PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 80 GBq lutecijeva (^{177}Lu) klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (engl. *activity reference time*, ART), što odgovara najviše 160 mikrograma lutecija. Vrijeme umjeravanja aktivnosti definirano je kao kraj proizvodnje.

Jedna bočica sadrži volumen u rasponu od 0,1 do 5 ml, što odgovara aktivnosti u rasponu od 8 do 400 GBq (pri ART-u).

Minimalna specifična aktivnost iznosi 500 GBq/mg lutecija (^{177}Lu) pri ART-u.

Lutecij (^{177}Lu) ima vrijeme poluraspada od 6 647 dana. Lutecij (^{177}Lu) nastaje neutronskom iradijacijom obogaćenog lutecija (^{176}Lu). Emitirajući β^--zračenje, lutecij (^{177}Lu) se raspada u stabilni hafnij (^{177}Hf), pri čemu najzastupljenije β^- zrake (79,3 %) imaju maksimalnu energiju od 0,497 MeV. Također se emitira gama-zračenje niske energije, primjerice 113 keV (6,2 %) i 208 keV (11 %).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.
Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lumark je radiofarmaceutski prekursor. Nije namijenjen za izravnu primjenu bolesnicima. Smije se koristiti isključivo za radioaktivno označavanje molekula nosača, koje su posebno razvijene i odobrene za radioaktivno označavanje ovim radionuklidom.

4.2 Doziranje i način primjene

Lumark smiju koristiti samo specijalisti s iskustvom u radioaktivnom označavanju *in vitro.*

Doziranje

Količina lijeka Lumark potrebna za radioaktivno označavanje i količina lijeka koji treba biti označen lutecijem (^{177}Lu), a koji se naknadno primjenjuje, ovisi o lijeku koji se radioaktivno označava i o njegovoj namjeni. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka / uputu o lijeku koji se radioaktivno označava.

Lijek koji više nije odobren

Pedijatrijska populacija
Za više informacija o pedijatrijskoj primjeni lijekova koji se označavaju lutecijem (^{177}Lu) pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku koji se radioaktivno označava.

Način primjene

Lumark je namijenjen za *in vitro* radioaktivno označavanje lijekova koji se naknadno primjenjuju odobrenim putem.
Lumark se ne smije primijeniti izravno bolesniku.
Lumark je namijenjen isključivo za jednokratnu upotrebu.
Za upute o neposrednoj pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Ustanovljena trudnoća, sumnja na trudnoću ili u slučaju kada trudnoća nije isključena (vidjeti dio 4.6).

Za informacije o kontraindikacijama za određeni lijek radioaktivno označen lutecijem (^{177}Lu) pomoću lijeka Lumark pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku koji se radioaktivno označava.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Procjena omjera koristi/rizika kod pojedinog bolesnika

Za svakog bolesnika izloženost zračenju mora biti opravdana očekivanom koristi. Primijenjena aktivnost u svakom slučaju mora biti na najnižoj razini koju je razumno moguće postići a da se istovremeno postigne potrebni terapijski učinak. Lumark se ne smije dati izravno bolesniku, već se mora upotrijebiti za radioaktivno označavanje molekula nosača, kao što su monoklonska protutijela, peptidi ili drugi supstrati.

Opća upozorenja

Radiofarmaceutike smiju zaprimati, koristiti i bolesnicima davati samo ovlaštene osobe u za to određenim kliničkim uvjetima. Prijem, skladištenje, uporaba, prijenos i odlaganje moraju se obavljati sukladno propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnih tijela.

Korisnik mora pripremiti radiofarmaceutike na način koji zadovoljava sigurnost od zračenja i farmaceutske zahtjeve kvalitete. Valja poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere predostrožnosti.

Za informacije o posebnim upozorenjima i mjerama predostrožnosti za primjenu lijekova koji se radioaktivno označavaju lutecijem (^{177}Lu) pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku koji se radioaktivno označava.

Zaštita od zračenja

Primjena visoke aktivnosti (7400 MBq) lijeka označenog lutecijem (^{177}Lu) rezultira prosječnom stopom doze zračenja na 1 m udaljenosti od bolesnika od 4-11 µSv/h nakon 24 sata. To je niža vrijedost od praga koji se smatra prihvatljivim za otpuštanje iz klinike (20 µSv/h). Za osobu koja se nalazi u blizini bolesnika, pod pretpostavkom stalne izloženosti na 2 m i beskonačnog biološkog vremena poluraspada (bez eliminacije od strane bolesnika nakon otpuštanja iz bolnice), ova stopa doze će dovesti do ukupne doze od otprilike 0,6 mSv, što odgovara približno polovici doze dozvoljene za opću populaciju (1 mSv/godinu).

Mjere predostrožnosti vezane uz rodbinu, njegovatelje i bolničko osoblje su navedene u dijelu 6.6.

Lijek koji više nije odobren

Oštećenje bubrega i hematološki poremećaji

Mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija
Mijelodisplastični sindrom (MDS) i akutna mijeloična leukemija (AML) uočeni su nakon peptidne radionuklidne terapije lutecijem (^{177} Lu) (engl. *Lutetium peptide receptor radionuclide therapy*) kod liječenja neuroendokrinih tumora (vidjeti dio 4.8). To je potrebno uzeti u obzir pri razmatranju omjera koristi i rizika, naročito u bolesnika s mogućim faktorima rizika poput prethodne izloženosti kemoterapeuticima (poput alkilirajućih tvari).

Mijelosupresija
Tijekom radioligandne terapije lutecijem (^{177}Lu) može se pojaviti anemija, trombocitopenija, leukopenija, limfopenija te manje često neutropenija. Događaji su većinom blagi i prolazni, ali u nekim slučajevima bolesnicima je bila potrebna transfuzija krvi i trombocita. U nekih bolesnika može biti zahvaćeno više od jedne stanične linije te je zabilježena pancitopenija zbog koje je bio potreban prekid liječenja. Krvnu sliku potrebno je provjeriti na početku liječenja i pratiti redovito tijekom liječenja, sukladno kliničkim smjernicama.

Zračenje bubrega
Radioaktivno označeni analozi somatostatina izlučuju se bubrezima. Nakon peptidne radionuklidne terapije s drugim radioizotopima kod liječenja neuroendokrinih tumora prijavljena je radijacijska nefropatija. Funkciju bubrega, uključujući brzinu glomerulne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR), potrebno je provjeriti na početku i tijekom liječenja te razmotriti zaštitu bubrega, sukladno kliničkim smjernicama za radioaktivno označene lijekove.

Hepatotoksičnost

Nakon stavljanja lijeka u promet i u literaturi zabilježeni su slučajevi hepatotoksičnosti u bolesnika s metastazama u jetri liječenima peptidnom radionuklidnom terapijom lutecijem (^{177}Lu) zbog neuroendokrinih tumora. Tijekom liječenja treba redovito pratiti funkciju jetre. U bolesnika u kojih nastane hepatotoksičnost možda će trebati sniziti dozu.

Sindrom oslobađanja hormona

Zabilježeni su slučajevi karcinoidne krize i drugih sindroma povezanih s oslobađanjem hormona iz funkcionalnih neuroendokrinih tumora nakon peptidne radionuklidne terapije lutecijem (^{177}Lu), što je možda povezano sa zračenjem tumorskih stanica. Zabilježeni simptomi uključuju navale crvenila i proljev povezan s hipotenzijom. U nekim slučajevima treba razmotriti jednodnevnu hospitalizaciju i promatranje bolesnika (npr. bolesnika sa slabom farmakološkom kontrolom simptoma). U slučaju hormonske krize, liječenje može uključiti: intravensku primjenu visokih doza analoga somatostatina, intravenske tekućine, kortikosteroide i korekciju poremećaja elektrolita u bolesnika s proljevom i/ili povraćanjem.

Ekstravazacija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi ekstravazacije liganada obilježenih lutecijem (^{177}Lu). U slučaju ekstravazacije potrebno je odmah prekinuti infuziju lijeka i smjesta obavijestiti liječnika iz područja nuklearne medicine i ljekarnika nadležnog za radiofarmaceutike. Zbrinjavanje treba biti sukladno važećim protokolima.

Sindrom lize tumora

Nakon radioligandne terapije lutecijem (^{177}Lu) prijavljen je sindrom lize tumora. Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom u anamnezi i velikim tumorskim opterećenjem mogu imati veći rizik i potrebno ih je liječiti uz pojačan oprez. Na početku i tijekom liječenja potrebno je procijeniti funkciju bubrega i ravnotežu elektrolita.

Lijek koji više nije odobren

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcije lutecija (^{177}Lu) s drugim lijekovima. Moguća primjena kelirajućih lijekova može ometati primjenu lijekova označenih lutecijem (^{177}Lu).

Za informacije o interakcijama prilikom primjene lijekova radioaktivno označenih lutecijem (^{177}Lu) pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku koji se radioaktivno označava.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ako se radiofarmaceutik namjerava primijeniti u žene reproduktivne dobi, važno je utvrditi je li trudna. Za svaku ženu kojoj je izostala mjesečnica treba pretpostaviti da je trudna dok se ne utvrdi suprotno. Ako se sumnja na moguću trudnoću (ako je ženi izostala mjesečnica, ako su joj mjesečnice neredovite itd.), bolesnici treba ponuditi alternativne metode u kojima se ne primjenjuje ionizirajuće zračenje (ako je takva metoda dostupna). Prije korištenja lijekova označenih lutecijem (^{177}Lu) valja isključiti mogućnost trudnoće pomoću prikladnog/validiranog testa.

Trudnoća

Lijekovi radioaktivno označeni lutecijem (^{177}Lu) kontraindicirani su u slučaju ustanovljene trudnoće, kada se sumnja na trudnoću ili kada trudnoća nije isključena (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Prije davanja radiofarmaceutika majci koja doji, potrebno je razmotriti može li se davanje odgoditi dok majka ne prestane dojiti te odrediti koji je radiofarmaceutik najprikladniji s obzirom na izlučivanje aktivnosti u majčino mlijeko. Ako se primjena smatra neophodnom, dojenje se mora prekinuti, a izdojeno mlijeko se mora baciti.

Plodnost

Prema izvješćima iz literature te uz primjenu konzervativnog pristupa (najveća doza za bolesnika od prosječno 10 GBq, prosječni prinos označenosti i bez dodatnih mjera) može se smatrati da lijekovi radioaktivno označeni lutecijem (^{177}Lu) ne dovode do reproduktivne toksičnosti, uključujući oštećenje spermatogeneze u testisima ili genetska oštećenja u testisima ili jajnicima.

Daljnje informacije o primjeni lijekova radioaktivno označenih lutecijem (^{177}Lu) navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka koji se radioaktivno označava.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Informacije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nakon liječenja lijekovima radioaktivno označenima lutecijem (^{177}Lu) navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka/uputi o lijeku koji se radioaktivno označava.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave nakon intravenske primjene lijekova radioaktivno označenih lutecijem (^{177}Lu) pomoću lijeka Lumark ovisit će o specifičnom lijeku koji se primjenjuje. Takve su informacije navedene u sažetku opisa svojstava lijeka/uputi o lijeku koji se radioaktivno označava.

Lijek koji više nije odobren

Za svakog bolesnika izlaganje ionizirajućem zračenju mora biti opravdano na osnovi vjerojatne kliničke koristi. Primijenjena aktivnost mora biti takva da je dobivena doza zračenja što manja moguća, uzimajući u obzir potrebu da se postigne željeni terapijski rezultat.

Izloženost ionizirajućem zračenju povezana je s nastankom raka i potencijalom za razvoj nasljednih oštećenja. Doza zračenja do koje dolazi zbog terapijske izloženosti može rezultirati povećanom incidencijom raka i mutacija. U svim je slučajevima neophodno osigurati da su rizici od zračenja manji od rizika same bolesti koja se liječi.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su razvrstane u skupine prema učestalosti sukladno MedDRA-inoj konvenciji: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojava	**Učestalost**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
refraktorna citopenija s višelinijskom displazijom (mijelodisplastični sindrom) (vidjeti dio 4.4)	često
akutna mijeloična leukemija (vidjeti dio 4.4)	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
anemija	vrlo često
trombocitopenija	
leukopenija	
limfopenija	
neutropenija	često
pancitopenija	nepoznato
Endokrini poremećaji	
karcinoidna kriza	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	
sindrom lize tumora	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	
mučnina	vrlo često
povraćanje	
suha usta	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
alopecija	vrlo često

Lijek koji više nije odobren

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji su primali lutecijem (^{177}Lu)-označene radioligande usmjerene na PSMA zabilježena su suha usta, no to je bilo prolazno.

U bolesnika koji su primali peptidnu radionuklidnu terapiju lutecijem (^{177}Lu) za liječenje neuroendokrinih tumora zabilježena je alopecija, opisana kao blaga i privremena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Prisutnost slobodnog lutecijeva (^{177}Lu) klorida u tijelu nakon nehotične primjene lijeka Lumark dovest će do povećane toksičnosti u koštanoj srži i oštećenja krvotvornih matičnih stanica. Stoga je u slučaju nehotične primjene lijeka Lumark radiološku toksičnost za bolesnika potrebno smanjiti trenutačnim (tj. u roku od sat vremena) davanjem pripravaka za kelaciju poput Ca-DTPA ili Ca-EDTA kako bi se povećala eliminacija radionuklida iz tijela.

Sljedeći pripravci moraju biti dostupni u zdravstvenim ustanovama koje upotrebljavaju Lumark za radioaktivno označavanje molekula nosača u terapijske svrhe:

- Ca-DTPA (trinatrijev kalcijev dietilentriaminpentaacetat) ili
- Ca-EDTA (kalcijev dinatrijev etilendiamintetraacetat)

Navedeni kelirajući agensi pomažu pri eliminaciji radioaktivne toksičnosti lutecija (^{177}Lu) izmjenom kalcijeva iona u kompleksu s lutecijevim (^{177}Lu) ionom. Zbog sposobnosti tvorbe kompleksa topljivih u vodi s pomoću kelacijskih liganda (DTPA, EDTA) ovi se kompleksi i vezani lutecij (^{177}Lu) brzo eliminiraju putem bubrega.

Jedan gram kelirajućih agensa potrebno je primijeniti sporom intravenskom injekcijom tijekom 3-4 minute ili infuzijom (1 g u 100 – 250 mL glukoze ili otopine za injekciju natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9 %)).

Djelotvornost kelacije najveća je neposredno nakon ili unutar jednoga sata od izlaganja kada je radionuklid u cirkulaciji ili je dostupan u tkivnim tekućinama i plazmi. Međutim, razdoblje dulje od jednog sata nakon izlaganja ne isključuje primjenu i učinkovitost pripravka za kelaciju, koja je u tom slučaju smanjena. Intravensku primjenu lijeka ne bi trebalo odgoditi za više od 2 sata.

U svakom slučaju potrebno je pratiti krvne parametre bolesnika te odmah poduzeti odgovarajuće mjere ako postoji dokaz o oštećenju koštane srži.

Toksičnost slobodnog lutecija (^{177}Lu) zbog *in vivo* otpuštanja iz označene biomolekule u tijelu tijekom terapije moguće je smanjiti naknadnom primjenom kelirajućih agensa.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena, ATK oznaka: nije još dodijeljena

Lutecijev (^{177}Lu) klorid nastaje iradijacijom ^{176}Lu s neutronima. Raspada se do ^{177}Hf (hafnija) emitirajući beta zračenje od maksimalno 498 keV. ^{177}Lu – lutecij ima vrijeme poluraspada od 6647 dana.

Farmakodinamička svojstva lijekova radioaktivno označenih lutecijem (^{177}Lu) primjenom lijeka Lumark prije davanja bolesniku ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka/uputu o lijeku koji se radioaktivno označava.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s lijekom Lumark u svim podskupinama pedijatrijske populacije na temelju činjenice da će konkretan lijek vjerojatno biti neučinkovit ili nesiguran u dijelu ili cjelokupnoj pedijatrijskoj populaciji te činjenice da konkretan lijek ne predstavlja značajnu terapijsku korist u odnosu na postojeće terapije koje se daju pedijatrijskim bolesnicima. Međutim, navedeno se izuzeće ne prenosi ni na jednu dijagnostičku ili terapijsku uporabu lijeka kada je povezan s molekulom nosačem (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Lijek koji više nije odobren

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijekova radioaktivno označenih lutecijem (^{177}Lu) pomoću lijeka Lumark prije davanja bolesniku, ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava.

Distribucija

Farmakokinetička svojstva lutecija (^{177}Lu) su ispitivana u štakora i miševa. Distribucija i mineralne koncentracije u organima ispitivane su pri niskim (9 – 10 mg/kg) i visokim (19 – 20 mg/kg) dozama koje su štakorima davane intravenski. Ispostavilo se da je više od 78 % doza distriburirano u jetru, kosti i slezenu. U pogledu lutecija (^{177}Lu), različite razine doza nisu rezultirale bitno različitim unosom; 65 % pojavilo se u jetri, 5,3 % u slezeni te 13 % u kostima prvog dana nakon primjene.
U odnosu na uzorak distribucije u krvi, ispostavilo se da je 2 sata nakon primjene 15 % lutecija prisutno u krvi ušlo u krvne stanice, a preostalih 85 % ostalo je prisutno u serumu.

Detaljnije ispitivanje biološke distribucije lutecijeva (^{177}Lu) klorida u miševa potvrđuje relativno visok unos u jetru, bubrege i koštanu srž. Rezultati ukazuju da se lutecijev (^{177}Lu) klorid nakuplja u koštanoj srži te naglašavaju važnost da cjelokupni lutecij (^{177}Lu) bude vezan za peptide u injekciji, kao i *in vivo* stabilnost kompleksa radionuklida i kelatora tijekom terapije.

Farmakokinetički podaci o lijeku Lumark povezani sa slobodnim lutecijem

Kada se prekursor veže na molekulu nosača, sadržaj radioaktivnog slobodnog lutecija (^{177}Lu) trebao bi biti ispod navedenih količina, ovisno o nosaču koji se upotrebljava. Relevantni podaci uključeni su u sažetku opisa svojstava lijeka označenih lijekova.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka svojstva lijekova radioaktivno označenih lutecijem (^{177}Lu) pomoću lijeka Lumark prije davanja bolesniku, ovise o prirodi lijeka koji se radioaktivno označava.

Nisu provedena ispitivanja toksičnosti lijeka Lumark na životinjama.

Toksičnost lutecijeva (177Lu) klorida je ispitivana u različitih sisavaca i koristeći različite puteve primjene. Intraperitonealna primjena dovela je do pojave generaliziranog peritonitisa s adhezijom i nakupljanjem manje količine tekućine u peritonealnoj šupljini. Kod intraperitonealnog načina primjene u miševa i štakora LD50 iznosi otprilike 300 mg/kg. Kod intravenskog načina primjene u miševa i štakora LD50 iznosi između 30 i 60 mg/kg. Doze davane intravenski rezultirale su različitim učincima na krvni tlak i smanjenje srčane frekvencije. Elektrokardiogrami nisu pokazali nepravilnosti srčanog ritma ili provodljivosti. Učinci na disanje bili su blagi i promjenljivi. Nisu pronađene makroskopske razlike u tkivu, što znači da nema dokaza o akutnom oštećenju nastalom zbog eksperimenta. Ispitivanja ukazuju da bi se intravenska toksičnost ionskih spojeva rijetkih elemenata smanjila s atomskom težinom, zbog čega je lutecij (^{177}Lu) najmanje toksičan element iz tog niza.

Lijek koji više nije odobren

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kloridna kiselina
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Radioaktivno označavanje molekula nosača, kao što su monoklonska protutijela, peptidi ili ostali supstrati, s lutecijevim (^{177}Lu) kloridom vrlo je osjetljivo na prisutnost metalnih onečišćenja u tragovima.

Važno je da se cjelokupan stakleni pribor, igle za štrcaljke itd. koji se upotrebljava za pripremu radioaktivno označenog lijeka temeljito očisti kako bi se osiguralo da nema metalnih onečišćenja u tragovima. Kako bi se smanjila razina metalnih onečišćenja u tragovima, treba upotrebljavati samo igle za štrcaljke (primjerice nemetalne) koje su dokazano otporne na razrijeđenu kiselinu.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s lijekovima koji nisu lijekovi koji se radioaktivno označavaju.

6.3 Rok valjanosti

8 dana od datuma vremena umjeravanja aktivnosti (= kraja proizvodnje).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od zračenja.
Radiofarmaceutike je potrebno čuvati u skladu s nacionalnim propisima za radioaktivne materijale.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina radiofarmaceutskog prekursora pakirana je u bezbojnoj staklenoj bočici tipa I od 10 mL koja je zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.
Jedna bočica sadrži volumen od 0,1 do 5 ml, što odgovara aktivnosti između 8 i 400 GBq pri ART-u.

Bočice su radi zaštite smještene u olovnom spremniku i zapakirane u plastičnu posudu.
Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu u olovnom spremniku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lumark nije namijenjen za izravnu primjenu bolesnicima.

Radiofarmaceutike smiju zaprimati, upotrebljavati i bolesnicima davati samo ovlaštene osobe u za to određenim kliničkim uvjetima. Prijem, skladištenje, uporaba, prijenos i odlaganje moraju se obavljati sukladno propisima i/ili odgovarajućim dozvolama nadležnih tijela.

Radiofamaceutici moraju biti pripremljeni na način koji zadovoljava i sigurnost od zračenja i farmaceutske zahtjeve kvalitete. Valja poduzeti odgovarajuće aseptičke mjere predostrožnosti.

Za uputu o neposrednoj pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 12.

Ako se u bilo kojem trenutku pripreme ovog lijeka naruši cjelovitost ovog spremnika, lijek se ne smije upotrijebiti.

Postupci primjene trebaju se izvoditi na način da se što više smanji rizik od kontaminacije lijeka i zračenja operatora. Obvezna je odgovarajuća zaštita.

Stope površinske doze i akumulirana doza ovise o brojnim čimbenicima. Mjerenja na lokaciji i tijekom rada od ključne su važnosti i trebalo bi ih provoditi u svrhu preciznijeg i upućenijeg određivanja ukupne doze zračenja koju primi osoblje. Zdravstvenom osoblju se savjetuje da ograniči vrijeme bliskog kontakta s bolesnicima kojima su ubrizgani radiofarmaceutici s lutecijem (^{177}Lu). Preporučuje se upotreba televizijskih sustava za nadzor bolesnika. Zbog dugog vremena poluraspada lutecija (^{177}Lu) osobito se preporučuje izbjegavanje unutarnje kontaminacije. Zbog toga je obvezna upotreba visoko kvalitetnih zaštitnih rukavica (od lateksa/nitrila) u svakom izravnom dodiru s radiofarmaceutikom (bočica/štrcaljka) i bolesnikom. Kako bi se izloženost zračenju kod ponavljanog izlaganja svela na najmanju moguću mjeru, ne postoje određene preporuke, osim strogog pridržavanja gore navedenih preporuka.

Lijek koji više nije odobren

Primjena radiofarmaceutika stvara rizik za ostale osobe od vanjskog zračenja ili kontaminacije prolijevanjem urina, povraćanjem itd. Nužno je poduzeti mjere zaštite od zračenja u skladu s nacionalnim propisima.

Lumark je namijenjen isključivo za jednokratnu upotrebu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1013/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. lipnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. travnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. DOZIMETRIJA

Doza zračenja koju prime različiti organi nakon primjene lijeka označenog lutecijem (^{177}Lu) ovisit će o konkretnoj molekuli koja se radiaktivno označava.

Informacije o radijacijskoj dozimetriji svakog pojedinog lijeka nakon primjene radioaktivno označenog pripravka navedene su u sažetku opisa svojstava lijeka / uputi o lijeku koji se radioaktivno označava.

Dozimetrijska tablica priložena je u nastavku kako bi se procijenio doprinos nekonjugiranog lutecija (^{177}Lu) radijacijskoj dozi nakon primjene lijeka označenog lutecijem (^{177}Lu) ili kao rezultat nehotičnog intravenskog injiciranja lijeka Lumark.

Dozimetrijske procjene temelje se na podacima o biološkoj distribuciji prema ICRP-30, koje pokazuju da su kosti, jetra i bubrezi važni ciljni organi za biološku distribuciju lutecija.

Tablica 1.: Apsorbirana doza po primijenjenoj jedinici aktivnosti za različita tkiva

	Podaci prema ICRP-30
Ciljni organ	**Doza / Injicirana aktivnost (mGy/MBq)**
Nadbubrežne žlijezde	0,018
Mozak	0,017
Grudi	0,005
Stijenka žučnog mjehura	0,012

Lijek koji više nije odobren

Stijenka donjeg dijela debelog crijeva	0,868
Tanko crijevo	0,069
Žučna stijenka	0,038
Stijenka gornjeg dijela debelog crijeva	0,327
Srčana stijenka	0,009
Bubrezi	0,210
Jetra	0,220
Pluća	0,010
Mišić	0,012
Jajnici	0,015
Gušterača	0,012
Crvena koštana srž	1,090
Osteogene stanice	7,530
Koža	0,007
Slezena	0,008
Testisi	0,006
Prsna žlijezda	0,007
Štitna žlijezda	0,011
Stijenka mokraćnog mjehura	0,240
Maternica	0,011
Ukupno u tijelu	**0,185**
Efektivna doza (mSv/MBq)	***0,35***

Lijek koji više nije odobren

12. UPUTE ZA PRIPREMU RADIOFARMACEUTIKA

Prije uporabe potrebno je provjeriti pakiranje i radioaktivnost. Aktivnost se može izmjeriti upotrebom ionizacijske komore. Lutecij (^{177}Lu) jest beta(-)/gama emiter. Mjerenja aktivnosti upotrebom ionizacijske komore izrazito su osjetljiva na geometrijske faktore, stoga ih treba obavljati samo u prikladno validiranim geometrijskim uvjetima.

Lumark je namijenjen isključivo za jednokratnu upotrebu

Potrebno je pridržavati se uobičajenih mjera opreza u pogledu sterilnosti i radioaktivnosti.

Bočica se nikada ne smije otvarati i mora se čuvati unutar olovnog spremnika. Lijek se nakon dezinfekcije čepa mora aseptički izvući kroz čep upotrebom sterilizirane igle i štrcaljke za jednokratnu uporabu.

Potrebno je pridržavati se prikladnih mjera opreza u pogledu aseptičnosti kako bi se zadržala sterilnost lijeka Lumark i sterilnost tijekom procesa označavanja.

U bočicu s lutecijevim (^{177}Lu) kloridom potrebno je dodati agens za stvaranje kompleksa i ostale reagense. Slobodni lutecij (^{177}Lu) veže se i nakuplja u kostima. To bi potencijalno moglo dovesti do razvoja osteosarkoma. Prije intravenske primjene konjugata označenih lutecijem (^{177}Lu) preporučuje se dodavanje

agensa za vezanje kao što je DTPA kako bi se oblikovao kompleks sa slobodnim lutecijem (^{177}Lu), u slučaju da je prisutan, što dovodi do brzog bubrežnog odstranjenja lutecija (^{177}Lu).

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

PLASTIČNA POSUDA i OLOVNI SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina
lutecijev (^{177}Lu) klorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedan ml otopine sadrži 80 GBq lutecijeva (^{177}Lu) klorida u vrijeme umjeravanja aktivnosti (ART), što odgovara najviše 160 mikrograma lutecija. Vrijeme umjeravanja aktivnosti definirano je kao kraj proizvodnje.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Kloridna kiselina
Voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Radiofarmaceutski prekursor, otopina.
1 bočica

Volumen: {Z} ml
Aktivnost (pri ART-u): {Y} GBq
Vrijeme umjeravanja aktivnosti (ART): {DD/MM/GGGG} {ss:mm} CET
Specifična aktivnost (pri ART-u): {YY} GBq/mg
Masa Lu-a:
Kôd naručitelja:
Odredište:

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu nakon radioaktivnog označavanja *in vitro*. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu upotrebu.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek koji više nije odobren

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO



8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti: {DD/MM/GGGG} ss:mm CET

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od zračenja.
Potrebno je čuvati u skladu s lokalnim propisima za radioaktivne tvari.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1013/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Lijek koji više nije odobren

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina
lutecijev (^{177}Lu) klorid

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu nakon radioaktivnog označavanja *in vitro*.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti {DD/MM/GGGG}

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Kôd naručitelja:

6. DRUGO



Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutski prekursor, otopina
lutecijev (^{177}Lu) klorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što dobijete lijek u kombinaciji s Lumarkom jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku nuklearne medicine koji će nadgledati postupak.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lumark i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek koji je radioaktivno označen Lumarkom
3. Kako koristiti lijek koji je radioaktivno označen Lumarkom
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lumark
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Lijek koji više nije odobren

1. Što je Lumark i za što se koristi

Lumark nije lijek i nije namijenjen samostalnoj uporabi.

Lumark je takozvani radiofarmaceutski prekursor. Sadrži djelatnu tvar lutecijev (^{177}Lu) klorid.

Lumark se upotrebljava za radioaktivno označavanje lijekova, tehniku u kojoj se lijekovi označavaju (radioaktivno označavaju) radioaktivnim oblikom elementa lutecija poznatog pod nazivom lutecij (^{177}Lu). Ti se lijekovi potom mogu koristiti u medicinskim postupcima za prijenos radioaktivnosti do mjesta u tijelu na kojem je potrebna, poput tumorskih stanica.

Lumark se upotrebljava samo za radioaktivno označavanje lijekova koji su posebno osmišljeni za uporabu s djelatnom tvari lutecijevim (^{177}Lu) kloridom.

Uporaba lijekova označenih lutecijem (^{177}Lu) uključuje izlaganje malim količinama radioaktivnosti. Vaš liječnik i liječnik nuklearne medicine smatraju da klinička korist koju ćete dobiti u postupku s radiofarmaceutikom nadilazi rizik od zračenja.

Pogledajte uputu o lijeku za lijek koji će biti radioaktivno označen Lumarkom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek koji je radioaktivno označen Lumarkom

Lijek koji je radioaktivno označen Lumarkom ne smije se primijeniti:
- ako ste alergični na lutecij ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili vjerujete da biste mogli biti trudni.

Upozorenja i mjere opreza
Liječenje lijekom koji je radioaktivno označen lutecijem (^{177}Lu) može dovesti do sljedećih nuspojava:
- smanjeni broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- smanjeni broj krvnih pločica u krvi (trombocitopenija), koje su važne za zaustavljanje krvarenja
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica (leukopenija, limfopenija ili neutropenija), koje su važne za zaštitu tijela od infekcija

Ovi su događaji većinom blagi i privremeni.
Kod nekih je bolesnika zabilježen smanjeni broj svih krvnih stanica (eritrocita, trombocita i leukocita – pancitopenija), zbog čega je bio potreban prekid liječenja. Budući da lutecij (^{177}Lu) može ponekad utjecati na krvne stanice, liječnik će Vam provjeriti krvnu sliku prije početka liječenja te u redovitim vremenskim razmacima tijekom liječenja.
Obratite se svom liječniku ako primijetite nedostatak zraka, stvaranje modrica, krvarenje iz nosa, krvarenje desni ili ako dobijete vrućicu.

Tijekom peptidne radionuklidne terapije neuroendokrinih tumora, radioaktivno označeni analozi somatostatina izlučuju se bubrezima. Liječnik će stoga provesti krvne pretrage kako bi Vam izmjerio funkciju bubrega prije početka i tijekom liječenja.

Liječenje lutecijem (^{177}Lu) može uzrokovati poremećaje funkcije jetre. Liječnik će Vam provesti krvnu pretragu za praćenje funkcije jetre tijekom liječenja.

Lijekovi označeni markom Lutecij-177 mogu se izravno primijeniti u venu s pomoću cjevčice poznate pod nazivom kanila. Zabilježeni su slučajevi curenja tekućine u okolno tkivo (ekstravazacija). Prijavite svom liječniku ako primijetite oticanje ili bol u ruci.

Nakon liječenja neuroendokrinih tumora lutecijem (^{177}Lu), bolesnici mogu imati simptome povezane s oslobađanjem hormona iz tumorskih stanica, poznatih kao karcinoidna kriza. Obavijestite svog liječnika ako nakon liječenja osjetite nesvjesticu ili omaglicu ili dobijete navale crvenila ili proljev.

Liječenje lutecijem (^{177}Lu) može uzrokovati sindrom lize tumora zbog brzog razaranja tumorskih stanica. Zbog toga može doći do abnormalnih rezultata krvnih pretraga, nepravilnih otkucaja srca, zatajenja bubrega ili napadaja unutar tjedan dana liječenja. Vaš će liječnik provesti krvne pretrage kako bi Vas pratio zbog mogućnosti pojave ovog sindroma. Obratite se liječniku ako Vam se jave grčevi u mišićima, slabost mišića, smetenost ili nedostatak zraka.

Prije primjene Lumarka trebate
Piti mnogo vode prije primanja radioaktivno označenog lijeka kako biste tijekom prvih nekoliko sati nakon postupka što češće mokrili.

Djeca i adolescenti
Pogledajte uputu o lijeku koji će biti radioaktivno označen Lumarkom.

Drugi lijekovi i lijekovi radioaktivno označeni Lumarkom
Obavijestite svog liječnika nuklearne medicine ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove jer bi mogli ometati postupak.
Nije poznato postoji li interakcija lutecijeva (^{177}Lu) klorida s drugim lijekovima jer nisu provedena posebna ispitivanja.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku nuklearne medicine za savjet prije primanja lijekova koji su radioaktivno označeni Lumarkom.

Ako postoji mogućnost da ste trudni, ako vam je izostala mjesečnica ili ako dojite, o tome morate obavijestiti liječnika nuklearne medicine prije primanja lijekova koji su radioaktivno označeni Lumarkom.

Ako niste sigurni, važno je savjetovati se sa svojim liječnikom nuklearne medicine.

Ako ste trudni
Ako ste trudni, ne smijete primati lijekove koji su radioaktivno označeni Lumarkom.

Ako dojite
Ako se liječite lijekovima koji su radioaktivno označeni Lumarkom, od vas će se tražiti da prestanete dojiti. Raspitajte se kod liječnika nuklearne medicine kada možete nastaviti dojiti.

Lijek koji više nije odobren

Upravljanje vozilima i strojevima
Lijekovi koji se upotrebljavaju u kombinaciji s Lumarkom mogli bi utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Pozorno pročitajte uputu o tom lijeku.

3. Kako koristiti lijek koji je radioaktivno označen Lumarkom

Postoje strogi zakoni o uporabi radiofarmaceutskih proizvoda, rukovanju njima i njihovu zbrinjavanju. Lijekovi koji su radioaktivno označeni Lumarkom upotrebljavat će se samo u posebnim, kontroliranim prostorima. Ovim proizvodom će rukovati i davati vam ga samo osobe koje su osposobljene i kvalificirane za njegovu sigurnu upotrebu. Te će osobe posebnu pozornost obratiti sigurnoj uporabi ovog proizvoda te će vas obavještavati o svojim radnjama.

Liječnik nuklearne medicine koji nadgleda postupak odlučit će o količini lijeka koji je radioaktivno označen Lumarkom koja će se primijeniti u vašem slučaju. To će biti najmanja količina potrebna da se postigne odgovarajući ishod, ovisno o lijeku koji se daje uz ovaj i o njegovoj namjeni.

Primjena lijeka koji je radioaktivno označen Lumarkom i provođenje postupka
Lumark se smije upotrebljavati samo u kombinaciji s drugim lijekom koji je posebno razvijen i odobren za kombiniranje s Lumarkom. Primjenjivat će se samo kao kombinacija.

Trajanje postupka
Vaš liječnik nuklearne medicine obavijestit će vas o uobičajenom trajanju postupka nakon primjene lijeka koji je radioaktivno označen Lumarkom.

Nakon primjene lijeka koji je radioaktivno označen Lumarkom
Liječnik nuklearne medicine obavijestit će vas o tome trebate li poduzeti ikakve posebne mjere opreza nakon primanja lijeka koji je radioaktivno označen Lumarkom. Ako imate ikakvih pitanja, obratite se svom liječniku nuklearne medicine.

Ako ste dobili više lijeka koji je radioaktivno označen Lumarkom od potrebne doze
Budući da lijek koji je radioaktivno označen Lumarkom daje liječnik nuklearne medicine u strogo kontroliranim uvjetima, vrlo je mala vjerojatnost mogućeg predoziranja. Međutim, u slučaju predoziranja dobit ćete odgovarajuću terapiju.

Ako imate ikakvih dodatnih pitanja o uporabi Lumarka, obratite se liječniku nuklearne medicine koji nadzire postupak.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, lijek koji je radioaktivno označen Lumarkom može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U bolesnika s karcinomom prostate koji su primali terapiju lutecijem (^{177}Lu) zabilježena su suha usta, no to je bilo privremeno.

<u>Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)</u>

- smanjenje broja krvnih stanica (krvnih pločica, crvenih ili bijelih krvnih stanica)
- mučnina
- povraćanje
- blag, privremen gubitak kose

<u>Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)</u>

Lijek koji više nije odobren

- rak koštane srži (mijelodisplastični sindrom)
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica (neutropenija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- rak koštane srži (akutna mijeloična leukemija)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- karcinoidna kriza
- sindrom lize tumora (brzo razaranje tumorskih stanica)
- smanjenje broja trombocita, crvenih ili bijelih krvnih stanica (pancitopenija)
- suha usta

Rak koštane srži (mijelodisplastični sindrom i akutna mijeloična leukemija) prijavljen je u bolesnika nekoliko godina nakon peptidne radionuklidne terapije lutecijem (^{177}Lu) kod liječenja neuroendokrinih tumora.

Nakon što je lijek koji je radioaktivno označen Lumarkom primijenjen,oslobodit će određene količine ionizirajućeg zračenja (radioaktivnosti) koje predstavljaju mali rizik za razvoj raka i nasljednih oštećenja. U svakom slučaju, potencijalna korist primanja radioaktivno označenog lijeka nadilazi rizik od zračenja.

Za više informacija pogledajte uputu o određenom lijeku koji će biti radioaktivno označen.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika nuklearne medicine. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Lijek koji više nije odobren

5. Kako čuvati Lumark

Nećete trebati čuvati ovaj radiofarmaceutik. Čuvanje Lumarka odgovornost je specijalista i vršit će se u odgovarajućim prostorima. Čuvanje radiofarmaceutika bit će u skladu s nacionalnim propisom o radioaktivnim materijalima.

Sljedeće informacije namijenjene su samo specijalistu.

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka datuma i vremena roka valjanosti navedenih na naljepnici, iza „Rok valjanosti“.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od zračenja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lumark sadrži
- Djelatna tvar jest lutecijev (^{177}Lu) klorid. Jedan ml otopine sadrži 80 GBq lutecijeva (^{177}Lu) klorida pri vremenu umjeravanja aktivnosti (ART), što odgovara najviše 160 mikrograma lutecija. Vrijeme umjeravanja aktivnosti definirano je kao kraj proizvodnje. (GBq: Gigabekerel je jedinica kojom se mjeri radioaktivnost).

- Ostali sastojci uključuju kloridnu kiselinu i vodu za injekcije.

Kako Lumark izgleda i sadržaj pakiranja
Lumark je sterilna, prozirna i bezbojna otopina u bezbojnoj staklenoj bočici tipa I od 10 ml koja je zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem.

Jedna bočica sadrži volumen od 0,1 do 5 ml, što odgovara aktivnosti između 8 i 400 GBq (pri ART-u). Volumen ovisi o količini lijekova koji se kombiniraju s Lumarkom, koje treba primijeniti liječnik nuklearne medicine.

Jedno pakiranje sadrži 1 staklenu bočicu u olovnom spremniku koji se nalazi u plastičnoj posudi.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Nizozemska
Tel.: +31(0)13 5079 558
Faks: +31(0)13 5079 912
e-pošta: quality@idb-radiopharmacy.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Potpun sažetak opisa svojstava lijeka za Lumark priložen je kao zaseban dokument u pakiranju lijeka, s ciljem pružanja dodatnih znanstvenih i praktičnih informacija zdravstvenim radnicima o uporabi ovog proizvoda.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG IV.

ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za lutecijev (^{177}Lu) klorid, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

U pogledu dostupnih podataka o ekstravazaciji u literaturi i upozorenja o ekstravazaciji u sažetku opisa svojstava lijeka te, nadalje, razmatrajući rizik od radijacijske nefropatije i odgovarajućih metoda detekcije bolesti bubrega iz literature i spontanih prijavljivanja, PRAC zaključuje da je, shodno tome, informacije o lijeku za lijekove koji sadrže lutecijev (^{177}Lu) klorid potrebno ažurirati.
Nadalje, u pogledu dostupnih podataka o pancitopeniji i neutropeniji u literaturi, iz provedenih studija i spontanih prijavljivanja koje u nekim slučajevima uključuju blisku vremensku povezanost i plauzibilan mehanizam djelovanja, i o kserostomiji iz provedenih studija i plauzibilnog mehanizma djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost s lutecijevim (^{177}Lu) kloridom uspostavljena i zaključuje da je, shodno tome, informacije o lijeku za lijekove koji sadrže lutecijev (^{177}Lu) klorid potrebno ažurirati.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za lutecijev (^{177}Lu) klorid, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) lutecijev (^{177}Lu) klorid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Lijek koji više nije odobren