

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutiskais prekursors, šķīdums

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktivitātes references laikā (ART) katrs ml šķīduma satur 80 GBq lutēcija (^{177}Lu) hlorīda (*Lutetium chloride*), kas atbilst maksimāli 160 mikrogramiem lutēcija. ART definē kā produkcijas beigas.

Katrs flakons satur tilpumu no 0,1 līdz 5 ml, kas atbilst aktivitātei diapazonā no 8 līdz 400 GBq (ART).

Minimālā specifiskā aktivitāte ir 500 GBq/mg lutēcija (^{177}Lu) ART.

Lutēcija (^{177}Lu) sabrukšanas pusperiods ir 6,647 dienas. Lutēciju (^{177}Lu) ražo, ar neitroniem apstarojot bagātinātu lutēciju (^{176}Lu). Lutēcijs (^{177}Lu) sabrūk ar β^- -emisiju par stabilu Hafniju (^{177}Hf), ar maksimālo saturu β^- (79,3 %) un maksimālo enerģiju 0,497 MeV. Vēl tiek emitēta zema gamma enerģija, piemēram 113 keV (6,2 %) un 208 keV (11 %).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Radiofarmaceutisks prekursors, šķīdums

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Lumark ir radiofarmaceutisks prekursors. Tas nav paredzēts tiešai ievadīšanai pacientiem. Tas jālieto tikai nesējmolekulu radioaktīvai iezīmēšanai, kas ir specifiski izveidotas un reģistrētas radioaktīvai iezīmēšanai ar šo radionuklīdu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Lumark drīkst lietot tikai speciālisti ar pieredzi radioaktīvā iezīmēšanā *in vitro*.

Devas

Radioaktīvai iezīmēšanai nepieciešamais *Lumark* daudzums un ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētā medicīniskā preparāta daudzums, kas tiks ievadīts, būs atkarīgs no radioaktīvi iezīmējamā preparāta un tā paredzētās izmantošanas. Skatīt attiecīgā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstu/lietošanas instrukciju.

Pediātriskā populācija

Sīkāku informāciju par lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu lietošanu bērniem skatīt konkrētā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

Lietošanas veids

Lumark ir paredzēts medicīnisko preparātu radioaktīvai iezīmēšanai *in vitro*, kuri pēc tam tiek ievadīti reģistrētā veidā.

Lumark nedrīkst ievadīt tieši pacientam.

Lumark ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Norādījumus par preparāta sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 12. punktā.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Konstatēta grūtniecība vai aizdomas par to vai gadījumi, kad nav izslēgta grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Informāciju par kontrindikācijām attiecībā uz ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētiem medicīniskiem preparātiem, kas sagatavoti, radioaktīvi iezīmējot ar *Lumark*, skatīt katra konkrētā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Individuāla ieguvuma/riska pamatojums

Katram pacientam pakļaušana starojumam ir jāpamato ar iespējamo ieguvumu. Lietotajai aktivitātei jebkurā gadījumā jābūt tik mazai, cik vien iespējams, lai iegūtu vajadzīgo terapeitisko iedarbību. *Lumark* nedrīkst ievadīt tieši pacientam, bet tas jālieto tikai nesējmolekulu, piemēram, monoklonālo antivielu, peptīdu vai citu vielu radioaktīvai iezīmēšanai.

Vispārēji brīdinājumi

Radiofarmaceutiskos līdzekļus drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai pilnvarotas personas īpaši izveidotos klīniskos apstākļos. To saņemšanu, uzglabāšanu, lietošanu, pārvešanu un iznīcināšanu nosaka īpaši noteikumi, un tam ir nepieciešama kompetentas oficiālas organizācijas izsniegta licence.

Radiofarmaceutiskie līdzekļi lietotājam jāsaņem gan atbilstoši radiācijas drošības noteikumiem, gan farmaceitiskās kvalitātes prasībām. Jāveic atbilstoši aseptiskās drošības pasākumi.

Informāciju par īpašiem brīdinājumiem un piesardzību ar ^{177}Lu iezīmētu medicīnisko preparātu lietošanā skatīt konkrētā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

Aizsardzība pret radiāciju

Ievadot augstas aktivitātes (7,400 MBq) ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisku preparātu, pēc 24 stundām 1 m attālumā no pacienta vidējā radiācijas devas jauda ir 4–11 $\mu\text{Sv/h}$. Tas ir mazāk par pieņemamo sliekšni izrakstīšanai no klīnikas (20 $\mu\text{Sv/h}$). Personām, kas atrodas pacienta tuvumā, pieņemot nepārtraukto ekspozīciju 2 m attālumā un bezgalīgo bioloģisko sabrukšanas pusperiodu (pēc izrakstīšanas no slimnīcas netiek izdalīts no pacienta), devas jauda radīs kopējo devu aptuveno 0,6 mSv, kas ir aptuveni puse no vispārējai populācijai noteiktā devas ierobežojuma (1 mSv/gadā).

Piesardzības pasākumi tuviniekiem, aprūpētājiem un slimnīcas personālam ir aprakstīti 6.6. apakšpunktā.

Nieru darbības un hematoloģiski traucējumi

Mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze

Pēc ārstēšanas ar lutēciju (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju neuroendokrīno audzēju gadījumos ir novērots mielodisplastiskais sindroms un akūta mieloleikoze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, apsverot ieguvumu/risku, īpaši pacientiem ar iespējamiem riska faktoriem, piemēram, iepriekšēju ķīmijterapijas līdzekļu (piemēram, alkilējošu līdzekļu) iedarbību.

Mielosupresija

Radioligandu terapijas ar lutēciju (^{177}Lu) laikā ir iespējama anēmija, trombocitopēnija, leukopēnija, limfopēnija un – retāk – neitropēnija. Lielākā daļa blakusparādību ir vieglā formā un pārejošas, bet dažiem pacientiem var būt nepieciešamas asins un trombocītu transfūzijas. Dažiem pacientiem var tikt ietekmēta vairāk nekā viena šūnu līnija, un ir aprakstīta pancitopēnija, kurai nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana. Asins analīze ir jāveic terapijas sākumā, un tās laikā ir jānodrošina regulāra kontrole (saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām).

Nieru apstarošana

Radioaktīvi iezīmētos somatostatīna analogus izvada nierēs. Pēc peptīdu receptoru radionuklīdu terapijas neuroendokrīno audzēju ārstēšanā, lietojot citus radioizotopus, ir ziņots par starojuma izraisītu nefropātiju. Nieru darbība, tostarp glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ), ir jānovērtē terapijas sākumā un tās laikā, un ir jāapsver nieru aizsardzības nodrošināšanas iespēja (saskaņā ar radioaktīvi iezīmēto medicīnisko preparātu klīniskajām vadlīnijām).

Hepatotoksicitāte

Pēc reģistrācijas periodā un literatūrā ir ziņots par hepatotoksicitātes gadījumiem pacientiem ar metastāzēm aknās, kam ar lutēciju (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju tika ārstēti neuroendokrīnie audzēji. Ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē aknu darbība. Pacientiem, kam parādās hepatotoksicitāte, var būt nepieciešama devas samazināšana.

Hormonu izdalīšanās sindromi

Ir ziņots par karcinoīdu krīzi un citiem sindromiem, kas saistīti ar hormonu izdalīšanos no funkcionāli aktīviem neuroendokrīnajiem audzējiem pēc lutēciju (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapijas, kas var būt saistīts ar audzēja šūnu apstarošanu. Ziņotie simptomi ietver ar hipotensiju saistītu pietvīkumu un caureju. Dažos gadījumos jāapsver pacientu hospitalizācija ar mērķi veikt novērošanu naktī (piemēram, pacientiem ar vāju simptomu farmakoloģisku kontroli). Hormonu krīzes gadījumā ārstēšana var ietvert: augstas devas somatostatīna analogu intravenozu ievadīšanu, šķidrumu intravenozu ievadīšanu, kortikosteroīdus, kā arī elektrolītu līdzsvara traucējumu korekciju pacientiem ar caureju un/vai vemšanu.

Ekstravazācija

Pēc reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par ligandu, kas iezīmēti ar radioaktīvu lutēciju (^{177}Lu), ekstravazāciju. Ekstravazācijas gadījumā zāļu infūzija uzreiz jāpārtrauc un nekavējoties jāinformē ārsts radiologs un radioloģijas farmaceits. Ārstēšana jāveic saskaņā ar vietējiem protokoliem.

Tumora līzes sindroms

Ir ziņots par tumora līzes sindromu pēc radioligandu terapijas ar lutēciju (^{177}Lu). Pacientiem, kuriem anamnēzē ir nieru mazspēja un augsta audzēja slodze, var būt lielāks risks, un viņi jāārstē, ievērojot īpašu piesardzību. Nieru darbība, kā arī elektrolītu līdzsvars ir jānovērtē terapijas sākumā un tās laikā.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti lutēcija (^{177}Lu) mijiedarbības pētījumi ar citām zālēm. Iespējamā helatējošā terapija var traucēt lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu lietošanu.

Informāciju par mijiedarbību, kas saistīta ar lutēcija (^{177}Lu) iezīmētiem medicīniskiem preparātiem, skatīt radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ja ir paredzēta radiofarmaceutisku līdzekļu ievadīšana sievietei reproduktīvā vecumā, ir svarīgi noteikt, vai viņa ir vai nav grūtniece. Jebkura sieviete, kurai nav bijusi menstruācija, ir uzskatāma par grūtnieci, kamēr nav apstiprināts pretējais. Ja ir šaubas par viņas iespējamo grūtniecību (ja sievietei nav bijusi menstruācija, ja menstruācijas ir ļoti neregulāras u. c.), pacientei jāpiedāvā cita metode, kurā netiek izmantots jonizējošais starojums (ja tāda pastāv). Pirms lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu lietošanas jāizslēdz grūtniecība, izmantojot atbilstošus/apstiprinātus testus.

Grūtniecība

Lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu lietošana ir kontrindicēta, ja ir apstiprināta grūtniecība vai ir aizdomas par to, vai ja grūtniecība nav izslēgta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pirms radiofarmaceutisku līdzekļu ievadīšanas mātei, kura baro bērnu ar krūti, jāapsver iespēja atlikt radionuklīda ievadīšanu, līdz māte būs pārtraukusi barošanu ar krūti, un jāizdara vispiemērotāko radiofarmaceutisko līdzekļu izvēle, paturot prātā radioaktivitātes nokļūšanu mātes pienā. Ja medicīniskā produkta lietošana uzskatāma par nepieciešamu, barošana ar krūti jāpārtrauc un piens jālikvidē.

Fertilitāte

Pamatojoties uz literatūrā publicētajiem ziņojumiem un izmantojot konservatīvu pieeju (maksimālā pacienta deva 10 GBq, vidējs iezīmēšanas ienesīgums un nekādi papildu mēri), var uzskatīt, ka ar ^{177}Lu iezīmēti medicīniski produkti neizraisa reproduktīvu toksicitāti, tostarp, sēklinieku spermatogēnētiskus vai ģenētiskus sēklinieku vai olnīcu bojājumus.

Sīkāka informācija par ^{177}Lu iezīmējamā preparāta lietošanu lasīt radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Informāciju par lutēcija (^{177}Lu) iezīmējamā preparāta ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus lasīt radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Iespējamās nelabvēlīgās reakcijas pēc *Lumark* radioaktīvi iezīmētā lutēcija (^{177}Lu) preparāta ievades ir atkarīgas no attiecīgā preparāta, kas tiek lietots. Šo informāciju lasīt radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

Pacienta pakļaušanai jonizējošam starojumam jābūt attaisnotai ar iespējamu pozitīvu klīnisku efektu. Ievadītai aktivitātei ir jābūt tādai, ka radiācijas deva ir pēc iespējas zema, ņemot vērā nepieciešamību sasniegt paredzēto terapeitisko rezultātu.

Jonizējošā starojuma iedarbība ir saistīta ar ļaundabīgu audzēju indukciju un iespējamu iedzimtu defektu attīstību. Radiācijas deva pēc terapeitiskas iedarbības var palielināt ļaundabīgu audzēju un mutāciju biežumu. Visos gadījumos jāpārlicinās, ka radiācijas risks ir mazāks par slimības risku.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir iedalītas grupās saskaņā ar MedDRA biežuma klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Nevēlamā blakusparādība	Biežuma iedalījums
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Refraktārā citopēnija ar vairāku šūnu līniju displāziju (mielodisplastiskais sindroms) (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Bieži
Akūta mieloleikoze (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Anēmija	Ļoti bieži
Trombocitopēnija	
Leikopēnija	
Limfopēnija	
Neitropēnija	Bieži
Pancitopēnija	Nav zināmi
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Karcinoīdu krīze	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Tumora līzes sindroms	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Slikta dūša	Ļoti bieži
Vemšana	
Sausa mute	Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Alopēcija	Ļoti bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ir ziņots par pārejošu sausumu mutē pacientiem ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, kas ir saņēmuši iedarbībai uz PSMA mērķētus, ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētus radioligandus.

Viegla un pārejoša alopēcija ir novērota pacientiem, kuri ir saņēmuši lutēcija (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju neiroendokrīno audzēju gadījumos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Brīvā lutēcija (^{177}Lu) hlorīda atrašanās organismā pēc *Lumark* nejaušas ievadīšanas var pastiprināt toksisko iedarbību uz kaulu smadzenēm un hemopoētisko cilmes šūnu bojājumu. Tāpēc *Lumark* nejaušas ievadīšanas gadījumā radiotoksicitāti pacientam var samazināt nekavējotī (t. i., 1 stundas laikā), ievadot preparātus, kas satur tādas helātus kā Ca- DTPA vai Ca-EDTA ar mērķi paātrināt radionuklīdu elimināciju no organisma.

Medicīnas iestādēs, kur *Lumark* izmanto nesējmolekulu radioaktīvai iezīmēšanai terapeitiskos nolūkos, jābūt pieejamiem šādiem medikamentiem:

- Ca-DTPA (Trinātrija kalcija dietilēntriāminpentaacetāts) vai

- Ca-EDTA (Kalcija dinātrijs etilēndiamīntetraacetāts).

Šie helatējošie līdzekļi palīdz eliminēt lutēcija (^{177}Lu) radiotoksicitāti apmaiņas ceļā starp kalcija jonu kompleksā un lutēcija (^{177}Lu) jonu. Pateicoties to spējai veidot ūdenī šķīstošus savienojumus ar helatējošiem ligandiem (DTPA, EDTA), kompleksi un saistītais lutēcijs (^{177}Lu) ātri tiek izvadīti caur nierēm.

1 g helatējošo līdzekļu jāievada lēnā intravenozā injekcijā 3–4 minūšu laikā vai infūzijas veidā (1 g uz 100–250 ml glikozes vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām).

Helatējošā iedarbība ir vislielākā uzreiz vai vienas stundas laikā pēc ekspozīcijas, kad radionuklīds cirkulē vai ir pieejams audu šķidrums un plazmā. Tomēr ekspozīcijas intervāls > vienu stundu nekavē helatora ievadīšanu un tā efektīvu iedarbību, kaut gan efektivitāte ir mazāka. Intravenozo ievadi nevajadzētu atlikt ilgāk par 2 h pēc ekspozīcijas.

Katrā gadījumā jāseko pacienta asins rādītājiem un, konstatējot kaulu smadzeņu bojājumu pazīmes, nekavējoties attiecīgi jārikojas.

Brīvā lutēcija (^{177}Lu), kas terapijas laikā *in-vivo* atbrīvojies no iezīmētās biomolekulas, toksicitāti organismā var samazināt ar helatējošo līdzekļu ievadi pēc preparāta lietošanas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Vēl nav piešķirta, ATK kods: vēl nav piešķirts

Lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu ražo, ar neitroniem apstarojot ^{176}Lu . Tas sabrūk, izstarojot beta radiāciju ar maksimālo enerģiju 498 keV līdz ^{177}Hf -hafnijam. ^{177}Lu -lutēcijam sabrukšanas pusperiods ir 6,647 dienas.

Ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu, kas sagatavoti, radioaktīvi iezīmējot ar *Lumark*, farmakodinamiskās īpašības pirms ievadīšanas būs atkarīgas no iezīmējamā medicīniskā preparāta īpašībām. Skatīt attiecīgā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstu/lietošanas instrukciju.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt *Lumark* pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās, jo konkrētais medicīniskais preparāts, visticamāk, būs neefektīvs vai nedrošs dažās vai visās pediātriskajās populācijās un konkrētajam medicīniskajam preparātam nav nozīmīga terapeitiskā ieguvuma salīdzinājumā ar pastāvošajiem terapijas līdzekļiem, kas paredzēti pediātriskiem pacientiem. Tomēr šis atbrīvojums nepaplašina preparāta diagnostisko un terapeitisko lietošanu, kad tas ir saistīts ar nesējmolekulu (informāciju par pediātrisku lietošanu skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu, kas sagatavoti, radioaktīvi iezīmējot ar *Lumark* pirms ievadīšanas, farmakokinētiskās īpašības būs atkarīgas no iezīmējamā medicīniskā preparāta īpašībām.

Izkliede

Lutēcija (^{177}Lu) farmakokinētiku pētīja žurkām un pelēm. Izkliedi un minerālvielu koncentrācijas orgānos pētīja ar mazām (9–10 mg/kg) un lielām (19–20 mg/kg) devām, ko žurkām ievadīja intravenozi. Novēroja, ka vairāk nekā 78 % devas izkļiedējās aknās, kaulos un liesā. Lutēcija (^{177}Lu) dažādi devas līmeņi nerādīja nozīmīgi atšķirīgu uzsūkšanu – vienu dienu pēc ievadīšanas 65 % novēroja aknās, 5,3 % liesā un 13 % kaulos.

Pētot izkliedes modeli asinīs, konstatēja, ka 2 stundas pēc ievadīšanas 15 % no asinīs esošā lutēcija bija nonācis asins šūnās, bet atlikušie 85 % vēl joprojām bija serumā.

Detalizētākā pētījumā par lutēcija (^{177}Lu) hlorīda bioloģisko izkliedi pelēm pierādīja, ka aknās, nierēs un kaulu smadzenēs uzsūkšana ir relatīvi liela. Rezultātos novērojams, ka lutēcija (^{177}Lu) hlorīds uzkrājas kaulu smadzenēs un tie uzsver nozīmi, lai injekcijas laikā viss lutēcijs (^{177}Lu) būtu saistīts ar peptīdiem, kā arī radionuklīda helāta kompleksa stabilitāti *in vivo* terapijas laikā.

Lumark farmakokinētikas dati attiecībā uz brīvo lutēciju

Kad prekursors ir saistīts ar nesējmolekulu, radioaktīvā brīvā lutēcija (^{177}Lu) saturs atkarībā no izmantotā nesēja, domājams, ir mazāks nekā noteiktie daudzumi. Svarīgi dati ir iekļauti iezīmētā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Ar lutēciju (^{177}Lu) iezīmētu medicīnisko preparātu, kas sagatavoti, radioaktīvi iezīmējot ar *Lumark*, toksiskās īpašības pirms ievadīšanas būs atkarīgas no iezīmējamā medicīniskā preparāta īpašībām.

Lumark toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti

Lutēcija (^{177}Lu) hlorīda toksicitāte ir plaši pētīta dažādiem zīdītājiem, izmantojot dažādus ievadīšanas veidus. Intraperitoneāla ievadīšana izraisīja ģeneralizētu peritonītu ar saaugumiem un ascīta šķidruma uzkrāšanos. Pelēm un žurkām ievadot intraperitoneāli, LD50 ir aptuveni 300 mg/kg. Žurkām un pelēm ievadot intravenozi, LD50 ir diapazonā no 30 līdz 60 mg/kg. Intravenozi ievadītās devas izraisīja dažādu ietekmi uz asinsspiedienu un samazinātu sirdsdarbības frekvenci. Elektrokardiogrammās nenovēroja sirds ritma vai vadīšanas traucējumus. Ietekme uz elpošanu bija neliela un mainīga. Audos neatrada milzīgas diferencējošas izmaiņas, tādēļ nebija pierādījumi, ka eksperimenta rezultātā būtu radušies akūti bojājumi. Pētījumi liecina, ka retu zemes elementu jonisku savienojumu intravenozs toksiskums samazinās, samazinoties atomsvaram, tādēļ secināms, ka no šīs grupas lutēcijs (^{177}Lu) ir vismazāk toksisks.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Sālskābe
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Nesējmolekulu, piemēram, monoklonālo antivielu, peptīdu u. c., radioaktīvā iezīmēšana ar lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu ir ļoti jutīga pret metālu piemaisījumu pēdu klātbūtni.

Svarīgi ir rūpīgi notīrīt visus stikla traukus, šļirces, adatas un citus priekšmetus, ko izmanto radioaktīvi iezīmētā savienojuma pagatavošanai, lai garantētu, ka uz tiem nav šādu metālu piemaisījumu pēdu. Lai pazeminātu metālu piemaisījumu pēdu līmeni, drīkst izmantot tikai šļirču adatas (piemēram, nemetāliskas) ar apstiprinātu rezistenci pret atšķaidītu skābi.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tās zāles, kas tiks radioaktīvi iezīmētas.

6.3 Uzglabāšanas laiks

8 dienas no ART datuma (= produkcijas beigas).

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no radiācijas.

Radiofarmaceutisku līdzekļu uzglabāšanai jāatbilst vietējiem noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Radiofarmaceutiskā prekursora šķīdums ir iepakots bezkrāsainā I klases stikla 10 ml flakonā ar brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu.

Katrs flakons satur tilpumu no 0,1 līdz 5 ml, kas atbilst aktivitātei diapazonā no 8 līdz 400 GBq ART.

Flakoni ievietoti svina aizsargkonteinerā un iepakoti plastmasas burkā.

Katrs iepakojums satur vienu flakonu svina konteinerā.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lumark nav paredzēts tiešai lietošanai pacientiem.

Radiofarmaceutiskos preparātus drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai pilnvarotas personas īpaši izveidotos klīniskos apstākļos. To saņemšanu, uzglabāšanu, lietošanu, pārvešanu un iznīcināšanu nosaka īpaši noteikumi, un tam ir nepieciešama kompetentas oficiālas organizācijas izsniegta licence.

Radiofarmaceutiskie preparāti jāgatavo gan atbilstoši radiācijas drošības noteikumiem, gan farmaceitiskās kvalitātes prasībām. Jāveic atbilstoši aseptiskās drošības pasākumi.

Norādījumus par preparāta sagatavošanu skatīt 12. punktā.

Ja jebkurā medicīniskā preparāta sagatavošanas brīdī tiek bojāta konteineru viengabalainība, to nedrīkst lietot.

Ievadīšanas procedūras jāveic tādā veidā, lai pēc iespējas samazinātu medicīniskā preparāta piesārņošanas un operatoru apstarošanas risku. Atbilstoša aizsardzība ir obligāta.

Virsmas devas jaudas un akumulētā deva ir atkarīga no daudziem faktoriem. Būtiski svarīgi ir mērījumi atrašanās vietā un darba laikā, un tie jāveic, lai precīzāk un informatīvāk noteiktu vispārējo radiācijas devu personālam. Medicīniskajam personālam jāieteic ierobežot cieša kontakta laiku ar pacientiem, kuriem tiek injicēti lutēcija (¹⁷⁷Lu) radiofarmaceutiski līdzekļi. Pacientu novērošanai ieteicams izmantot televīzijas monitoru sistēmas. Ņemot vērā lutēcija (¹⁷⁷Lu) ilgo sabrukšanas pusperiodu, īpaši ieteicams izvairīties no iekšējas piesārņošanas. Šā iemesla dēļ obligāti jālieto augstas kvalitātes (lateksa/nitrila) aizsargcimdi, ja ir jebkāds tiešs kontakts ar radiofarmaceutisko līdzekli (flakonu/šļirci) un ar pacientu. Lai pēc iespējas samazinātu radiācijas iedarbību atkārtotas ekspozīcijas gadījumā, nav citu ieteikumu, izņemot jau iepriekš minēto stingru ievērošanu.

Radiofarmaceutisku līdzekļu ievadīšana rada risku citām personām saistībā ar ārējo radiāciju vai piesārņojumu no izšļakstīta urīna, vēmekļiem u. c. Tādēļ jāveic pretradiācijas aizsardzības pasākumi atbilstoši vietējām prasībām.

Lumark ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

I.D.B Holland B.V.
Weverstraat 17

5111 PV Baarle-Nassau
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1013/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 19. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 23. aprīlis

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

Radiācijas deva, ko pēc lutēcija (^{177}Lu) iezīmēta medicīniskā preparāta ievadīšanas saņem dažādi orgāni, ir atkarīga no specifiskās radioaktīvi iezīmētas molekulas.

Informācija par katra atsevišķā medicīniskā preparāta radiācijas dozimetriju pēc radioaktīvi iezīmētā preparāta intravenozas ievadīšanas ir atrodama katra konkrētā radioaktīvi iezīmējamā preparāta zāļu aprakstā/lietošanas instrukcijā.

Turpmāk ir sniegta dozimetrijas tabula, lai novērtētu nekonjugēta lutēcija (^{177}Lu) devumu radiācijas devā pēc lutēcija (^{177}Lu) iezīmēta medicīniskā preparāta ievadīšanas vai *Lumark* netīšas intravenozas injekcijas rezultātā.

Dozimetrijas aprēķinu pamatā bija ICRP-30 nodrošinātie bioloģiskās izkliedes dati, kuros konstatēts, ka lutēcija bioloģiskajai izkliedei nozīmīgi mērķorgāni ir kauli, aknas un nieres.

1. tabula Absorbētā deva uz ievadītās aktivitātes vienību dažādiem audiem

	ICRP-30 dati
Mērķa orgāns	Deva/injicētā aktivitāte (mGy/MBq)
Virsnieres	0,018
Galvas smadzenes	0,017
Krūtis	0,005
Žultspūšļa sieniņa	0,012
Resnās zarnas apakšējās daļas sieniņa	0,868
Tievā zarna	0,069
Kuņģa sieniņa	0,038
Resnās zarnas augšējās daļas sieniņa	0,327
Sirds sieniņa	0,009
Nieres	0,210
Aknas	0,220

Plaušas	0,010
Muskuļi	0,012
Olnīcas	0,015
Aizkuņģa dziedzeris	0,012
Sarkanās kaulu smadzenes	1,090
Osteogēnās šūnas	7,530
Āda	0,007
Liesa	0,008
Sēklinieki	0,006
Aizkrūts dziedzeris	0,007
Vairogdziedzis	0,011
Urīnpūšļa sieniņa	0,240
Dzemde	0,011
Viss ķermenis	0,185
<i>Efektīvā deva [mSv/MBq]</i>	<i>0,35</i>

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Pirms lietošanas jāpārbauda iepakojums un jānosaka radioaktivitāte. Radioaktivitāti var mērīt jonizācijas kamerās. Lutēcijs (^{177}Lu) izdala $\beta(-)$ /gamma starojumu. Izmantojot jonizācijas kameras, aktivitātes rādītāji ir ļoti jutīgi pret ģeometriskiem faktoriem, tāpēc šie mērījumi jāveic tikai atbilstoši apstiprinātos ģeometriskos apstākļos.

Lumark ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Jāievēro parastie piesardzības pasākumi par sterilitāti un radioaktivitāti.

Flakonu nekādā gadījumā nedrīkst atvērt, un tas jāglabā svina aizsargkonteinerā. Medicīniskais preparāts aseptiskā veidā pēc aizbāžņa dezinficēšanas jāizņem caur aizbāžni, izmantojot sterilizētu vienreizējas lietošanas adatu un šļirci.

Jāievēro atbilstoši aseptiskie piesardzības pasākumi, lai saglabātu *Lumark* sterilitāti un lai saglabātu sterilitāti iezīmēšanas procedūras laikā.

Kompleksa viela un citi reaģenti jāpievieno flakonam ar lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu.

Brīvais lutēcijs (^{177}Lu) tiek uzsūkts kaulos un tajos uzkrājas. Tas var iespējami izraisīt osteosarkomas.

Ieteicams pirms lutēcija (^{177}Lu) iezīmētu konjugātu intravenozas ievadīšanas pievienot saistvielu, piemēram, DTPA, lai tas veidotu kompleksu ar brīvo lutēciju (^{177}Lu), ja tāds ir atrodams, izraisot ātru lutēcija (^{177}Lu) izvadīšanu cauri nierēm.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PLASTMASAS BURKA un SVINA KONTEINERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutiskais prekursors, šķīdums
lutetium (^{177}Lu) chloride

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Aktivitātes references laikā (ART) katrs ml šķīduma satur 80 GBq lutēcija (^{177}Lu) hlorīda, kas atbilst maksimāli 160 mikrogramiem lutēcija. ART definē kā produkcijas beigas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sālsskābe
Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Radiofarmaceutisks prekursors, šķīdums
1 flakons

Tilpums: {Z} ml
Aktivitāte (ART): {Y} GBq
Aktivitātes references laiks (ART): {DD/MM/GGGG} {hh:mm} CET
Specifiskā aktivitāte (ART): {YY} GBq/mg
Lu masa:
Klienta kods:
Galamērķis:

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ievadīšanai pēc *in vitro* radioaktīvas iezīmēšanas. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {DD/MM/GGGG} hh:mm CET

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no radiācijas.
Uzglabāt saskaņā ar vietējiem radioaktīvo vielu izmantošanas noteikumiem.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1013/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutisks prekursors, šķīdums
lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride

2. LIETOŠANAS VEIDS

Ievadīšanai pēc *in vitro* radioaktīvas iezīmēšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {DD/MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Klienta kods:

6. CITI



B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lumark 80 GBq/ml radiofarmaceutiskais prekursors, šķīdums Lutetium (¹⁷⁷Lu) chloride

Pirms zāļu lietošanas kombinācijā ar *Lumark* uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, radiologam, kas pārraudzīs procedūru.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Lumark* un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms zāļu lietošanas, kas radioaktīvi iezīmētas ar *Lumark*
3. Kā lietot zāles, kas radioaktīvi iezīmētas ar *Lumark*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Lumark*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Lumark* un kādam nolūkam tās lieto

Lumark nav zāles, un tās nav paredzētas lietošanai vienas pašas.

Lumark ir tā dēvētais radiofarmaceutiskais prekursors. Tā sastāvā ir aktīvā viela lutēcija (¹⁷⁷Lu) hlorīds.

Lumark lieto radioaktīvai iezīmēšanai – metodei kad zāles iezīmē (radioaktīvi) ar elementa lutēcija radioaktīvu formu, ko dēvē par lutēciju (¹⁷⁷Lu). Šīs zāles tad var izmantot medicīniskās procedūrās, lai nogādātu radioaktivitāti tur, kur nepieciešams, piemēram, uz audzēja šūnu atrašanās vietu.

Lumark izmanto, lai iezīmētu noteiktas zāles, kas ir īpaši izveidotas lietošanai ar aktīvo vielu lutēcija (¹⁷⁷Lu) hlorīdu.

Ar lutēciju (¹⁷⁷Lu) iezīmētu zāļu lietošana ir saistīta ar neliela radioaktivitātes daudzuma iedarbību. Jūsu ārsts un ārsts radiologs būs apsvēruši, ka no procedūras ar radiofarmācijas līdzekli iegūtais klīniskais labums ir lielāks par iespējamo starojuma izraisīto risku.

Izlasiet ar *Lumark* radioaktīvi iezīmējamo zāļu lietošanas instrukciju.

2. Kas Jums jāzina pirms zāļu lietošanas, kas radioaktīvi iezīmētas ar *Lumark*

Nelietojiet ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētās zāles šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret (paaugstināta jutība) lutēciju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka varētu būt grūtniece.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanā izmantojot lutēcija (¹⁷⁷Lu) radioaktīvi iezīmētās zāles, ir iespējamās šādas blakusparādības:

- samazināts sarkano asins šūnu daudzums (anēmija);
- samazināts asiņošanas apturēšanai svarīgo trombocītu daudzums asinīs (trombocitopēnija);
- samazināts organisma aizsardzībai pret infekcijām svarīgo balto asins šūnu daudzums (leikopēnija, limfopēnija vai neitropēnija).

Lielākā daļa šo blakusparādību ir vieglā formā un pārejošas. Dažiem pacientiem ir aprakstīts samazināts visu 3 asins šūnu veidu (eritrocītu, trombocītu un balto asins šūnu - pancitopēnija) skaits, kam nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana. Tā kā lutēcija (^{177}Lu) dažreiz var ietekmēt asins šūnas, Jūsu ārsts terapijas sākumā un regulāri tās laikā veiks asins analīzes. Ja Jums parādās elpas trūkums, zilumi, asiņošana no deguna, asiņošana no smaganām vai rodas drudzis, konsultējieties ar ārstu.

Ārstējot neiroendokrīnos audzējus, peptīdu receptoru radionuklīdu terapijas laikā radioaktīvi iezīmētie somatostatīna analogi izdalās caur nierēm. Šī iemesla dēļ Jūsu ārsts pirms terapijas un tās laikā veiks asins analīzi, lai pārbaudītu Jūsu nieru darbību.

Ārstēšana ar lutēciju (^{177}Lu) var izraisīt aknu darbības traucējumus. Lai ārstēšanas laikā kontrolētu Jūsu aknu darbību, ārsts Jums veiks asins analīzes.

Lutēcija (^{177}Lu) iezīmētās zāles var ievadīt tieši Jūsu vēnā caur caurulīti, ko sauc par kanili. Ir ziņots par šķidrums noplūdi apkārtējos audos (ekstravazāciju). Pastāstiet ārstam, ja jūtat rokas pietūkumu vai sāpes.

Pēc neiroendokrīno audzēju ārstēšanas ar lutēciju (^{177}Lu) pacientiem var parādīties ar hormonu izdalīšanos no audzēja šūnām saistīti simptomi, ko sauc par karcinoīdu krīzi. Pastāstiet ārstam, ja pēc ārstēšanas Jums ir ģībšanas sajūta, reibonis, pietvīkums vai caureja.

Ārstēšana ar lutēciju (^{177}Lu) strauja audzēja šūnu sabrukuma dēļ var izraisīt tumora līzes sindromu. Nedēļas laikā pēc ārstēšanas tas var izraisīt patoloģiskus asins analīžu rezultātus, neregulāru sirds darbību, nieru mazspēju vai krampjus. Lai uzraudzītu, vai Jums nav parādījies šis sindroms, Jūsu ārsts veiks asins analīzes. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir muskuļu krampji, muskuļu vājums, apjukums vai elpas trūkums.

Pirms *Lumark* lietošanas

Pirms radioaktīvi iezīmēto zāļu lietošanas Jums jādzer ūdens lielā daudzumā, lai pirmās pāris stundas pēc procedūras urinētu pēc iespējas biežāk.

Bērni un pusaudži

Lūdzu, skatiet ar *Lumark* radioaktīvi iezīmējamo zāļu lietošanas instrukciju.

Citas zāles un ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētās zāles

Pastāstiet radiologam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, jo tās varētu traucēt procedūru.

Nav zināms, vai lutēcija (^{177}Lu) hlorīds varētu mijiedarboties ar citām zālēm, jo specifiski pētījumi nav veikti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms ar *Lumark* radioaktīvi iezīmēto zāļu lietošanas konsultējieties ar radiologu.

Ja ir iespēja, ka Jums varētu būt grūtniecība vai ja Jums ir aizkavējušās mēnešreizes, vai ja barojat bērnu ar krūti, pirms *Lumark* ievadīšanas informējiet radiologu.

Ja šaubāties, ir svarīgi konsultēties ar Jūsu radiologu,.

Ja Jūs esat grūtniece

Ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētās zāles nedrīkst ievadīt, ja Jūs esat grūtniece.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti

Ja Jūs ārstēs ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētām zālēm, Jums lūgts pārtraukt barošanu ar krūti.

Lūdzu, vaicāriet ārstam radiologam, kad varat atsākt barošanu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kombinācijā ar *Lumark* lietotās zāles var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet šo zāļu lietošanas instrukciju.

3. Kā lietot zāles, kas radioaktīvi iezīmētas ar *Lumark*

Ir stingri noteikumi par radiofarmaceitisko līdzekļu lietošanu, rīkošanos ar tiem un likvidēšanu. Ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētās zāles tiks lietotas tikai īpašās, kontrolētās telpās. Ar šo preparātu rīkosies un Jums to ievadīs tikai kvalificēti cilvēki, kuri ir apmācīti tās droši lietot. Šie cilvēki pievērsīs īpašu uzmanību šī preparāta drošai lietošanai un informēs par savām darbībām.

Radiologs, kurš uzrauga procedūru, noteiks Jūsu gadījumā nepieciešamo ar radioaktīvi iezīmēto zāļu daudzumu. Tas būs vismazākais daudzums, kas nepieciešams atbilstoša rezultāta sasniegšanai, atkarīgs no vienlaikus ievadītajām zālēm un to paredzētās lietošanas.

Ar *Lumark* radioaktīvi iezīmēto zāļu ievadīšana un procedūras veikšana

Lumark jālieto tikai kombinācijā ar citām zālēm, kas ir specifiski izveidotas un atļautas lietošanai ar *Lumark* kombinācijā. Tās ievadīs tikai kā kombināciju.

Procedūras ilgums

Radiologs informēs Jūs par procedūras parasto ilgumu pēc ar *Lumark* radioaktīvi iezīmēto zāļu ievadīšanas.

Pēc tam, kad ir ievadītas ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētās zāles

Radiologs informēs, ja Jums būs nepieciešama īpaša piesardzība pēc tam, kad būs ievadītas ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētās zāles. Neskaidrību gadījumā vaicājiet radiologam.

Ja ir ievadīts vairāk ar *Lumark* radioaktīvi iezīmēto zāļu nekā noteikts

Tā kā ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētām zālēm rīkojas radiologs stingri kontrolētos apstākļos, pastāv tikai ļoti maza pārdozēšanas iespējamība. Tomēr pārdozēšanas gadījumā Jūs saņemsiet atbilstošu ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par *Lumark* lietošanu, jautājiet radiologam, kurš uzrauga procedūru.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ir ziņots par pārejošu sausumu mutē pacientiem ar prostatas vēzi, kuru ārstēšanai ir lietots lutēcijs (^{177}Lu).

Ļoti bieži (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Asins šūnu (trombocītu, sarkano vai balto asins šūnu) daudzuma samazināšanās
- Slikta dūša
- Vemšana
- Viegla, pārejoša matu izkrišana

Bieži (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Kaulu smadzeņu vēzis (mielodisplastiskais sindroms)
- Samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija)

Retāk (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Kaulu smadzeņu vēzis (akūta mieloleikoze)

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Karcinoīdu krīze
- Tumora līzes sindroms (straujš audzēja šūnu sabrukums)

- Samazināts sarkano asins šūnu, trombocītu un balto asins šūnu skaits (pancitopēnija)
- Sausa mute

Par kaulu smadzeņu vēzi (mielodisplastisko sindromu un akūtu mieloleikozi) ziņots pacientiem vairākus gadus pēc neuroendokrīno audzēju ārstēšanas ar lutēciju (^{177}Lu) peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju neuroendokrīno audzēju gadījumos.

Pēc tam, kad ir ievadītas ar *Lumark* radioaktīvi iezīmētās zāles, tās atbrīvos noteiktu daudzumu jonizējošās radiācijas (radioaktivitāti), kas var radīt zināmu vēža un iedzimtu defektu attīstības risku. Visos gadījumos riskam, ko rada radiācija, vajadzētu būt mazākam nekā tam, ko rada pati slimība.

Sīkāku informāciju skatīt konkrēto radioaktīvi iezīmējamo zāļu lietošanas instrukcijā.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Lumark*

Jums nebūs jāuzglabā šis radiofarmaceutiskais līdzeklis. *Lumark* tiek uzglabāts atbilstošās telpās, un par to ir atbildīgs speciālists. Radiofarmaceutisku līdzekļu uzglabāšanai jāatbilst vietējiem noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

Turpmāk norādītā informācija ir paredzēta tikai speciālistam.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc *Derīgs līdz.*

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai aizsargātu no radiācijas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Lumark* satur

- Aktīvā viela ir lutēcija (^{177}Lu) hlorīds. Aktivitātes references laikā (ART) katrs ml šķīduma satur 80 GBq lutēcija (^{177}Lu) hlorīda, kas atbilst maksimāli 160 mikrogramiem lutēcija. ART definē kā produkcijas beigas. (GBq: gigabekerels ir radioaktivitātes mērvienība).
- Citas sastāvdaļas ir sālsskābe un ūdens injekcijām.

***Lumark* ārējais izskats un iepakojums**

Lumark ir sterils, dzidrs, bezkrāsains šķīdums, kas iepakots bezkrāsainā I klases stikla 10 ml flakonā ar brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija pārklājumu.

Katrs flakons satur tilpumu no 0,1 līdz 5 ml, kas atbilst aktivitātei diapazonā no 8 līdz 400 GBq (ART). Šis tilpums ir atkarīgs no nepieciešamā ar *Lumark* kombinējamo zāļu daudzuma, ko ievadīs radiologs.

Katrs iepakojums satur 1 stikla flakonu plastmasas burkā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

I.D.B Holland B.V.

Weverstraat 17
5111 PV Baarle-Nassau
Nīderlande
Tel: +31(0)13 5079 558
Fakss: +31(0)13 5079 912
E-pasts: quality@idb-radiopharmacy.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

----->
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Lumark pilns zāļu apraksts (ZA) iepakojumam ir pievienots kā atsevišķs dokuments, un tā nolūks ir sniegt veselības aprūpes speciālistiem zinātnisku un praktisku papildu informāciju par šo preparātu.

Lūdzu skatīt šo zāļu aprakstu.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par lutēcija (^{177}Lu) hlorīda PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par ekstravazāciju un esošo brīdinājumu par ekstravazāciju zāļu aprakstā, kā arī, ņemot vērā literatūras avotus un spontānos ziņojumus par radiācijas nefropātijas risku un piemērotām metodēm nieru slimības noteikšanai, *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāmaina informācija par zālēm, kas satur lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu.

Turklāt, ņemot vērā literatūrā, pētījumos un spontānos ziņojumos pieejamos datus par pancitopēniju un neitropēniju, tostarp dažos gadījumos ciešu laika saistību un ticamu darbības mehānismu, kā arī no pētījumiem pieejamos datus par kserostomiju un ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība ar lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu ir noteikta un secina, ka attiecīgi jāmaina zāļu informācija par zālēm, kas satur lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu lutēcija (^{177}Lu) hlorīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.