony radiologicznej zgodne z krajowymi przepisami.

Produkt Lumark jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I.D.B Holland B.V.

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1013/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwiecień 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11. DOZYMETRIA

Dawka promieniowania wchłaniana przez poszczególne narządy w wyniku podania produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) zależy od typu cząsteczki poddanej radioznakowaniu.

Informacje dotyczące dozymetrii radiacyjnej każdego produktu leczniczego po podaniu preparatu radioznakowanego są dostępne w charakterystyce produktu leczniczego lub w ulotce dla pacjenta danego produktu przeznaczonego do znakowania.

Poniższa tabela dozymetryczna umożliwia ocenę udziału niezwiązanego lutetu (^{177}Lu) w dawce promieniowania przyjętej po podaniu produktu leczniczego znakowanego lutetem (^{177}Lu) lub w wyniku przypadkowego dożylnego wstrzyknięcia produktu Lumark.

Szacunkowe dane dozymetryczne opierają się na danych biodystrybucyjnych przekazanych przez ICRP-30, wskazujących na kości, wątrobę oraz nerki jako istotne narządy docelowe dla biodystrybucji lutetu.

Tabela 1. Dawka pochłonięta na jednostkę podanej aktywności dla różnych tkanek

	Dane ICRP-30
Narząd docelowy	Dawka/wstrzyknięta aktywność (mGy/MBq)
Nadnercza	0,018
Mózg	0,017
Piersi	0,005
Ściana pęcherzyka żółciowego	0,012
Ściana dolnej części jelita grubego	0,868
Jelito cienkie	0,069
Ściana żołądka	0,038
Ściana górnej części jelita grubego	0,327

Ściana serca	0,009
Nerki	0,210
Wątroba	0,220
Płuca	0,010
Mięśnie	0,012
Jajniki	0,015
Trzustka	0,012
Szpik kostny czerwony	1,090
Komórki osteogenne	7,530
Skóra	0,007
Śledziona	0,008
Jądra	0,006
Grasica	0,007
Tarczyca	0,011
Ściana pęcherza moczowego	0,240
Macica	0,011
Ogółem organizm	0,185
Dawka skuteczna (mSv/MBq)	0,35

12. INSTRUKCJA PRZYGOTOWANIA PRODUKTÓW RADIOFARMACEUTYCZNYCH

Przed użyciem produktu należy sprawdzić opakowanie oraz poziom radioaktywności. Aktywność można zmierzyć za pomocą komory jonizacyjnej. Lutet (^{177}Lu) jest źródłem promieniowania beta i gamma. Pomiary aktywności przy użyciu komory jonizacyjnej są bardzo wrażliwe na czynniki geometryczne, dlatego powinny być wykonywane wyłącznie w warunkach geometrycznych poddanych walidacji.

Produkt Lumark jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Należy zachować ogólne środki ostrożności dotyczące sterylności i radioaktywności.

Fiolka nie może być nigdy otwierana i musi być przechowywana wewnątrz ołowianej osłony. Produkt leczniczy należy pobrać z fiolki aseptycznie przez korek, po jego uprzednim zdezynfekowaniu, przy użyciu wysterylizowanej igły i strzykawki jednorazowego użytku.

W celu utrzymania sterylności produktu Lumark oraz całego procesu znakowania należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.

Środek kompleksujący i inne odczynniki należy dodać do fiolki z chlorkiem lutetu (^{177}Lu). Wolny lutet (^{177}Lu) jest wychwytywany i gromadzony w kościach. Może to skutkować rozwojem kostniakomięsaków. Przed dożylnym podaniem koniugatów znakowanych lutetem (^{177}Lu) zaleca się dodanie środka wiążącego, np. DTPA, aby utworzył on kompleks z potencjalnie występującym wolnym lutetem (^{177}Lu) umożliwiając szybkie wydalenie lutetu (^{177}Lu) w nerkach.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Holandia

B. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSUR)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PLASTIKOWY SŁOIK i OŁOWIANY POJEMNIK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lumark 80 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór
chlorek lutetu (^{177}Lu)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każdy ml roztworu zawiera 80 GBq chlorku lutetu (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (ART), odpowiadających maksymalnie 160 mikrogramom lutetu. ART zdefiniowano jako zakończenie produkcji.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas chlorowodorowy
Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór.
1 fiolka

Objętość: {Z} ml
Aktywność (w ART): {Y} GBq
Czas aktywności referencyjnej (ART): {DD/MM/RRRR} {gg:mm} CET
Aktywność swoista (w ART): {YY} GBq/mg
Masa Lu:
Kod klienta:
Miejsce przeznaczenia:

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania po radioznakowaniu *in vitro*. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE



8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP): {DD/MM/RRRR} gg:mm CET

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.
Sposób przechowywania powinien być zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi substancji radioaktywnych

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Holandia

12. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1013/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Lumark 80 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór
chlorek lutetu (^{177}Lu)

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania po radioznakowaniu *in vitro*.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP: {DD/MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Kod klienta:

6. INNE



B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lumark 80 GBq/ml prekursor radiofarmaceutyczny, roztwór Chlorek lutetu (^{177}Lu)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku skojarzonego z produktem Lumark, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej, który będzie nadzorował badanie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Lumark i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku radioznakowanego produktem Lumark
3. Jak stosować leki radioznakowane produktem Lumark
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać produkt Lumark
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Lumark i w jakim celu się go stosuje

Produkt Lumark nie jest lekiem i nie jest przeznaczony do samodzielnego stosowania.

Produkt Lumark nazywany jest prekursorem radiofarmaceutycznym. Zawiera substancję czynną chlorek lutetu (^{177}Lu).

Produkt Lumark jest przeznaczony do radioznakowania leków — techniki, w której leki są znakowane (radioznakowane) radioaktywną postacią pierwiastka lutet, znaną jako lutet (^{177}Lu). Leki te można wykorzystywać następnie w zabiegach medycznych do przenoszenia radioaktywności tam, gdzie jest ona potrzebna w organizmie, np. do miejsc występowania komórek rakowych.

Produkt Lumark jest wykorzystywany wyłącznie do znakowania leków, które zostały specjalnie opracowane do stosowania z substancją czynną — chlorkiem lutetu (^{177}Lu).

Stosowanie leków znakowanych lutetem (^{177}Lu) wiąże się z narażeniem na niewielkie ilości promieniowania. Lekarz prowadzący i lekarz medycyny nuklearnej uznali, że korzyść kliniczna wynikająca z zabiegu z zastosowaniem preparatu radiofarmaceutycznego przewyższa ryzyko wynikające z napromieniowania.

Należy zapoznać się z ulotką dla pacjenta leku, który ma zostać wyznakowany produktem Lumark.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku radioznakowanego produktem Lumark

Leku radioznakowanego produktem Lumark nie wolno stosować:

- jeśli pacjent ma uczulenie na lutet lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

-

Leczenie lekiem znakowanym radioaktywnie lutetem (^{177}Lu) może prowadzić do wystąpienia następujących działań niepożądanych:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość),
- zmniejszenie liczby płytek we krwi (trombocytopenia), które pełnią ważną rolę w zatrzymaniu krwawienia,
- zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia, limfopenia lub neutropenia), które pełnią ważną rolę w ochronie organizmu przed zakażeniem.

Większość tych zdarzeń jest łagodna i przemijająca.

U niektórych pacjentów opisywano zmniejszoną liczbę wszystkich 3 rodzajów krwinek (czerwonych krwinek, płytek krwi i białych krwinek - pancytopenię), wymagającą przerwania leczenia. Ponieważ lutet (^{177}Lu) może czasami wpływać na komórki krwi, lekarz przeprowadzi badania krwi przed rozpoczęciem leczenia i będzie je wykonywać w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli wystąpi duszność, zasinienie, krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł lub gorączka.

Podczas celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny stosowanej w leczeniu guzów neuroendokrynnych, radioznakowane analogi somatostatyny są wydalone przez nerki. Dlatego przed rozpoczęciem leczenia przez pacjenta i w trakcie leczenia lekarz przeprowadzi badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek.

Leczenie lutetem (^{177}Lu) może spowodować zaburzenia czynności wątroby. W celu monitorowania czynności wątroby w trakcie leczenia lekarz prowadzący przeprowadzi badanie krwi.

Produkty lecznicze znakowane radioaktywnie produktem lutet (^{177}Lu) mogą być podawane bezpośrednio do żyły pacjenta za pośrednictwem rurki nazywanej kaniulą. Zgłaszano przypadki wycieku płynu do otaczającej tkanki (wynaczynienie). Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent odczuwa obrzęk lub ból w ramieniu.

Po leczeniu guzów neuroendokrynnych lutetem (^{177}Lu) u pacjentów mogą wystąpić objawy związane z uwalnianiem hormonów z komórek guza, co określa się mianem przełomu rakowiakowego. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli czuje się słabo lub ma zawroty głowy lub gdy występują u niego nagle zaczerwienienia twarzy lub biegunka po leczeniu.

Leczenie lutetem (^{177}Lu) może spowodować wystąpienie zespołu rozpadu guza (TLS) wskutek szybkiego rozpadu komórek guza. Może to prowadzić do nieprawidłowych wyników badań krwi, nieregularnej pracy serca, niewydolności nerek lub napadów drgawkowych w ciągu tygodnia od zastosowania leczenia. Lekarz przeprowadzi badania krwi w celu monitorowania pacjenta pod kątem wystąpienia TLS. Należy powiadomić lekarza, jeśli wystąpią skurcze mięśni, osłabienie mięśni, splątanie lub duszności.

Przed podaniem produktu Lumark pacjent powinien:

- pić dużo wody przed podaniem leku radioznakowanego, aby przez pierwsze kilka godzin po zabiegu oddawać mocz tak często, jak to możliwe.

Dzieci i młodzież

Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi produktu leczniczego, który ma być znakowany radioaktywnie za pomocą produktu Lumark.

Leki radioznakowane produktem Lumark a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi medycyny nuklearnej o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, ponieważ mogą one zakłócać zabieg.

Nie ma danych na temat możliwych interakcji chlorku lutetu (^{177}Lu) z innymi lekami, ponieważ nie przeprowadzono stosownych badań.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem leków radioznakowanych produktem Lumark.

Jeżeli istnieje możliwość, że pacjentka jest w ciąży, jeżeli opóźnia się krwawienie miesięczne lub jeżeli pacjentka karmi piersią, należy poinformować o tym lekarza medycyny nuklearnej przed zastosowaniem leków radioznakowanych produktem Lumark.

W razie wątpliwości ważne jest skonsultowanie się z lekarzem medycyny nuklearnej.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę

Leków radioznakowanych produktem Lumark nie wolno podawać, jeśli pacjentka jest w ciąży.

Jeśli pacjentka karmi piersią

Jeśli pacjentka jest leczona lekami radioznakowanymi produktem Lumark, zostanie poproszona o zaprzestanie karmienia piersią.

Możliwość powrotu do karmienia piersią należy uzgodnić z lekarzem medycyny nuklearnej.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Leki stosowane w skojarzeniu z produktem Lumark mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy dokładnie zapoznać się z ulotką dla pacjenta tego leku.

3. Jak stosować leki radioznakowane produktem Lumark

Istnieją ścisłe przepisy dotyczące stosowania, przygotowywania i usuwania preparatów radiofarmaceutycznych. Leki radioznakowane produktem Lumark można stosować wyłącznie w specjalnie kontrolowanych miejscach. Produkt ten mogą przygotowywać i podawać wyłącznie osoby z odpowiednim przeszkoleniem i kwalifikacjami w zakresie bezpieczeństwa jego stosowania. Osoby te podejmują specjalne środki ostrożności w celu bezpiecznego stosowania produktu i na bieżąco informują pacjenta o swoich działaniach.

Lekarz medycyny nuklearnej nadzorujący zabieg zdecyduje o dawce leku radioznakowanego produktem Lumark, jaką należy zastosować w danym przypadku. Będzie to najmniejsza dawka niezbędna do uzyskania odpowiedniego wyniku, w zależności od leku towarzyszącego oraz jego zastosowania.

Podanie leku radioznakowanego produktem Lumark oraz przeprowadzenie zabiegu

Produkt Lumark może być stosowany wyłącznie w skojarzeniu z innym lekiem, który został specjalnie opracowany i dopuszczony do skojarzenia z produktem Lumark. Zostanie on podany wyłącznie w skojarzeniu.

Czas trwania zabiegu

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o standardowym czasie trwania zabiegu po podaniu leku radioznakowanego produktem Lumark.

Po podaniu leku radioznakowanego produktem Lumark

Lekarz medycyny nuklearnej poinformuje pacjenta o ewentualnych środkach ostrożności, jakie należy podjąć po przyjęciu leku radioznakowanego produktem Lumark. Z wszelkimi pytaniami należy zgłosić się do lekarza medycyny nuklearnej.

Podanie większej niż zalecana dawki leku radioznakowanego produktem Lumark

Lek radioznakowany produktem Lumark jest podawany przez lekarza medycyny nuklearnej w warunkach ścisłej kontroli, więc istnieje bardzo niewielka możliwość podania większej dawki. Jednak w przypadku przedawkowania zostanie wdrożone odpowiednie leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem produktu Lumark należy zwrócić się do lekarza medycyny nuklearnej nadzorującego zabieg.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek radioznakowany produktem Lumark może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Wśród pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących lek z lutetem (^{177}Lu) zgłaszano suchość w jamie ustnej, która była przemijająca.

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 pacjenta na 10):

- zmniejszenie liczby komórek krwi (płytki, krwinki czerwone lub białe)
- nudności
- wymioty
- łagodne, przemijające wypadanie włosów

Często (mogą występować u 1 pacjenta na 10):

- rak szpiku kostnego (zespół mielodysplastyczny)
- zmniejszona liczba białych krwinek (neutropenia)

Niezbędnie często (mogą występować u 1 pacjenta na 100):

- rak szpiku kostnego (ostra białaczka szpikowa)

Nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych):

- przełom rakowiakowy
- zespół rozpadu guza (szybki rozpad komórek guza)
- zmniejszona liczba czerwonych krwinek, płytek krwi i białych krwinek (pancytopenia)
- suchość w ustach

Przypadki raka szpiku kostnego (zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej) zgłaszano kilka lat po celowanej terapii radioizotopowej opartej na analogach somatostatyny znakowanych izotopem lutetu (^{177}Lu) w leczeniu guzów neuroendokrynnych.

Podanie leku radioznakowanego produktem Lumark wiąże się z dostarczeniem pewnej ilości promieniowania jonizującego (radioaktywności), które niesie ze sobą niewielkie ryzyko wystąpienia raka oraz powstania wad wrodzonych. We wszystkich przypadkach potencjalne korzyści z przyjęcia leku radioznakowanego przewyższają ryzyko związane z promieniowaniem.

Szczegółowe informacje są dostępne w ulotce dla pacjenta danego leku przeznaczonego do radioznakowania.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi medycyny nuklearnej. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać produkt Lumark

Preparat radiofarmaceutyczny nie jest przechowywany przez pacjenta. Za przechowywanie produktu Lumark odpowiedzialny jest specjalista. Produkt będzie przechowywany w odpowiednim miejscu. Przechowywanie

preparatów radiofarmaceutycznych powinno odbywać się zgodnie z obowiązującymi w danym kraju przepisami dotyczącymi materiałów radioaktywnych.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla specjalisty:

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed promieniowaniem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera produkt Lumark

- Substancja czynna to chlorek lutetu (^{177}Lu). Każdy ml roztworu zawiera 80 GBq chlorku lutetu (^{177}Lu) w czasie aktywności referencyjnej (ART), odpowiadających maksymalnie 160 mikrogramom lutetu. ART zdefiniowano jako zakończenie produkcji. (GBq: gigabekerel to jednostka miary radioaktywności).
- Inne składniki to kwas chlorowodorowy oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda produkt Lumark i co zawiera opakowanie

Produkt Lumark jest dostępny jako sterylny, przejrzysty i bezbarwny roztwór w bezbarwnej fiolce ze szkła typu I o pojemności 10 ml zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej oraz zabezpieczonej aluminiowym uszczelnieniem.

Każda fiołka zawiera objętość od 0,1 do 5 ml, odpowiadającą aktywności od 8 do 400 GBq w ART. Objętość zależy od ilości leków skojarzonych z produktem Lumark, niezbędnych do podania przez lekarza medycyny nuklearnej.

Każde opakowanie zawiera 1 szklaną fiolkę w ołowianym pojemniku, umieszczoną w plastikowym słoiku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Holandia
Tel: +31(0)13 5079 558
Faks: +31(0)13 5079 912
Email: quality@idb-radiopharmacy.com

Wytwórca

I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.

----->

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Pełna charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Lumark jest dostępna jako oddzielny dokument dołączony do opakowania produktu leczniczego, a jej zadaniem jest przekazanie personelowi medycznemu innych, dodatkowych informacji naukowych i praktycznych dotyczących stosowania tego produktu.

Należy zapoznać się z ChPL.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji chlorek lutetu (^{177}Lu), wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych pochodzących z literatury dotyczących wynaczynienia i istniejącego ostrzeżenia o wynaczynieniu zawartego w charakterystyce produktu leczniczego, a ponadto biorąc pod uwagę ryzyko wystąpienia nefropatii popromiennej i informacje o odpowiednich metodach wykrywania choroby nerek pochodzących z literatury i spontanicznych zgłoszeń, PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktu zawierającego chlorek lutetu (^{177}Lu) powinny zostać odpowiednio zmienione. Ponadto, w świetle dostępnych danych dotyczących pancytopenii i neutropenii pochodzących z literatury, badań i spontanicznych zgłoszeń, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego i prawdopodobnego mechanizmu działania, a także informacji o przypadkach kserostomii pochodzących z badań oraz na podstawie prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC uważa, że ustalono związek przyczynowy z chlorkiem lutetu (^{177}Lu) i stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających chlorek lutetu (^{177}Lu) powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji chlorek lutetu (^{177}Lu) komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego chlorek lutetu (^{177}Lu) (produktów leczniczych zawierających chlorek lutetu (^{177}Lu)) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu