

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lutathera 370 MBq/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml διαλύματος περιέχει 370 MBq λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη κατά την ημερομηνία και την ώρα της βαθμονόμησης.

Η συνολική ποσότητα ραδιενέργειας ανά φιαλίδιο μίας δόσης είναι 7.400 MBq κατά την ημερομηνία και την ώρα της έγχυσης. Με δεδομένα τη σταθερή ογκομετρική ενεργότητα των 370 MBq/ml κατά την ημερομηνία και την ώρα της βαθμονόμησης, ο όγκος του διαλύματος στο φιαλίδιο κυμαίνεται μεταξύ 20,5 και 25,0 ml ώστε να παρέχεται η απαιτούμενη ποσότητα ραδιενέργειας κατά την ημερομηνία και την ώρα της έγχυσης.

Φυσικά χαρακτηριστικά

Το λουτέσιο-177 έχει χρόνο ημίσειας ζωής 6,647 ημέρες. Το λουτέσιο-177 διασπάται με β^- εκπομπή προς το σταθερό άφνιο-177 με το πιο άφθονο β^- (79,3%) να έχει μέγιστη ενέργεια 0,498 MeV. Η μέση βήτα ενέργεια είναι περίπου 0,13 MeV. Εκπέμπεται επίσης χαμηλή ενέργεια γάμμα, για παράδειγμα 113 keV (6,2%) και 208 keV (11%).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε ml διαλύματος περιέχει μέχρι και 0,14 mmol (3,2 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο έως ελαφρά κίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lutathera ενδείκνυται για τη θεραπεία των ανεγχείρητων ή μεταστατικών, προοδευτικά εξελισσόμενων, καλά διαφοροποιημένων (G1 και G2), γαστρεντεροπαγκρεατικών νευροενδοκρινικών όγκων (GEP-NETs) με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σημαντικές οδηγίες για την ασφάλεια

Το Lutathera θα πρέπει να χορηγείται μόνο από άτομα εξουσιοδοτημένα για τον χειρισμό ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων σε καθορισμένο κλινικό περιβάλλον (βλ. παράγραφο 6.6) και μετά την αξιολόγηση του ασθενούς από έναν εξειδικευμένο ιατρό.

Ταυτοποίηση ασθενούς

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Lutathera, η απεικόνιση των υποδοχέων σωματοστατίνης (σπινθηρογραφία ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων [PET]) πρέπει να επιβεβαιώσει την υπερέκφραση αυτών των υποδοχέων στον ιστό του όγκου με την πρόσληψη από τον όγκο να είναι τουλάχιστον τόσο υψηλή όσο η φυσιολογική πρόσληψη του ήπατος.

Δοσολογία

Ενήλικες

Το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα του Lutathera σε ενήλικες αποτελείται από 4 εγχύσεις των 7.400 MBq η κάθε μία. Το συνιστώμενο διάστημα μεταξύ των χορηγήσεων είναι 8 εβδομάδες (± 1 εβδομάδα).

Πληροφορίες για την τροποποίηση της δόσης για την αντιμετώπιση σοβαρών ή μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών παρέχονται στην αντίστοιχη παράγραφο παρακάτω.

Διάλυμα αμινοξέων

Με σκοπό την προστασία των νεφρών, ένα διάλυμα αμινοξέων που περιέχει L-λυσίνη και L-αργινίνη πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως κατά τη διάρκεια 4 ωρών (βλέπε σύσταση στους Πίνακες 1 και 2). Η έγχυση του διαλύματος αμινοξέων πρέπει να ξεκινήσει 30 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης του Lutathera. Η έγχυση του διαλύματος αμινοξέων και του Lutathera μέσω ξεχωριστής φλεβικής πρόσβασης σε κάθε βραχίονα του ασθενούς, είναι η προτιμώμενη μέθοδος. Ωστόσο, εάν δεν είναι δυνατές δυο ενδοφλέβιες γραμμές λόγω κακής φλεβικής πρόσβασης ή νοσοκομειακής/κλινικής προτίμησης, το διάλυμα αμινοξέων και το Lutathera μπορούν να εγχυθούν μέσω μιας κοινής γραμμής μέσω μιας τρίοδης βαλβίδας, λαμβάνοντας υπόψη τον ρυθμό ροής και τη διατήρηση της φλεβικής πρόσβασης. Η δόση του διαλύματος αμινοξέων δεν πρέπει να μειώνεται ακόμη και εάν χορηγείται μια μειωμένη δόση Lutathera.

Ένα διάλυμα αμινοξέων που περιέχει μόνο L-λυσίνη και L-αργινίνη στις ποσότητες που αναφέρονται στον Πίνακα 1 θεωρείται το φαρμακευτικό προϊόν επιλογής, λόγω του χαμηλότερου ολικού όγκου που θα εγχυθεί και της χαμηλότερης ωσμωμοριακότητας.

Το διάλυμα αμινοξέων μπορεί να παρασκευαστεί ως σύνθετο προϊόν, σύμφωνα με τις καλές πρακτικές άσπτηης παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων του νοσοκομείου και σύμφωνα με τη σύσταση που καθορίζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1 Σύσταση του σύνθετου διαλύματος αμινοξέων

Ένωση	Ποσότητα
L-υδροχλωρική λυσίνη	25 g*
L-υδροχλωρική αργινίνη	25 g**
Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ή ύδατος για ενέσιμα	1 l
* ισοδύναμο με 20,0 g L-λυσίνης	
** ισοδύναμο με 20,7 g L-αργινίνης	

Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εμπορικά διαθέσιμα διαλύματα αμινοξέων εάν είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Προδιαγραφές εμπορικά διαθέσιμων διαλυμάτων αμινοξέων

Χαρακτηριστικό	Προδιαγραφές
L-υδροχλωρική λυσίνη	Μεταξύ 18 και 25 g*
L-υδροχλωρική αργινίνη	Μεταξύ 18 και 25 g**
Όγκος	1 έως 2 l
Ωσμωμοριακότητα κατ' όγκο	< 1.200 mOsmol/kg
* ισοδύναμο με 14,4-20,0 g L-λυσίνης	
** ισοδύναμο με 14,9-20,7 g L-αργινίνης	

Παρακολούθηση θεραπείας

Πριν από κάθε χορήγηση και κατά τη διάρκεια τη θεραπείας με Lutathera, απαιτούνται εργαστηριακές εξετάσεις για την αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς και την προσαρμογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου όπως απαιτείται (δόση, διάστημα μεταξύ των εγχύσεων, αριθμός εγχύσεων) (βλ. Πίνακα 3).

Οι ελάχιστες εργαστηριακές εξετάσεις που χρειάζονται πριν από κάθε έγχυση είναι:

- Αιματολογικές εξετάσεις (αιμοσφαιρίνη [Hb], αριθμός λευκοκυττάρων με προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου, αριθμός αιμοπεταλίων)
- Νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη και κάθαρση κρεατινίνης με βάση τον τύπο Cockcroft-Gault)
- Ηπατική λειτουργία (αμινοτρανσφεράση αλανίνης [ALT], ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST], αλβουμίνη, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση [INR] και χολερυθρίνη)

Οι εργαστηριακές εξετάσεις αυτές θα πρέπει να διενεργούνται τουλάχιστον μία φορά μέσα σε 2 έως 4 εβδομάδες πριν τη χορήγηση και αμέσως πριν τη χορήγηση. Συνιστάται επίσης η διενέργεια αυτών των εξετάσεων κάθε 4 εβδομάδες για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία έγχυση του Lutathera και έπειτα κάθε 6 μήνες, προκειμένου να μπορούν να ανιχνευθούν πιθανές καθυστερημένες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8). Η δοσολογία ενδέχεται να τροποποιηθεί με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων (βλ. Πίνακα 3).

Τροποποίηση δόσης

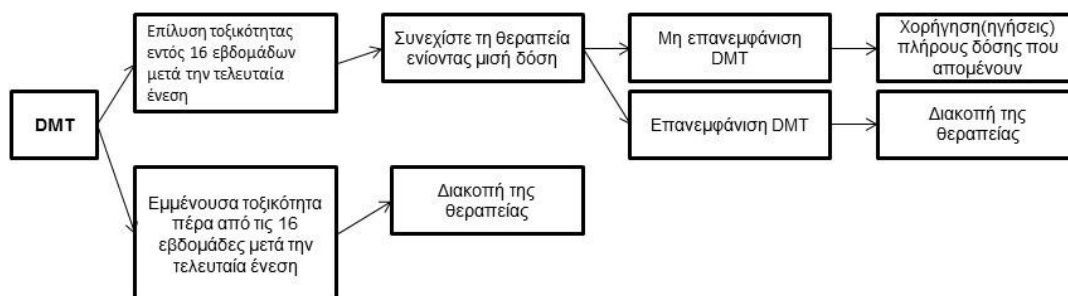
Η διαχείριση σοβαρών ή μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί την προσωρινή διακοπή της θεραπείας (την επιμύκηση του δοσολογικού διαστήματος από 8 εβδομάδες μέχρι και 16 εβδομάδες), μείωση της δόσης, ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Lutathera (βλ. πίνακα 3 και Εικόνα 1).

Πίνακας 3 Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης Lutathera για ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Σοβαρότητα ανεπιθύμητης ενέργειας	Τροποποίηση δόσης
Θρομβοπενία	Πρώτη εμφάνιση: Βαθμός 2 (αιμοπετάλια $< 75 - 50 \times 10^9/L$) Βαθμός 3 (αιμοπετάλια $< 50 - 25 \times 10^9/L$) Βαθμός 4 (αιμοπετάλια $< 25 \times 10^9/L$)	Διακοπή της δόσης μέχρι την ολική ή μερική επίλυση (Βαθμός 0 έως 1). Επανεκκίνηση του Lutathera 3.700 MBq (100 mCi) σε ασθενείς με ολική ή μερική επίλυση. Εάν η μειωμένη δόση δεν έχει ως αποτέλεσμα θρομβοπενία Βαθμού 2, 3 ή 4, χορηγείστε Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) για επόμενη δόση. Διακόψτε οριστικά το Lutathera κατά τη θρομβοπενία Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου η οποία απαιτεί ένα διάστημα μεγαλύτερο από 16 εβδομάδες μεταξύ των δόσεων.
	Υποτροπιάζον Βαθμός 2, 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Lutathera.
Αναιμία και ουδετεροπενία	Πρώτη εμφάνιση αναιμίας: Βαθμός 3 (Hb $< 8,0 \text{ g/dL}$), ενδείκνυται μετάγγιση Βαθμός 4 (απειλητικές για τη ζωή συνέπειες) Πρώτη εμφάνιση ουδετεροπενίας: Βαθμός 3 (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων [ANC] $< 1,0-0,5 \times 10^9/L$) Βαθμός 4 (ANC $< 0,5 \times 10^9/L$)	Διακοπή της δόσης μέχρι την ολική ή μερική επίλυση (Βαθμός 0, 1, ή 2). Επανεκκίνηση του Lutathera 3.700 MBq (100 mCi) σε ασθενείς με ολική ή μερική επίλυση. Εάν η μειωμένη δόση δεν έχει ως αποτέλεσμα αναιμία ή ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή 4, χορηγείστε Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) για επόμενη δόση. Διακόψτε οριστικά το Lutathera κατά την αναιμία ή ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου η οποία απαιτεί διάστημα μεγαλύτερο από 16 εβδομάδες μεταξύ των δόσεων.
	Υποτροπιάζον Βαθμός 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Lutathera.
Νεφρική τοξικότητα ¹	Πρώτη εμφάνιση: - Κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από $< 40 \text{ ml/min}$, εκτιμώμενη χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft Gault με πραγματικό σωματικό βάρος, ή - αύξηση 40% από τα αρχικά επίπεδα κρεατινίνης του ορού, ή - μείωση 40% από την αρχική κάθαρση της κρεατινίνης, εκτιμώμενη χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault με πραγματικό σωματικό βάρος.	Διακοπή της δόσης μέχρι την επίλυση ή την επαναφορά στα αρχικά επίπεδα. Επανεκκίνηση του Lutathera 3.700 MBq (100 mCi) σε ασθενείς με επίλυση ή επαναφορά στα αρχικά επίπεδα. Εάν η μειωμένη δόση δεν έχει ως αποτέλεσμα νεφρική τοξικότητα, χορηγείστε Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) για επόμενη δόση. Διακόψτε οριστικά το Lutathera κατά τη νεφρική τοξικότητα η οποία απαιτεί διάστημα μεγαλύτερο από 16 εβδομάδες μεταξύ των δόσεων.
	Υποτροπιάζουσα νεφρική τοξικότητα	Διακόψτε οριστικά το Lutathera.

Ηπατοτοξικότητα	Πρώτη εμφάνιση: - Χολερυθριναιμία μεγαλύτερη από 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (Βαθμός 3 ή 4), ή - Λευκωματιναιμία μικρότερη από 30 g/l με INR > 1,5	Διακοπή της δόσης μέχρι την επίλυση. Επανεκκίνηση του Lutathera 3.700 MBq (100 mCi) σε ασθενείς με επίλυση ή επαναφορά στα αρχικά επίπεδα. Εάν η μειωμένη δόση δεν έχει ως αποτέλεσμα ηπατική τοξικότητα, χορηγείστε Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) για επόμενη δόση. Διακόψτε οριστικά το Lutathera κατά τη νεφρική τοξικότητα η οποία απαιτεί διάστημα μεγαλύτερο από 16 εβδομάδες μεταξύ των δόσεων.
	Υποτροπιάζουσα ηπατοτοξικότητα	Διακόψτε οριστικά το Lutathera.
Κάθε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 κατά τα CTCAE* που πιθανώς σχετίζονται με το Lutathera	Πρώτη εμφάνιση Βαθμού 3 ή 4	Διακοπή της δόσης μέχρι την ολική ή μερική επίλυση (Βαθμός 0 έως 2). Επανεκκίνηση του Lutathera 3.700 MBq (100 mCi) σε ασθενείς με ολική ή μερική επίλυση. Εάν η μειωμένη δόση δεν έχει ως αποτέλεσμα τοξικότητα Βαθμού 3 ή 4, χορηγείστε Lutathera 7.400 MBq (200 mCi) για επόμενη δόση. Διακόψτε οριστικά το Lutathera κατά την ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3 ή υψηλότερου η οποία απαιτεί διάστημα μεγαλύτερο από 16 εβδομάδες μεταξύ των δόσεων.
	Υποτροπιάζουσα Βαθμού 3 ή 4	Διακόψτε οριστικά το Lutathera.
¹ Δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 που οφείλονται αποκλειστικά στη λεμφοπενία. * CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute (Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες, του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου)		

Εικόνα 1 Σχήμα οδηγιών για τροποποίηση δόσης



DMT: Τοξικότητα τροποποίησης δόσης

Άλλοι λόγοι για τους οποίους θα πρέπει να εξεταστεί η προσωρινή διακοπή του Lutathera περιλαμβάνουν την εμφάνιση μιας παρεμπόμπουσας νόσου (π.χ. λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος) η οποία ο γιατρός θεωρεί ότι μπορεί να αυξήσει τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χορήγηση του Lutathera και η οποία θα πρέπει να επιλύεται ή να σταθεροποιείται πριν από την επανεκκίνηση της θεραπείας, ή μείζονα χειρουργική επέμβαση, κατά την οποία η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται για 12 εβδομάδες μετά από την ημερομηνία της επέμβασης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω καθώς η κλινική εμπειρία δεν έχει εξακριβώσει διαφορές στις ανταποκρίσεις μεταξύ ηλικιωμένων και νεώτερων ασθενών.

Ωστόσο, επειδή σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 70 ετών) έχει περιγραφεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αιματοξικότητας, συνιστάται στενή παρακολούθηση, η οποία επιτρέπει την άμεση προσαρμογή δόσης (DMT) σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ενεργότητας που πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς μια αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία είναι πιθανή σε αυτούς τους ασθενείς. Το φαρμακοκινητικό προφίλ και η ασφάλεια του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη σε ασθενείς με αρχική σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/min}$ χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου δεν έχει μελετηθεί. Η θεραπεία με Lutathera στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης $< 30 \text{ ml/min}$ αντενδεικνύεται (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με Lutathera σε ασθενείς με αρχική κάθαρση κρεατινίνης $< 40 \text{ ml/min}$ (χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault) δεν συνιστάται. Στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με αρχική κάθαρση κρεατινίνης $\geq 40 \text{ ml/min}$ δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι γνωστό ότι εκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο τοξικότητας.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με νεφρική τοξικότητα, βλ. Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2 και την παράγραφο 4.4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Απαιτείται προσεκτική εξέταση της ενεργότητας που πρόκειται να χορηγηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, καθώς μια αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία είναι πιθανή σε αυτούς τους ασθενείς. Το φαρμακοκινητικό προφίλ και η ασφάλεια του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη σε ασθενείς με αρχική σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (συνολική χολερυθρίνη > 3 φορές το υψηλότερο όριο του φυσιολογικού, ανεξαρτήτως του επιπέδου AST) δεν έχουν μελετηθεί. Οι ασθενείς με αρχική ηπατική δυσλειτουργία με είτε συνολική χολερυθρίνη > 3 φορές το υψηλότερο όριο του φυσιολογικού ή με λευκωματιναιμία $< 30 \text{ g/L}$ και $\text{INR} > 1,5$ θα πρέπει μόνο να λαμβάνουν θεραπεία με Lutathera μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με αρχική ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με ηπατική τοξικότητα, βλ. Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2 και την παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lutathera σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1, 5.2 και 11, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Lutathera είναι για ενδοφλέβια χρήση. Είναι ένα έτοιμο για χρήση ραδιοφαρμακευτικό προϊόν, μόνο για εφάπαξ χρήση.

Οδηγίες χορήγησης

Για τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος βαρύτητας, η μέθοδος περισταλτικής αντλίας ή η μέθοδος σύριγγας με αντλία. Οι θεράποντες ιατροί μπορεί να χρησιμοποιήσουν άλλες μεθόδους που θεωρούνται κατάλληλες και ασφαλείς, ιδιαίτερα όταν απαιτείται η μείωση της δόσης.

Κατά τη χρήση της μεθόδου βαρύτητας ή της μεθόδου περισταλτικής αντλίας, το Lutathera θα πρέπει να εγχύεται απευθείας από τον αρχικό περιέκτη του. Η μέθοδος περισταλτικής αντλίας ή η μέθοδος σύριγγας με αντλία θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη χορήγηση μιας μειωμένης δόσης Lutathera μετά από τροποποίηση της δόσης λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (βλ. Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2). Η χρήση της μεθόδου βαρύτητας για τη χορήγηση μειωμένης δόσης Lutathera μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη χορήγηση λανθασμένου όγκου του Lutathera εάν η δόση δεν ρυθμιστεί πριν από τη χορήγηση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προφυλάξεις ακτινοπροστασίας ανεξαρτήτως της μεθόδου χορήγησης που χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 6.6).

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζεται όλη η διαδικασία χορήγησης του Lutathera:

Πίνακας 4 Διαδικασία χορήγησης αντιεμετικού διαλύματος αμινοξέων και Lutathera

Χορηγούμενοι παράγοντες	Χρόνος έναρξης (λεπτά)	Ρυθμός έγχυσης (ml/h)	Διάρκεια
Αντιεμετικό	Τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από το διάλυμα αμινοξέων	Σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης	Σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης
Διάλυμα αμινοξέων, είτε παρασκευαζόμενο μίγμα (1 L) είτε εμπορικό (1 έως 2 L)	0	250 – 500 (ανάλογα με τον όγκο)	4 ώρες
Lutathera με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	30	Μέχρι και 400	30 ± 10 λεπτά

Για οδηγίες σχετικά με την μέθοδο προετοιμασίας και τις ενδοφλέβιες μεθόδους χορήγησης, βλ. παράγραφο 12.

Για συστάσεις σε περίπτωση εξαγγείωσης, βλ. παράγραφο 4.4.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Αποδεδειγμένη ή πιθανή κύηση ή όταν η κύηση δεν έχει αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.6).
- Νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιτιολόγηση ατομικού οφέλους-κινδύνου

Για κάθε ασθενή, η έκθεση στην ακτινοβολία πρέπει να δικαιολογείται με βάση το πιθανό όφελος. Η χορηγούμενη ακτινοβολία πρέπει σε κάθε περίπτωση να είναι τόσο χαμηλή όσο είναι λογικά εφικτό για να επιτευχθεί ώστε να ληφθεί το απαιτούμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Με δεδομένο τον μηχανισμό δράσης και το προφίλ ανοχής του Lutathera, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με Lutathera στους ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς σωματοστατίνης ή μικτές σπλαγχνικές βλάβες σύμφωνα με την απεικόνιση των υποδοχέων σωματοστατίνης.

Μυελοκαταστολή

Εξαιτίας της πιθανότητας αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, οι μετρήσεις των κυττάρων του αίματος πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη και πριν από κάθε δόση Lutathera κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την επίλυση κάθε μεταγενέστερης τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς με δυσλειτουργία του μυελού των οστών και ασθενείς που έχουν λάβει πρότερη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης (που περιλάμβανε περισσότερο από το 25% του μυελού των οστών) μπορεί να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας κατά τη θεραπεία με Lutathera. Η θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή αιματολογική δυσλειτουργία κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. Hb < 4,9 mmol/L ή 8 g/dL, αιμοπετάλια < 75 x 10⁹/L, είτε λευκά αιμοσφαίρια < 2 x 10⁹/L) δεν συνιστάται εκτός εάν οφείλεται αποκλειστικά σε λεμφοπενία.

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία λευχαιμία

Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS) όψιμης εμφάνισης και οξεία λευχαιμία (AL) έχουν παρατηρηθεί μετά τη θεραπεία με Lutathera (βλ. παράγραφο 4.8), με εμφάνιση περίπου στους 29 μήνες (9–45) για το MDS και 55 μήνες (32–125) για την AL μετά την πρώτη έγχυση Lutathera. Η αιτιολογία των εν λόγω σχετιζόμενων με τη θεραπεία δευτερογενών μυελοειδών νεοπλασμάτων (t-MNs) δεν είναι σαφής. Παράγοντες όπως ηλικία > 70 έτη, νεφρική δυσλειτουργία, κυτταροπενίες κατά την έναρξη, προγενέστερος αριθμός θεραπειών, προγενέστερη έκθεση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (ειδικά αλκυλιωτικούς παράγοντες) και προγενέστερη ακτινοθεραπεία προτείνονται ως δυνητικοί κίνδυνοι και/ή παράγοντες πρόβλεψης για MDS/AL.

Νεφρική τοξικότητα

Επειδή το λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του νεφρικού συστήματος, είναι υποχρεωτική η ταυτόχρονη χορήγηση ενός διαλύματος αμινοξέων που περιέχει τα αμινοξέα L-λυσίνη και L-αργινίνη. Το διάλυμα αμινοξέων θα συμβάλλει στη μείωση της επαναρρόφησης του φαρμάκου λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη μέσω των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, που έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της απορροφούμενης δόσης από το νεφρό (βλ. παράγραφο 4.2). Έχει αναφερθεί μέση μείωση της έκθεσης του νεφρού στην ακτινοβολία περίπου 47%, όταν η συνιστώμενη ταυτόχρονη έγχυση διαλύματος αμινοξέων παρέχεται σε ένα διάστημα 4 ωρών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να παραμένουν ενυδατωμένοι και να ουρούν συχνά πριν, την ημέρα και την επομένη της χορήγησης του Lutathera (π.χ. 1 ποτήρι νερό κάθε ώρα).

Η νεφρική λειτουργία, όπως προσδιορίζεται από την κρεατινίνη του ορού και την υπολογισθείσα κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft-Gault, θα πρέπει να αξιολογείται κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια και τουλάχιστον για τον πρώτο χρόνο μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια κατά την έναρξη ή με ανωμαλίες των νεφρών ή του ουροποιητικού συστήματος μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας λόγω αυξημένης έκθεσης στην ακτινοβολία (βλ. παράγραφο 4.2).

Για τους ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <50 ml/min, ο αυξημένος κίνδυνος για παροδική υπερκαλιαιμία λόγω του διαλύματος αμινοξέων θα πρέπει να ληφθεί επίσης υπόψη (βλέπε Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που αφορούν την ταυτόχρονη χορήγηση διαλύματος αμινοξέων για την προστασία των νεφρών).

Ηπατοτοξικότητα

Επειδή πολλοί ασθενείς παραπέμπονται σε θεραπεία με Lutathera έχουν ηπατική μετάσταση, ενδέχεται να είναι συχνή η παρατήρηση ασθενών με τροποποιημένη ηπατική λειτουργία κατά την έναρξη. Ασθενείς με ηπατική μετάσταση ή προϋπάρχουσα προχωρημένη ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να βρίσκονται σε υψηλότερο ηπατοτοξικότητας λόγω της έκθεσης σε ακτινοβολία. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση της ALT, της AST, της χολερυθρίνης, της λευκωματίνης ορού και INR κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπερευαισθησία

Περιστατικά αντιδράσεων υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών αγγειοοιδήματος) έχουν αναφερθεί μετά την έγκριση του προϊόντος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Lutathera (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, η έγχυση του Lutathera θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Κατάλληλα φαρμακευτικά προϊόντα και εξοπλισμός για τη διαχείριση τέτοιων αντιδράσεων θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση.

Ναυτία και έμετος

Προκειμένου να αποτραπούν η ναυτία και ο έμετος που σχετίζονται με τη θεραπεία, θα πρέπει να γίνει μια ταχεία ενδοφλέβια έγχυση αντιεμετικού φαρμακευτικού προϊόντος τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης του διαλύματος αμινοξέων για να επιτευχθεί η πλήρης αντιεμετική αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ταυτόχρονη χρήση αναλόγων σωματοστατίνης

Η σωματοστατίνη και τα ανάλογά της δεσμεύονται ανταγωνιστικά στους υποδοχείς σωματοστατίνης και μπορεί να επέμβουν στην αποτελεσματικότητα του Lutathera (βλ. παράγραφο 4.5).

Νευροενδοκρινικές ορμονικές κρίσεις

Μετά τη θεραπεία με Lutathera ενδέχεται να εμφανιστούν κρίσεις λόγω υπερβολικής απελευθέρωσης ορμονών ή βιοδραστικών ουσιών, συνεπώς, θα πρέπει να εξετάζεται η παρατήρηση ασθενών με ολονύκτια νοσηλεία σε ορισμένες περιπτώσεις (π.χ. ασθενείς με κακό φαρμακολογικό έλεγχο των συμπτωμάτων). Σε περίπτωση ορμονικών κρίσεων, οι συνιστώμενες θεραπείες είναι: ενδοφλέβιες υψηλές δόσεις αναλόγων σωματοστατίνης, ενδοφλέβια υγρά, κορτικοστεροειδή και διόρθωση διαταραχών ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με διάρροια και/ή έμετο.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου μετά από θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν λουτέσιο-177. Οι ασθενείς με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας και υψηλό φορτίο όγκου ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και πρέπει να αντιμετωπίζονται με μεγαλύτερη προσοχή. Κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εκτιμάται η νεφρική λειτουργία και το ισοζύγιο των ηλεκτρολυτών.

Κανόνες προστασίας από τη ραδιενέργεια

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Lutathera θα πρέπει να κρατούνται μακριά από άλλα άτομα κατά τη διάρκεια της χορήγησης και μέχρι την επίτευξη των ορίων της εκπομπής ακτινοβολίας που ορίζονται από τους ισχύοντες νόμους, συνήθως εντός 4-5 ωρών που ακολουθούν τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να προσδιορίσει τον χρόνο αποχώρησης του ασθενούς από την ελεγχόμενη περιοχή του νοσοκομείου, δηλαδή όταν η έκθεση σε ακτινοβολία στους τρίτους δεν υπερβαίνει τα ρυθμιστικά όρια.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να παραμένουν ενυδατωμένοι και να ουρούν συχνά πριν, την ημέρα και την επομένη της χορήγησης του Lutathera (π.χ. 1 ποτήρι νερό κάθε ώρα) για τη διευκόλυνση της αποβολής. Θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αφοδεύουν κάθε ημέρα και να χρησιμοποιούν καθαρτικό εάν χρειάζεται. Τα ούρα και τα κόπρανα θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς.

Εφόσον το δέρμα του ασθενούς δεν έχει μολυνθεί, π.χ. από τη διαρροή του συστήματος έγχυσης ή εξαιτίας ακράτειας ούρων, ραδιενεργή μόλυνση δεν αναμένεται στο δέρμα και στη μάζα του εμέτου. Ωστόσο, συνίσταται ότι κατά την παροχή κανονικής περίθαλψης ή διενέργειας εξετάσεων με ιατρικές συσκευές ή άλλα όργανα που έρχονται σε επαφή με το δέρμα (π.χ. ηλεκτροκαρδιογράφημα [ΗΚΓ]), θα πρέπει να τηρούνται βασικά μέτρα προστασίας όπως η χρήση γαντιών, η τοποθέτηση του υλικού/ηλεκτροδίου πριν από την έναρξη της έγχυσης του ραδιοφαρμάκου, η αλλαγή του υλικού/ηλεκτροδίου μετά τη μέτρηση και, τέλος, η καταγραφή της ραδιενέργειας του εξοπλισμού μετά τη χρήση.

Πριν αποδεσμευτεί, ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει οδηγίες για τους απαραίτητους κανόνες προστασίας από τη ραδιενέργεια όσον αφορά την αλληλεπίδραση με μέλη του ίδιου νοικοκυριού και τον γενικό πληθυσμό και τις γενικές προφυλάξεις που ο ασθενής θα πρέπει να τηρεί κατά τη διάρκεια των καθημερινών δραστηριοτήτων μετά τη θεραπεία (όπως δίνονται στην επόμενη παράγραφο και στο φύλλο οδηγιών χρήσης) προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η έκθεση άλλων στην ακτινοβολία.

Μετά από κάθε χορήγηση, οι ακόλουθες γενικές συστάσεις μπορούν να ληφθούν υπόψη μαζί με τις εθνικές, τοπικές και θεσμικές διαδικασίες και κανονισμούς:

- Η στενή επαφή (λιγότερο από 1 μέτρο) με άλλα άτομα θα πρέπει να περιορίζεται για 7 ημέρες.
- Για παιδιά και/ή εγκύους, η στενή επαφή (λιγότερο από 1 μέτρο) θα πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 15 λεπτά ανά μέρα για 7 ημέρες.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να κοιμούνται σε ξεχωριστό υπνοδωμάτιο από άλλους ανθρώπους για 7 ημέρες.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να κοιμούνται σε ξεχωριστό υπνοδωμάτιο από παιδιά και/ή εγκύους για 15 ημέρες.

Συνιστώμενα μέτρα σε περίπτωση εξαγγελίωσης

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αδιάβροχα γάντια μιας χρήσης. Η έγχυση του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να σταματήσει αμέσως και η συσκευή χορήγησης (καθετήρας, κ.λ.π.) να αφαιρεθεί. Ο πυρηνικός ιατρός και ο ραδιοφαρμακοποιός θα πρέπει να ενημερωθούν.

Όλα τα υλικά της συσκευής χορήγησης θα πρέπει να διατηρούνται προκειμένου να μετρηθούν τα κατάλοιπα της ραδιενέργειας και η ενεργότητα που χορηγήθηκε στην πραγματικότητα και να προσδιοριστεί η απορροφούμενη δόση. Η περιοχή εξαγγελίωσης πρέπει να οριοθετείται με ανεξίτηλη πένα και, θα πρέπει, εάν αυτό είναι δυνατόν να γίνεται λήψη φωτογραφίας. Συνιστάται επίσης η καταγραφή του χρόνου εκδήλωσης της εξαγγελίωσης και του εκτιμώμενου εξαγγειωμένου όγκου.

Για τη συνέχιση της έγχυσης του Lutathera είναι υποχρεωτική η χρήση ενός νέου καθετήρα τοποθετώντας τον πιθανώς σε αντίπλευρη φλεβική πρόσβαση.

Δεν μπορεί να χορηγηθεί κανένα επιπλέον φαρμακευτικό προϊόν στην ίδια πλευρά όπου εκδηλώθηκε η εξαγγελίωση.

Προκειμένου να επιταχυνθεί η διασπορά του φαρμακευτικού προϊόντος και η παρεμπόδιση της στασιμότητας της ροής στον ιστό, συνιστάται η αύξηση της ροής του αίματος με ανύψωση του βραχίονα που επηρεάζεται. Ανάλογα με την περίπτωση, θα πρέπει να εξεταστεί η αναρρόφηση του υγρού εξαγγελίωσης, η ένεση έκπλυσης (flush injection) με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή η εφαρμογή θερμών κομπρεσών ή επιθεμάτων θέρμανσης στο σημείο έγχυσης για την επιτάχυνση της αγγειοδιαστολής.

Τα συμπτώματα, ειδικά η φλεγμονή και/ή ο πόνος, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται. Ανάλογα με την κατάσταση, ο πυρηνικός ιατρός θα πρέπει να ενημερώνει τον ασθενή σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη βλάβη εξαγγείωσης και να παράσχει συμβουλές σχετικά με την πιθανή θεραπεία και τις απαραίτητες απαιτήσεις παρακολούθησης. Η περιοχή εξαγγείωσης πρέπει να παρακολουθείται έως ότου ο ασθενής πάρει εξιτήριο από το νοσοκομείο. Ανάλογα με τη σοβαρότητά του, το συμβάν θα πρέπει να δηλώνεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια

Ασθενείς με ακράτεια ούρων

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ημερών μετά τη χορήγηση του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος, θα πρέπει να παίρνονται ειδικές προφυλάξεις στην περίπτωση των ασθενών με ακράτεια ούρων ώστε να αποφεύγεται η εξάπλωση της ραδιενεργού μόλυνσης. Εδώ περιλαμβάνεται ο χειρισμός τυχόν υλικών πιθανώς μολυσμένα με ούρα.

Ασθενείς με μεταστάσεις στον εγκέφαλο

Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με γνωστές μεταστάσεις στον εγκέφαλο, συνεπώς στους εν λόγω ασθενείς θα πρέπει να γίνεται ατομική αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου.

Δευτεροπαθής κακοήγη νεοπλασμάτα

Η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία συνδέεται με πρόκληση καρκίνου και πιθανότητα ανάπτυξης κληρονομικών ανωμαλιών. Η δόση ακτινοβολίας που είναι αποτέλεσμα θεραπευτικής έκθεσης μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη επίπτωση του καρκίνου και σε μεταλλάξεις. Σε όλες τις περιπτώσεις είναι αναγκαίο να διασφαλίζεται ότι οι κίνδυνοι από την έκθεση στην ακτινοβολία είναι μικρότεροι από την ίδια τη νόσο.

Άλλοι ασθενείς με παράγοντες κινδύνου

Ένας ασθενής που παρουσιάζει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις είναι πιο επιρρεπής στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών αυτών συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανατρέξτε στον Πίνακα 3 σε περίπτωση τοξικότητας τροποποίησης της δόσης.

- Μετάσταση στα οστά.
- Πρότερες ογκολογικές ραδιομεταβολικές θεραπείες με ενώσεις ^{131}I ή οποιαδήποτε άλλη θεραπεία με χρήση αθωράκιστων πηγών ραδιενέργειας.
- Ιστορικό άλλων κακοήθων όγκων εκτός εάν ο ασθενής θεωρείται ότι βρίσκεται σε ύφεση για τουλάχιστον 5 έτη.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Στις γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Lutathera (βλ. παράγραφο 4.6).

Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Lutathera (βλ. παράγραφο 4.6).

Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που αφορούν την ταυτόχρονη χορήγηση διαλύματος αμινοξέων για την προστασία των νεφρών

Ηπερκαλιαιμία

Μια παροδική αύξηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αργινίνη και λυσίνη, η οποία συνήθως επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 24 ώρες από την έναρξη της έγχυσης του διαλύματος αμινοξέων. Οι ασθενείς με μειωμένη κάθαρση

κρεατινίνης μπορεί να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για παροδική υπερκαλιαιμία (βλ. «Νεφρική τοξικότητα» στην παράγραφο 4.4).

Τα επίπεδα καλίου στο πλάσμα θα πρέπει να ελέγχονται πριν από κάθε χορήγηση διαλύματος αμινοξέων. Σε περίπτωση υπερκαλιαιμίας, το ιστορικό υπερκαλιαιμίας του ασθενούς και οι ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές θα πρέπει να ελέγχονται. Η υπερκαλιαιμία θα πρέπει να διορθώνεται αναλόγως πριν από την έναρξη της έγχυσης.

Σε περίπτωση προϋπάρχουσας κλινικά σημαντικής υπερκαλιαιμίας, μια δεύτερη παρακολούθηση πριν την έγχυση του διαλύματος αμινοξέων θα πρέπει να επιβεβαιώνει ότι η υπερκαλιαιμία έχει διορθωθεί επιτυχώς. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεχτικά για σημεία και συμπτώματα υπερκαλιαιμίας, π.χ. δύσπνοια, αδυναμία, αιμωδία, θωρακικό άλγος και καρδιακές εκδηλώσεις (ανωμαλίες στην αγωγιμότητα και καρδιακές αρρυθμίες). Θα πρέπει να διενεργείται ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) πριν από την έξοδο του ασθενούς.

Τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ανεξαρτήτως από τα αρχικά επίπεδα καλίου στο αίμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να παραμείνουν ενυδατωμένοι και να ουρούν συχνά πριν, την ημέρα και την επομένη της χορήγησης του Lutathera (π.χ. 1 ποτήρι νερό κάθε ώρα) για να διευκολύνουν την αποβολή της περίσσειας καλίου στον ορό.

Σε περίπτωση όπου τα συμπτώματα της υπερκαλιαιμίας αναπτυχθούν κατά την έγχυση του διαλύματος αμινοξέων, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα διορθωτικά μέτρα. Σε περίπτωση σοβαρής συμπτωματικής υπερκαλιαιμίας, η διακοπή της έγχυσης διαλύματος αμινοξέων θα πρέπει να εξετάζεται, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση οφέλους-κινδύνου για την προστασία των νεφρών έναντι της οξείας υπερκαλιαιμίας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Λόγω κινδύνου εμφάνισης κλινικών επιπλοκών σχετικά με την υπερφόρτωση όγκου, η χρήση της αργινίνης και λυσίνης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια που ορίζεται ως τάξης III ή τάξης IV σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NYHA (New York Heart Association). Οι ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια που ορίζεται ως τάξης III ή τάξης IV σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά NYHA θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία μόνο μετά από προσεχτική εξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη τον όγκο και την οσμωτικότητα του διαλύματος αμινοξέων.

Μεταβολική οξέωση

Έχει παρατηρηθεί μεταβολική οξέωση με τη χορήγηση σύνθετων διαλυμάτων αμινοξέων ως μέρος ενός πρωτόκολλου Ολικής Παρεντερικής Διατροφής (TPN). Μετατοπίσεις στην οξεοβασική ισορροπία τροποποιούν την ισορροπία μεταξύ εξωκυτταρικού-εσωκυτταρικού καλίου και η ανάπτυξη οξέωσης μπορεί να σχετίζεται με τις ταχείες αυξήσεις στο κάλιο ορού.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 3,5 mmol (81,1 mg) νατρίου ανά φιάλη, που ισοδυναμεί με 4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής για ένα ενήλικα.

Για τι προφυλάξεις σχετικά με περιβαλλοντικούς κινδύνους βλ. παράγραφο 6.6.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ανάλογα σωματοτροπίνης

Η σωματοστατίνη και τα ανάλογά της δεσμεύονται ανταγωνιστικά στους υποδοχείς σωματοστατίνης και μπορεί να επέμβουν στην αποτελεσματικότητα του Lutathera. Συνεπώς, η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης μακράς διάρκειας θα πρέπει να αποφεύγεται για χρονικό διάστημα 30 ημερών πριν

από τη χορήγηση του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν είναι απαραίτητο, οι ασθενείς μπορεί να υποβάλλονται σε θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης βραχείας δράσης έως και 24 ώρες πριν από τη χορήγηση του Lutathera.

Γλυκοκορτικοειδή

Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι τα γλυκοκορτικοειδή ενδέχεται να επάγουν μειορρύθμιση της έκφρασης των υποδοχέων σωματοστατίνης του υποτύπου 2 (SSTR2). Συνεπώς, για λόγους επιφύλαξης, η επανειλημμένη χορήγηση υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lutathera. Ασθενείς με ιστορικό χρόνιας χρήσης γλυκοκορτικοειδών θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά όσον αφορά την επαρκή έκφραση του υποδοχέα σωματοστατίνης. Δεν είναι γνωστό εάν η διαλείπουσα χρήση γλυκοκορτικοειδών για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου κατά τη διάρκεια της χορήγησης Lutathera ενδέχεται να επάγουν μειορρύθμιση των SSTR2. Για λόγους επιφύλαξης, τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει επίσης να αποφεύγονται ως προληπτική αντιεμετική θεραπεία. Στην περίπτωση που η θεραπεία που χορηγήθηκε για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου πριν την έγχυση του διαλύματος αμινοξέων αποδειχθεί ανεπαρκής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία εφάπαξ δόση γλυκοκορτικοειδών, υπο την προϋπόθεση ότι δεν χορηγείται πριν από την έναρξη ή εντός της μίας ώρας μετά το τέλος της έγχυσης του Lutathera.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Όταν υπάρχει πρόθεση χορήγησης ραδιοφαρμάκων σε γυναίκα που βρίσκεται σε αναπαραγωγική ηλικία, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται εάν είναι έγκυος ή όχι. Κάθε γυναίκα η οποία έχει χάσει έναν κύκλο περιόδου, πρέπει να θεωρείται έγκυος, μέχρι αποδείξεως του αντιθέτου. Σε περίπτωση οποιασδήποτε αμφιβολίας σχετικά με την εν δυνάμει εγκυμοσύνη της (εάν η γυναίκα έχει καθυστέρηση περιόδου, εάν η περίοδος είναι πολύ ακανόνιστη κλπ.), θα πρέπει να προσφερθούν στην ασθενή εναλλακτικές τεχνικές που δεν χρησιμοποιούν ιοντίζουσα ακτινοβολία (εάν υπάρχουν). Πριν από τη χρήση του Lutathera, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλειστεί χρησιμοποιώντας επαρκές/επικυρωμένο τεστ.

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το Lutathera μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα.

Στις γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Lutathera.

Στους άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Lutathera.

Κύηση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα σχετικά με την αναπαραγωγική λειτουργία με το λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη.

Οι διαδικασίες ραδιονουκλιδίων που διεξάγονται σε έγκυες γυναίκες συνοδεύονται από δόσεις ακτινοβολίας για το έμβρυο. Η χρήση του Lutathera αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια διαπιστωμένης ή πιθανής εγκυμοσύνης ή όταν η εγκυμοσύνη δεν έχει αποκλειστεί, λόγω του κινδύνου που συνδέεται με την ιοντίζουσα ακτινοβολία (βλ. παράγραφο 4.3). Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος που σχετίζεται με την ιοντίζουσα ακτινοβολία για το παιδί που θηλάζει.

Ο θηλασμός θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Εάν η θεραπεία με το Lutathera κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι απαραίτητη, το παιδί πρέπει να απογαλακτίζεται.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ζώα προκειμένου να προσδιοριστούν οι επιδράσεις του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών. Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-oxodotreotide ενδέχεται να έχουν προσωρινά τοξικές επιδράσεις στις θηλυκές και αρσενικές γονάδες. Εάν ο ασθενής επιθυμεί να αποκτήσει παιδιά μετά τη θεραπεία, συνιστάται η γενετική διαβούλευση. Η κρυοσυντήρηση σπερματοζωαρίων ή ωαρίων μπορεί να συζητηθεί ως επιλογή των ασθενών πριν από τη θεραπεία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lutathera δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρ' όλα αυτά, η γενική και κατάσταση του ασθενούς και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Lutathera βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από ασθενείς από κλινικές μελέτες (NETTER-1 φάσης III και Erasmus φάσης I/II Ολλανδοί ασθενείς), όπως επίσης από τα δεδομένα της φάσης II μελέτης NETTER-P και από προγράμματα παρηγορητικής χρήσης.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν Lutathera ήταν η ναυτία και ο έμετος τα οποία εμφανίστηκαν στην έναρξη της έγχυσης στο 58,9% και το 45,5% των ασθενών, αντίστοιχα. Η αιτιότητα της ναυτίας / εμέτου περιπλέκεται λόγω της εμετικής δράσης του διαλύματος αμινοξέων που χορηγείται ταυτόχρονα για ναφρική προστασία.

Λόγω της τοξικότητας του Lutathera στον μυελό των οστών, οι περισσότερες αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονταν με την αιματολογική τοξικότητα: θρομβοπενία (25%), λεμφοπενία (22,3%), αναιμία (13,4%), πανκυτταροπενία (10,2%).

Άλλες πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κόπωση (27,7%) και μειωμένη όρεξη (13,4%).

Κατά την πραγματοποίηση της τελικής ανάλυσης της NETTER-1, μετά από διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 76 μηνών σε κάθε σκέλος της μελέτης, το προφίλ ασφαλείας παρέμεινε σύμφωνο με αυτό που είχε αναφερθεί προηγουμένως.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες απαριθμούνται στον Πίνακα 5 σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία/το οργανικό σύστημα (SOC) σύμφωνα με τη βάση δεδομένων του MedDRA. Οι συχνότητες ταξινομούνται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 5 Συχνότητα αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές δοκιμές και παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστής συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Επιπεφυκίτιδα Λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος Κυστίτιδα Πνευμονία Έρπης ζωστήρας Οφθαλμικός έρπης ζωστήρας Γρίπη Σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις Στρεπτοκοκκική βακτηριαιμία	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)		Αποφρακτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών σειρών (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο)	Οξεία μυελογενής λευχαιμία Οξεία λευχαιμία Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία ² Λεμφοπενία ³ Αναιμία ⁴ Πανκυτταροπενία	Λευκοπενία ⁵ Ουδετεροπενία ⁶	Αποφρακτική κυτταροπενία με δυσπλασία μίας σειράς Νεφρογενής αναιμία Ανεπάρκεια μυελού των οστών Θρομβοπενική πορφύρα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία	Αγγειοοίδημα
Ενδοκρινικές διαταραχές		Δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός	Υποθυρεοειδισμός Σακχαρώδης διαβήτης Καρκινοειδής κρίση Υπερπαραθυρεοειδισμός	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Μειωμένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία Αφυδάτωση Υπομαγνησιαιμία Υπονατρίαμια	Υπογλυκαιμία Υπερνατρίαμια Υποφωσφαταιμία Σύνδρομο λύσης όγκων Υπερασβαστιαμιαία Υποασβαστιαμιαία Υπολευκωματιναμιαία Μεταβολική οξέωση	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχές ύπνου	Άγχος Ψευδαισθήσεις Αποπροσανατολισμός	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη Δυσγευσία Κεφαλαλγία ¹⁰ Λήθαργος Συγκοπή	Μυρμηκίαση Ηπατική εγκεφαλοπάθεια Παραίσθησία Παροσμία Νυσταγμός Συμπίεση νωτιαίου μυελού	
Διαταραχές του οφθαλμού			Οφθαλμικές διαταραχές	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Τίγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Επιμήκυνση QT ηλεκτροκαρδιογραφήματος	Κολπική μαρμαρυγή Αίσθημα παλμών Έμφραγμα μυοκαρδίου Στηθάγχη Καρδιογενής καταπληξία	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση ⁷ Ερυθρότητα Εξάψεις Υπόταση	Αγγειοδιαστολή Περιφερειακή ψυχρότητα Ωχρότητα Ορθοστατική υπόταση Φλεβίτιδα	

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια	Στοματοφαρυγγικό άλγος Πλευριτικό εξίδρωμα Αύξηση απόχρεμψης Αίσθημα πνιγμού	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία Έμετος	Κοιλιακή διάταση Διάρροια Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Άλγος άνω κοιλίας Δυσπεψία Γαστρίτιδα	Ξηροστομία Μετεωρισμός Ασκίτης Γαστρεντερικό άλγος Στοματίτιδα Αιματοχεσία Κοιλιακή δυσφορία Εντερική απόφραξη Κολίτιδα Οξεία παγκρεατίτιδα Αιμορραγία του ορθού Μέλαινα Άλγος κάτω κοιλίας Αιματέμεση Αιμορραγικός ασκίτης Ειλεός	
Ηπατοχολικές διαταραχές		Υπερχολερυθριναιμία ⁹	Μείωση παγκρεατικών ενζύμων Ηπατοκυτταρική βλάβη Χολόσταση Ηπατική συμφόρηση Ηπατική ανεπάρκεια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλωπεκία	Εξάνθημα Ξηροδερμία Οίδημα προσώπου Υπεριδρωσία Γενικευμένος κνησμός	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυοσκελετικό άλγος ⁸ Μυϊκοί σπασμοί		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Οξεία νεφρική βλάβη Αιματουρία Νεφρική ανεπάρκεια Πρωτεϊνουρία	Πυουρία Ακράτεια ούρων Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης Νεφρική διαταραχή Οξεία προνεφρική ανεπάρκεια Νεφρική δυσλειτουργία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Κόπωση ¹	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης ¹¹ Περιφερειακό οίδημα Άλγος στο σημείο της χορήγησης Ρίγη Γριπώδης συνδρομή	Μάζα της θέσης ένεσης Δυσφορία θώρακα Θωρακικό άλγος Πυρεξία Αίσθημα κακουχίας Άλγος Θάνατοι Μη φυσιολογική αίσθηση	
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος Αυξημένη GGT* Αυξημένη ALT* Αυξημένη AST* Αυξημένη ALP****αίματος	Μειωμένο κάλιο αίματος Αυξημένη ουρία αίματος Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Μειωμένος αιματοκρίτης Πρωτεϊνουρία Μείωση βάρους Αυξημένη φωσφοκινάση κρεατινίνης αίματος Αυξημένη γαλακτική δεϋδρογονάση αίματος Κατεχολαμίνες αίματος Αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών			Κάταγμα κλείδας	
Χειρουργικοί και άλλοι ιατρικοί χειρισμοί		Μετάγγιση	Παροχέτευση κοιλιακής κοιλότητας Διύλιση Εισαγωγή γαστρεντερικού σωλήνα Τοποθέτηση μεταλλικής πρόθεσης (stent) Παροχέτευση αποστήματος Λήψη μυελού των οστών Πολυποδεκτομή	
Κοινωνικές συνθήκες			Φυσική ανικανότητα	

¹ Περιλαμβάνει εξασθένιση και κόπωση

² Περιλαμβάνει θρομβοπενία και μειωμένο αριθμό αιμοπεταλίων

³ Περιλαμβάνει λεμφοπενία και μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων

⁴ Περιλαμβάνει αναιμία και μειωμένη αιμοσφαιρίνη

⁵ Περιλαμβάνει λευκοπενία και μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων

⁶ Περιλαμβάνει ουδετεροπενία και μειωμένο αριθμό λευκών ουδετεροφύλων

⁷ Περιλαμβάνει υπέρταση και κρίση υπέρτασης

⁸ Περιλαμβάνει αρθραλγία, άλγος στα άκρα, οσφυαλγία, άλγος στα οστά, πλευρικό άλγος, μυοσκελετικό θωρακικό άλγος και άλγος στον λαιμό

⁹ Περιλαμβάνει αυξημένη χολερυθρίνη αίματος και υπερχολερυθριναιμία

¹⁰ Περιλαμβάνει κεφαλαλγία και ημικρανία

¹¹ Περιλαμβάνει αντίδραση στο σημείο της ένεσης, υπερευαισθησία στο σημείο της ένεσης, σκλήρυνση στο σημείο της ένεσης, οίδημα στο σημείο της ένεσης

* γ-γλουταμυλτρανσφεράση

** Αμινοτρανσφεράση αλανίνης

** Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

**** Αλκαλική φωσφατάση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μυελοκαταστολή

Κυρίως ήπια/μέτρια τοξικότητα μυελού των οστών (μυελο-/αιματοτοξικότητα) που εκδηλώνεται με αναστρέψιμες/ προσωρινές μειώσεις των αριθμών των αιμοσφαιρίων που επηρεάζουν όλες τις σειρές (κυτταροπενίες σε όλους τους συνδυασμούς, δηλαδή πανκυτταροπενία, δικυτταροπενίες, μεμονωμένες μονοκυτταροπενίες – αναιμία, ουδετεροπενία, λεμφοκυτταροπενία και θρομβοπενία).

Παρά μια παρατηρούμενη σημαντική επιλεκτική εξάντληση Β κυττάρων, δεν εμφανίζεται κάποια αύξηση στον ρυθμό των λοιμωδών επιπλοκών μετά από θεραπεία με διαμεσολάβηση υποδοχέων πεπτιδίων (PRRT). Μετά από θεραπεία με Lutathera, έχουν αναφερθεί περιστατικά μη αναστρέψιμων αιματολογικών παθολογιών, δηλαδή προκακοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα αίματος (δηλαδή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία, αντίστοιχα).

Κατά την NETTER-1, ο ελάχιστος αριθμός αιμοπεταλίων παρουσιάστηκε σε διάμεσο χρόνο 5,1 μηνών μετά την πρώτη δόση. Από τους 59 ασθενείς που εμφάνισαν θρομβοπενία, 68% είχε επαναφορά των αιμοπεταλίων στα αρχικά ή τα κανονικά επίπεδα. Ο διάμεσος χρόνος για την επαναφορά των αιμοπεταλίων ήταν 2 μήνες. Δεκαπέντε από τους δεκαεννέα ασθενείς για τους οποίους η επαναφορά των αιμοπεταλίων δεν καταγράφηκε είχαν επίπεδα αιμοπεταλίων πιο χαμηλά από τον ελάχιστο αριθμό.

Νεφρική τοξικότητα

Το λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Η μακροχρόνια τάση της προοδευτικής επιδείνωσης της λειτουργίας της σπειραματικής διήθησης που καταδεικνύεται στις κλινικές μελέτες επιβεβαιώνει ότι η νεφροπάθεια που σχετίζεται με το Lutathera είναι μια χρόνια νεφρική νόσος που αναπτύσσεται σταδιακά κατά τη διάρκεια μηνών ή ετών μετά την έκθεση. Πριν από τη θεραπεία με Lutathera συνιστάται ατομική αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου σε

ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, για επιπλέον λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 4.2 (Πίνακας 3 και υποπαράγραφο «Νεφρική δυσλειτουργία») και παράγραφο 4.4. Η χρήση του Lutathera αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με καθαρή κρεατινίνη <30 mL/min (βλ. παράγραφο 4.3).

Νευροενδοκρινικές ορμονικές κρίσεις

Ορμονικές κρίσεις που σχετίζονται με απελευθέρωση βιοδραστικών ουσιών (λόγω πιθανής λύσης των κυττάρων του νευροενδοκρινούς όγκου) έχουν σπάνια παρατηρηθεί και υποχώρησαν μετά την κατάλληλη ιατρική θεραπεία (βλ. παράγραφος 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τα κλινικά δεδομένα από 11 έφηβους με GEP-NET θετικό στους υποδοχείς σωματοστατίνης ή φεοχρωμοκύτωμα ή παραγαγγλίωμα (PPGL) που έλαβαν μέρος στη NETTER-P, δεν αναφέρθηκαν νέα σήματα ασφάλειας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υπερδοσολογία είναι απίθανη με το Lutathera καθώς το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν παρέχεται ως «μίας δόσης» και «έτοιμο προς χρήση» προϊόν που περιέχει προκαθορισμένη ποσότητα ραδιενέργειας και χορηγείται από άτομα εξουσιοδοτημένα να χειρίζονται ραδιοφάρμακα μετά από την αξιολόγηση του ασθενούς από έναν ειδικό γιατρό. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, αναμένεται αύξηση στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ραδιοτοξικότητα.

Σε περίπτωση χορήγησης υπερβολικής δόσης ραδιενέργειας με το Lutathera, η απορροφούμενη από τον ασθενή δόση θα πρέπει να μειωθεί όπου είναι δυνατό, αυξάνοντας την αποβολή ραδιονουκλιδίων από το σώμα με συχνή ούρηση ή αναγκαστική διούρηση και εκκένωση της ουροδόχου κύστης κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών μετά την έγχυση. Μπορεί να είναι χρήσιμη η εκτίμηση της αποτελεσματικής δόσης που εφαρμόστηκε.

Για τις επόμενες 10 εβδομάδες, θα πρέπει να διενεργούνται οι παρακάτω εργαστηριακοί έλεγχοι:

- Αιματολογική παρακολούθηση: αριθμός λευκοκυττάρων με προσδιορισμό λευκοκυτταρικού τύπου, αιμοπετάλια και αιμοσφαιρίνη
- Παρακολούθηση χημείας αίματος: κρεατινίνη ορού και γλυκαιμία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπευτικά ραδιοφάρμακα, Άλλα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα, κώδικας ATC: V10XX04

Μηχανισμός δράσης

Το λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη εμφανίζει υψηλή συγγένεια για τους υποδοχείς υποτύπου 2 (SSTR2). Δεσμεύεται σε κακοήγη κύτταρα τα οποία υπερεκφράζουν SSTR2.

Το λουτέσιο -177 είναι ένα ραδιονουκλίδιο που εκπέμπει β^- ακτινοβολία με μέγιστο εύρος διείσδυσης στον ιστό 2,2 mm (μέσο εύρος διείσδυσης 0,67 mm), προκαλώντας θάνατο στα κύτταρα-στόχο του όγκου με περιορισμένη επίδραση στα γειτονικά φυσιολογικά κύτταρα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στη συγκέντρωση που χρησιμοποιείται (περίπου 10 $\mu\text{g/ml}$ συνολικά, τόσο για ελεύθερες όσο και για ραδιοεπισημασμένες μορφές), το πεπτίδιο οξοδοτρεοτίδη δεν ασκεί καμία κλινικά σχετική φαρμακοδυναμική επίδραση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

NETTER-1

Η μελέτη NETTER-1 φάσης III ήταν μια πολυκεντρική, στρωματοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από το φάρμακο σύγκρισης, παράλληλων ομάδων μελέτη σύγκρισης του Lutathera (4 δόσεις από 7.400 MBq, μία δόση κάθε 8 εβδομάδες [± 1 εβδομάδα]) συγχρησιμοποιούμενου με ένα διάλυμα αμινοξέων και τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (οκτρεοτίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης [LAR] 30 mg μετά από κάθε δόση Lutathera και κάθε 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Lutathera για έλεγχο των συμπτωμάτων, που αντικαθίσταται από βραχείας δράσης οκτρεοτίδη, στο μεσοδιάστημα των 4 εβδομάδων πριν από τη χορήγηση του Lutathera) με οκτρεοτίδη υψηλής δόσης LAR (60 mg κάθε 4 εβδομάδες) σε ασθενείς με ανεγχείρητους, προοδευτικά εξελισσόμενους, με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης, καρκινοειδούς όγκους μέσου εντέρου. Το πρωτεύον τελικό σημείο για τη μελέτη ήταν η ελεύθερη προόδου επιβίωση (PFS) αξιολογούμενη με κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους (RECIST v1.1), βάσει τυφλής αξιολόγησης ανεξάρτητης επιτροπής ελέγχου. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR), τη συνολική επιβίωση (OS), τον χρόνο έως την πρόοδο του όγκου (TTP), την ασφάλεια και ανεκτικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL).

Κατά την πραγματοποίηση της αρχικής ανάλυσης 229 ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λάβουν είτε Lutathera (n=116) είτε υψηλή-δόση οκτρεοτίδη LAR (n=113). Τα δημογραφικά στοιχεία και τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των θεραπευτικών σκελών με μια διάμεση ηλικία 64 έτη και ποσοστό 82,1% καυκάσια άτομα στον γενικό πληθυσμό.

Κατά την πραγματοποίηση της αρχικής ανάλυσης PFS (ημερομηνία αποκοπής 24 Ιουλίου 2015), ο αριθμός των κεντρικά επιβεβαιωμένων προόδων της νόσου ή των θανάτων ήταν 21 συμβάντα στο σκέλος του Lutathera και 70 συμβάντα στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR (Πίνακας 6). Η PFS διέφερε σημαντικά ($p < 0,0001$) μεταξύ των σκελών θεραπείας. Η διάμεση PFS για το σκέλος του Lutathera δεν προσεγγίστηκε κατά την ημερομηνία αποκοπής ενώ η διάμεση PFS για το σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR ήταν 8,5 μήνες. Ο λόγος κινδύνου (HR) για το σκέλος του Lutathera συγκριτικά με το σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR ήταν 0,18 (95% CI: 0,11, 0,29), υποδεικνύοντας μείωση 82% μείωση της επικινδυνότητας πρόοδου της νόσου ή θανάτου υπέρ του σκέλους του Lutathera.

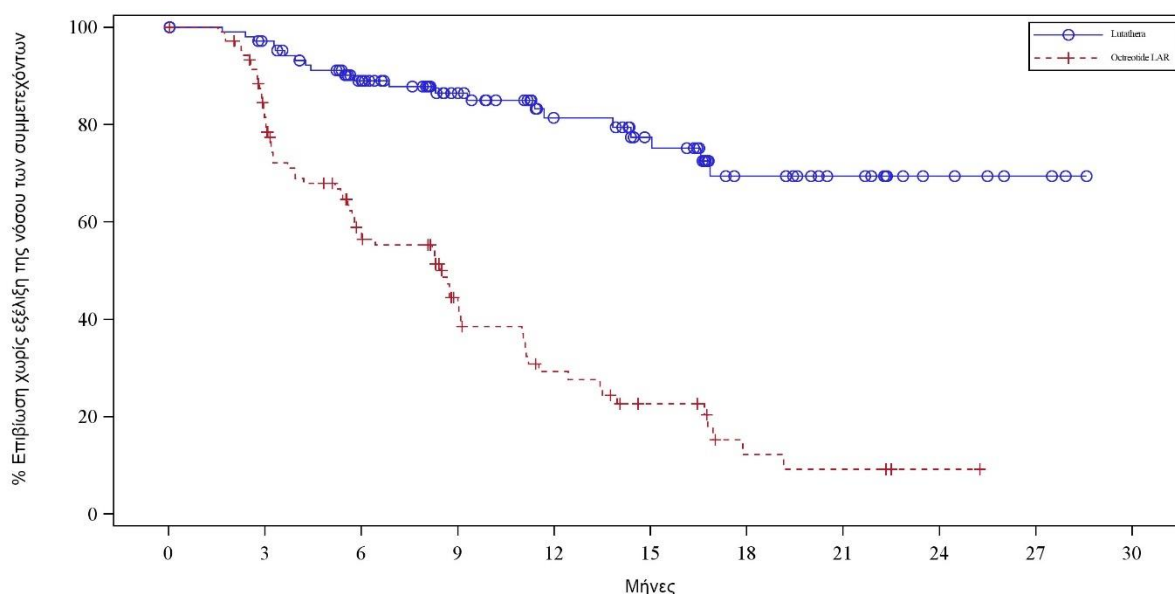
Πίνακας 6 PFS που παρατηρείται στη μελέτη NETTER-1 φάσης III σε ασθενείς με προοδευτικά εξελισσόμενους καρκινοειδούς όγκους μέσου εντέρου – ημερομηνία αποκοπής 24 Ιουλίου 2015 (πλήρες σετ αναλύσεων (FAS), N=229)

	Θεραπεία	
	Lutathera και οκτρεοτίδη LAR	Υψηλή-δόση οκτρεοτίδη LAR
N	116	113
Ασθενείς με συμβάντα	21	70
Περικεκομμένοι ασθενείς	95	43
Διάμεση τιμή σε μήνες (95%-CI)	Δεν προσεγγίστηκε	8,5 (5,8, 9,1)
p-τιμή του Log-rank τεστ	<0,0001	
Λόγος κινδύνου (95%-CI)	0,177 (0,108, 0,289)	

N: αριθμός ασθενών, CI: διάστημα εμπιστοσύνης.

Το γράφημα Kaplan-Meier του PFS για το σετ πλήρους ανάλυσης (FAS) στην ημερομηνία αποκοπής 24 Ιουλίου 2015 απεικονίζεται στην Εικόνα 2.

Εικόνα 2 Καμπύλες Kaplan-Meier της PFS ασθενών με προοδευτικά εξελισσόμενο καρκινοειδή όγκο του μέσου εντέρου – ημερομηνία αποκοπής 24 Ιουλίου 2015 (φάσης III μελέτη NETTER-1, FAS, N=229)



Στην ημερομηνία αποκοπής για την εκ των υστέρων ανάλυση (ημερομηνία αποκοπής 30 Ιουνίου 2016) συμπεριλαμβανομένων δύο επιπρόσθετων τυχαιοποιημένων ασθενών (N=231), ο αριθμός των κεντρικά επιβεβαιωμένων προόδων της νόσου ή των θανάτων ήταν 30 συμβάντα στο σκέλος του Lutathera και 78 συμβάντα στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR (Πίνακας 7). Η PFS διέφερε σημαντικά ($p<0,0001$) μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Η διάμεση PFS για το σκέλος του Lutathera ήταν 28,4 μήνες ενώ η διάμεση PFS για το σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR ήταν 8,5 μήνες. Ο λόγος κινδύνου για το σκέλος του Lutathera συγκριτικά με το σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR ήταν 0,21 (95% CI: 0,14, 0,33), υποδεικνύοντας μείωση 79% στον κίνδυνο προόδου της νόσου ή θανάτου υπέρ του σκέλους του Lutathera.

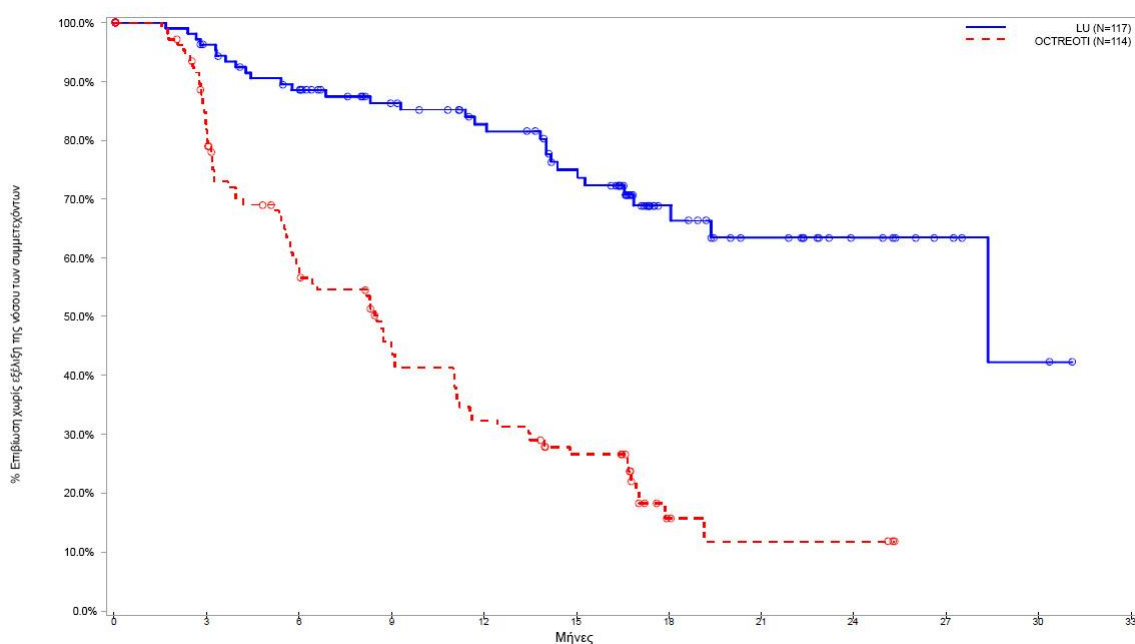
Πίνακας 7 Παρατηρούμενη PFS στη μελέτη NETTER φάσης III, σε ασθενείς με καρκινοειδή όγκο μέσου εντέρου - ημερομηνία αποκοπής 30 Ιουνίου 2016 (σετ πλήρους ανάλυσης (FAS), N=231)

	Θεραπεία	
	Lutathera και οκτρεοτίδη LAR	Υψηλή-δόση οκτρεοτίδη LAR
N	117	114
Ασθενείς με συμβάντα	30	78
Περικεκομμένοι ασθενείς	87	36
Διάμεση τιμή σε μήνες (95% CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
p-τιμή του τεστ Log-rank	<0,0001	
Λόγος κινδύνου (95%-CI)	0,214 (0,139, 0,330)	

N: αριθμός ασθενών, CI: διάστημα εμπιστοσύνης.

Το γράφημα Kaplan-Meier του PFS για το FAS στην ημερομηνία αποκοπής 30 Ιουνίου 2016, απεικονίζεται στην Εικόνα 3.

Εικόνα 3 Καμπύλες Kaplan Meier της PFS ασθενών με προοδευτικά εξελισσόμενο καρκινοειδή όγκο του μέσου εντέρου - ημερομηνία αποκοπής 30 Ιουνίου 2016 (φάσης III μελέτη NETTER-1, FAS, N=231)

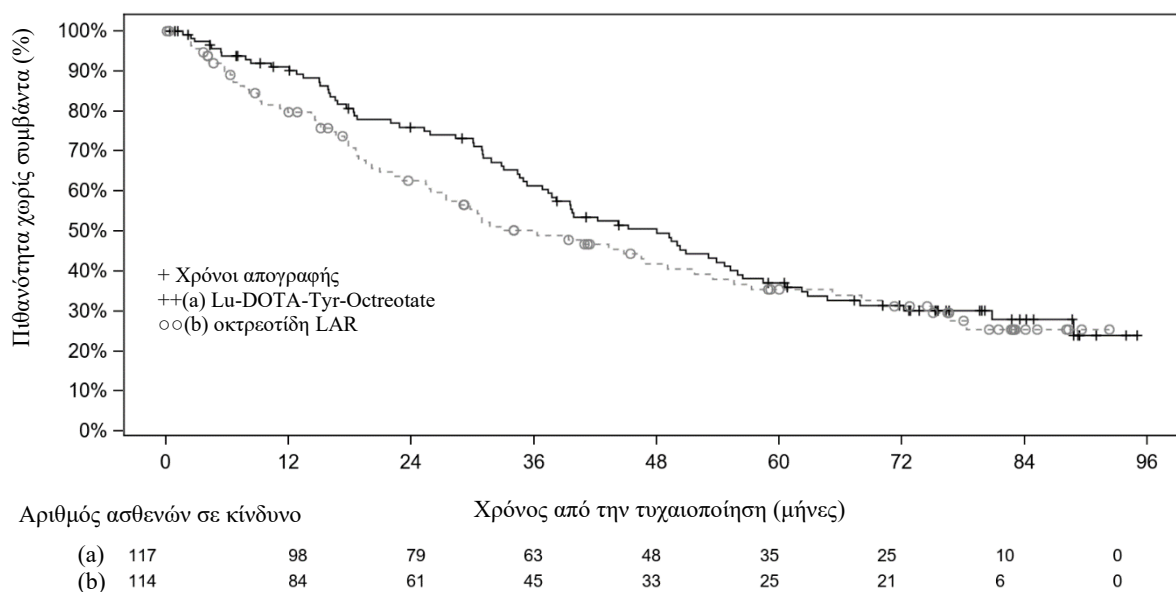


Κατά την πραγματοποίηση της ενδιάμεσης ανάλυσης OS (ημερομηνία αποκοπής 24 Ιουλίου 2015), υπήρχαν 17 θάνατοι στο σκέλος του Lutathera και 31 στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR, αποδίδοντας ένα HR 0,459 (99,9915% CI: 0,140, 1,506) υπέρ του σκέλους του Lutathera. Η διάμεση OS δεν προσεγγίστηκε στο σκέλος του Lutathera κατά την ημερομηνία αποκοπής, ενώ ήταν 27,4 μήνες στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR. Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της OS δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Μια επικαιροποίηση που διενεργήθηκε περίπου έναν χρόνο αργότερα (ημερομηνία αποκοπής 30 Ιουνίου 2016) συμπεριλαμβανομένων δύο επιπρόσθετων τυχαιοποιημένων ασθενών (N=231) κατέδειξε παρόμοια τάση με 28 θανάτους στο σκέλος του Lutathera και 43 στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR, αποδίδοντας ένα HR 0,536 υπέρ του σκέλους του Lutathera. Η διάμεση OS δεν είχε ακόμη προσεγγιστεί στο σκέλος του Lutathera κατά την ημερομηνία αποκοπής, ενώ ήταν 27,4 μήνες στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR.

Κατά την πραγματοποίηση της τελικής ανάλυσης της OS, η οποία έγινε 5 έτη μετά την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς (N=231, ημέρα αποκοπής 18 Ιανουαρίου 2021), η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 76 μήνες σε κάθε σκέλος. Υπήρχαν 73 θάνατοι στο σκέλος του Lutathera (62,4%) και 69 θάνατοι στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR (60,5%), αποδίδοντας ένα HR 0,84 (95% CI: 0,60; 1,17, μη στρωματοποιημένος έλεγχος Log-rank $p=0,3039$, διπλής κατεύθυνσης) υπέρ του σκέλους του Lutathera. Η διάμεση OS παρατάθηκε κατά ένα κλινικά σημαντικό βαθμό των 11,7 μηνών σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του Lutathera συγκριτικά με τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR, με μια διάμεση OS 48 μηνες (95% CI: 37,4; 55,2) και 36,3 μήνες (95% CI: 25,9; 51,7) αντίστοιχα. Τα τελικά αποτελέσματα της OS δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR, 22,8% των ασθενών έλαβαν επακόλουθη ραδιοπεριοριστική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένου του λουτέσιου (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη) μέσα σε 24 μήνες από την τυχαιοποίηση, και 36% των ασθενών έλαβαν επακόλουθη ραδιοπεριοριστική θεραπεία μέχρι και την τελική ημερομηνία αποκοπής OS, το οποίο μεταξύ άλλων παραγόντων ενδεχομένως να επηρέασαν την OS σε αυτό το υποσύνολο των ασθενών.

Το γράφημα Kaplan-Meier της OS για το FAS στην ημερομηνία αποκοπής 18 Ιανουαρίου 2021, απεικονίζεται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4 Καμπύλες Kaplan-Meier της OS ασθενών με προοδευτικά εξελισσόμενο καρκινοειδή όγκο του μέσου εντέρου – ημερομηνία αποκοπής 18 Ιανουαρίου 2021 (φάσης III μελέτη NETTER-1; FAS, N=231)



Στην παρουσία μη αναλογικών κινδύνων, έγινε μια επιπρόσθετη ανάλυση ευαισθησίας (Περιορισμένος χρόνος επιβίωσης) κατά την πραγματοποίηση της τελικής ανάλυσης της OS για την περαιτέρω εκτίμηση της επίδρασης της θεραπείας (Πίνακας 8). Στους 60 μήνες μετά την τυχαιοποίηση το μέσο όφελος στην OS ήταν 5,1 μήνες (95% CI: -0,5, 10,7) μεγαλύτερη στο σκέλος του Lutathera συγκριτικά με το σκέλος της υψηλής δόσης οκτρεοτίδης LAR.

Πίνακας 8 Παρατηρούμενη OS από τον περιορισμένο μέσο χρόνο επιβίωσης (RMST) στη μελέτη NETTER-1 φάσης ΙΙΙ σε ασθενείς με προοδευτικά εξελισσόμενους καρκινοειδούς όγκους μέσου εντέρου (FAS, N=231)

		Lutathera and octreotide LAR N=117	High-dose octreotide LAR N=114
24 μήνες	Θάνατοι, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95% CI)	21,2 (20,2, 22,3)	19,3 (18,0, 20,7)
	Διαφορά (95% CI)	1,9 (0,1, 3,6)	
36 μήνες	Θάνατοι, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95% CI)	29,7 (27,7, 31,6)	26,0 (23,7, 28,3)
	Διαφορά (95% CI)	3,7 (0,7, 6,7)	
48 μήνες	Θάνατοι, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95% CI)	36,2 (33,4, 39,0)	31,5 (28,3, 34,8)
	Διαφορά (95% CI)	4,6 (0,3, 8,9)	
60 μήνες	Θάνατοι, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95% CI)	41,2 (37,6, 44,9)	36,1 (31,9, 40,4)
	Διαφορά (95% CI)	5,1 (-0,5, 10,7)	

Αξιολογήθηκε η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) με χρήση του Ερωτηματολογίου του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC QLQ-C30) (γενικό μέσο) και της ενότητας για τους νευροενδοκρινείς όγκους (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Τα αποτελέσματα δηλώνουν βελτίωση της συνολικής παγκόσμιας σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής έως την εβδομάδα 84, για ασθενείς στο σκέλος του Lutathera σε σύγκριση με ασθενείς στο σκέλος της υψηλής-δόσης οκτρεοτίδης LAR.

ERASMUS

Η φάσης Ι/ΙΙ μελέτη Erasmus ήταν μια μονοκεντρική, μονού σκέλους, ανοικτής επισημάνσης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Lutathera (4 δόσεις των 7.400 MBq η κάθε μία, μία δόση κάθε 8 εβδομάδες), συγχρηγούμενου με διάλυμα αμινοξέων σε ασθενείς με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης. Η ενδιάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν 59 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν Ολλανδοί (811) και οι υπόλοιποι (403) ήταν κάτοικοι διαφόρων ευρωπαϊκών και μη ευρωπαϊκών χωρών. Η κύρια ανάλυση συμπεριλάμβανε 811 Ολλανδούς ασθενείς με διαφορετικού τύπου νευροενδοκρινικούς όγκους με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης (NETs). Η ORR (συμπεριλαμβανομένης της πλήρης ανταπόκρισης [CR] και της μερικής ανταπόκρισης [PR] σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST) και η διάρκεια της ανταπόκρισης (DoR) για το πλήρες σετ αναλύσεων του ολλανδικού πληθυσμού με γαστρεντεροπαγκρεατικούς (GEP) και βρογχικούς NETs (360 ασθενείς) καθώς και ανά τύπο όγκου παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Βέλτιστη ανταπόκριση, ORR και DoR που παρατηρούνται στη μελέτη Erasmus φάσης I/II σε Ολλανδούς ασθενείς με GEP και βρογχικούς NETs – (FAS, N=360)

Τύπος όγκου	N	CR		PR		SD		ORR		DoR (μήνες)		
	n	%	n	%	N	%	n	%	95%CI	Διάμεση τιμή	95%CI	
Όλοι NETs*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2 17,8
Βρογχικός	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7 30,0
Παγκρεατικός	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1 21,8
Πρόσθιο έντερο**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0 38,0
Μέσο έντερο	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5 17,7
Τελικό έντερο	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2 29,9

CR = Πλήρης ανταπόκριση, PR = Μερική ανταπόκριση, SD = Σταθερή νόσος, ORR = Αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (CR+PR), DoR = Διάρκεια ανταπόκρισης

* Περιλαμβάνεται το πρόσθιο, το μέσο και το τελικό έντερο, **NETs πρόσθιου εντέρου εκτός του βρογχικού και του παγκρεατικού

Οι συνολικές διάμεσες τιμές των PFS και OS για το πλήρες σετ αναλύσεων του ολλανδικού πληθυσμού με GEP και βρογχικούς NETs καθώς και ανά τύπο όγκου παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10 PFS και OS που παρατηρούνται στη μελέτη Erasmus φάσης I/II σε Ολλανδούς ασθενείς με GEP και βρογχικούς NET – (FAS, N=360)

		PFS Χρόνος (μήνες)			OS Χρόνος (μήνες)		
		Διάμεση τιμή	95%CI		Διάμεση τιμή	95%CI	
Όλοι NETs*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Βρογχικός	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Παγκρεατικός	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Πρόσθιο έντερο**	12	43,9	10,9	ΔΑ	ΔΕ	21,3	ΔΑ
Μέσο έντερο	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Τελικό έντερο	13	29,4	18,9	35,0	ΔΕ	ΔΑ	ΔΑ

PFS = Ελεύθερη προόδου επιβίωση, OS = Συνολική επιβίωση, ΔΑ = Δεν ανιχνεύτηκε, ΔΕ = Δεν επιτεύχθηκε

* Περιλαμβάνεται το πρόσθιο, το μέσο και το τελικό έντερο, **NET πρόσθιου εντέρου εκτός του βρογχικού και του παγκρεατικού

Στη φάσης I/II μελέτη Erasmus, 188 ασθενείς (52%) έλαβαν και 172 (48%) δεν έλαβαν ταυτόχρονα οκτρεοτίδη LAR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lutathera. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην PFS μεταξύ τη υποομάδας των ασθενών που δεν έλαβαν οκτρεοτίδη LAR (25,4 μήνες [95% CI 22,8, 30,6]) και της υποομάδας των ασθενών που υποβλήθηκαν ταυτόχρονα σε θεραπεία με οκτρεοτίδη LAR (30,9 μήνες [95% CI 25,6, 34,8]) (p= 0,747).

Παιδιατρικός πληθυσμός

NETTER-P

Η φάσης II μελέτη NETTER-P ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και τη δοσιμετρία του Lutathera σε εφήβους ηλικίας 12 έως <18 ετών με GEP-NET θετικό στους υποδοχείς σωματοστατίνης ή PPGL. Η θεραπεία περιλάμβανε 4 δόσεις Lutathera των 7 400 MBq (200 mCi), μία δόση κάθε 8 εβδομάδες (±1 εβδομάδα), συγχωρηγούμενου με ένα διάλυμα αμινοξέων που περιέχει 2,5% αργινίνη και 2,5% λυσίνη.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη μέτρηση των δόσεων ακτινοβολίας που απορροφώνται από το όργανο-στόχο (βλ. παράγραφο 11) και τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και εργαστηριακών τοξικοτήτων μετά την πρώτη χορήγηση Lutathera στον συγκεντρωτικό πληθυσμό ασθενών με GEP-NET και PPGL. Όλα τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν διερευνητικά.

Κατά τον χρόνο της κύριας ανάλυσης (καταληκτική ημερομηνία 12 Μαρτίου 2024), 11 ασθενείς είχαν εγγραφεί με όγκους θετικούς στους υποδοχείς σωματοστατίνης, 4 με GEP-NETs και 7 με PPGLs. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 15 έτη (εύρος: 13 έως 17 έτη), 6 ήταν θηλυκού γένους. Ο μέσος αριθμός κύκλων του Lutathera που χορηγήθηκε ήταν 3,6 ($\pm 0,9$), με 9 ασθενείς (4 GEP-NET, 5 PPGL) να λαμβάνουν 4 κύκλους, 1 ασθενή PPGL να λαμβάνει 3 κύκλους και 1 ασθενή PPGL να λαμβάνει 1 κύκλο Lutathera. Σύμφωνα με τα κριτήρια τροποποίησης της δόσης του πρωτοκόλλου μελέτης NETTER-P, εφαρμόστηκε μείωση της δόσης κατά 50% σε 2 ασθενείς με PPGL μετά τον πρώτο κύκλο λόγω της εκτιμώμενης αθροιστικής απορροφούμενης δόσης οργάνου για τους νεφρούς που υπερβαίνει τα 29 Gy.

Από τους 4 ασθενείς με GEP-NET, δύο είχαν G1 και δύο είχαν όγκους G2. Όλοι οι ασθενείς με GEP-NET είχαν μεταστατική νόσο. Και οι 4 ασθενείς με GEP-NET υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και έλαβαν ≥ 1 γραμμή προηγούμενων αντινεοπλασματικών θεραπειών. Όλοι οι ασθενείς με PPGL, συμπεριλαμβανομένων 5 ασθενών με εξωεπινεφριδιακό παραγαγγλίωμα και 2 ασθενών με φαιοχρωμοκύττωμα των επινεφριδίων, είχαν μεταστατική νόσο. Δύο από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε προηγούμενη ετερόπλευρη νεφρεκτομή. Έξι από τους ασθενείς με PPGL είχαν λάβει προηγούμενη αντινεοπλασματική θεραπεία.

Κατά τον χρόνο της κύριας ανάλυσης (καταληκτική ημερομηνία 12 Μαρτίου 2024), 9 ασθενείς (3 με GEP-NET και 6 με PPGL) είχαν διαθέσιμα δεδομένα συνολικής ανταπόκρισης και είχαν σταθερή νόσο ως την καλύτερη συνολική ανταπόκριση (BOR). Ένας από τους τρεις ασθενείς με GEP-NET παρουσίασε εξελισσόμενη νόσο 3 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης και διέκοψε τη μελέτη. Ο τέταρτος ασθενής με GEP-NET είχε όγκο μη αξιολογήσιμο με αξονική/μαγνητική τομογραφία. Ένας από τους ασθενείς με PPGL διέκοψε τη θεραπεία βάσει απόφασης του γιατρού μετά τον πρώτο κύκλο και παρέμεινε στη μελέτη για μακροχρόνια παρακολούθηση. Δέκα από τους έντεκα ασθενείς παρέμειναν στη μελέτη και ήταν ζωντανοί χωρίς εξέλιξη του όγκου.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Lutathera σε εφήβους ασθενείς με GEP-NET ή PPGL στη μελέτη NETTER-P ήταν συνεπές με αυτό που αναφέρθηκε στον ενήλικο πληθυσμό GEP-NET. Ωστόσο, δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα μακροχρόνιας ασφάλειας σε εφήβους ασθενείς από τη μελέτη NETTER-P.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lutathera δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 18 ετών. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων με το Lutathera στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 12 ετών στη θεραπεία των GEP-NETs (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται ενδοφλεβίως και είναι άμεσα και πλήρως βιοδιαθέσιμο.

Κατανομή

Ανάλυση που διενεργήθηκε με ανθρώπινο πλάσμα προκειμένου να προσδιοριστεί η έκταση της πρωτεϊνικής δέσμησης στο πλάσμα της μη ραδιενεργής ένωσης [λουτέσιο (^{175}Lu)-οξοδοτρεοτίδη] κατέδειξε ότι περίπου το 50% της ένωσης είναι δεσμευμένη σε πλασματικές πρωτεΐνες.

Δεν παρατηρήθηκε μετασχηματισμός του λουτεσίου-177 από το λουτέσιο (^{175}Lu)-οξοδοτρεοτίδη στις πρωτεΐνες ορού.

Πρόσληψη από όργανα

Μέσα σε 4 ώρες μετά τη χορήγηση, το πρότυπο κατανομής του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη καταδεικνύει ταχεία πρόσληψη από τους νεφρούς, τις καρκινικές αλλοιώσεις, το ήπαρ και τη σπλήνα και, σε ορισμένους ασθενείς, στην υπόφυση και τον θυρεοειδή. Η συν-χορήγηση διαλύματος αμινοξέων μειώνει την πρόσληψη από τους νεφρούς, προάγοντας την αποβολή της ραδιενέργειας (βλ. παράγραφο 4.4). Μελέτες βιοκατανομής καταδεικνύουν ότι το λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη απομακρύνεται ταχύτατα από το αίμα.

Βιομετασχηματισμός

Υπάρχουν στοιχεία, από την ανάλυση δειγμάτων ούρων 20 ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στην υπομελέτη δοσιμετρίας, φαρμακοκινητικής και ECG, της μελέτης NETTER-1 φάσης III, ότι το λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη μεταβολίζεται ελάχιστα και απεκκρίνεται κυρίως ως άθικτη ένωση μέσω της νεφρικής οδού.

Αναλύσεις υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) που διενεργήθηκαν σε δείγματα ούρας που συλλέχθηκαν έως 48 ώρες μετά την έγχυση κατέδειξαν σταθερότητα του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη κοντά στο 100% στα περισσότερα από τα αναλυθέντα δείγματα (με τη χαμηλότερη τιμή να είναι μεγαλύτερη από 92%), υποδεικνύοντας ότι η ένωση αποβάλλεται στα ούρα κυρίως ως άθικτη ένωση.

Οι αποδείξεις αυτές επιβεβαιώνουν όσα παρατηρήθηκαν προγενέστερα στη μελέτη Erasmus φάσης I/II, στην οποία η ανάλυση HPLC ενός δείγματος ούρων που συλλέχθηκε 1 ώρα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη από έναν ασθενή που έλαβε 1,85 MBq του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη υπέδειξε ότι το κύριο μέρος (91%) απεκκρίθηκε αμετάβλητο.

Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται από *in vitro* δεδομένα μεταβολισμού σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, στα οποία δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολική διάσπαση του φαρμάκου λουτέσιο (^{175}Lu)-οξοδοτρεοτίδη.

Αποβολή

Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης Erasmus φάσης I/II και NETTER-1 φάσης III, το λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη αποβάλλεται κυρίως μέσω νεφρικής απέκκρισης: περίπου 60% του φαρμακευτικού προϊόντος αποβάλλεται στα ούρα εντός 24 ωρών και περίπου 65% εντός 48 ωρών μετά τη χορήγηση.

Ηλικιωμένοι

Το φαρμακοκινητικό προφίλ σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 75 ετών) δεν έχει αποδειχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 12 ετών έως <18 ετών)

Φαρμακοκινητικά δεδομένα συλλέχθηκαν από 11 εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με GEP-NET θετικό στους υποδοχείς σωματοστατίνης ή PPGL που εντάχθηκαν στη μελέτη NETTER-P χρησιμοποιώντας τη δοσολογία για ενήλικες. Αυτά τα δεδομένα ήταν εντός του εύρους τιμών στους ενήλικες, με μέση AUC_{inf} 35,8 ng.h/ml (CV 12,5%), μέση CL 6,0 L/h (CV 11,5%) και μέση C_{max} 10,3 ng/ml (CV 5,2%), τα οποία εμφανίστηκαν στο τέλος της έγχυσης του Lutathera.

Αξιολόγηση *in vitro* του δυναμικού αλληλεπίδρασης

Αλληλεπίδραση με βάση τον μεταβολισμό και τον μεταφορέα

Η απουσία αναστολής ή σημαντικής επαγωγής των ανθρώπινων ενζύμων CYP450 και η απουσία ειδικής αλληλεπίδρασης με την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (μεταφορέας εκροής) ή με τους μεταφορείς OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 και BCRP σε προκλινικές μελέτες υποδηλώνουν ότι το Lutathera εμφανίζει μικρή πιθανότητα πρόκλησης σημαντικών αλληλεπιδράσεων του μεταβολισμού ή των μεταφορέων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες σε αρουραίους απέδειξαν ότι μια εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση έως 4.550 MBq/kg ήταν καλά ανεκτή και δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι. Όταν ελέγχθηκε η ψυχρή ένωση (μη-ραδιενεργό λουτέσιο (^{175}Lu)-οξοδοτρεοτίδη) ως εφάπαξ ενδοφλέβια ένεση σε αρουραίους και σκύλους σε δόσεις έως και 20.000 µg/kg (αρουραίοι) και 3.200 µg/kg (σκύλοι), η ψυχρή ένωση (μη-ραδιενεργό λουτέσιο (^{175}Lu)-οξοδοτρεοτίδη) ήταν καλά ανεκτή και στα δύο είδη και δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι. Δε παρατηρήθηκε τοξικότητα με τέσσερις επανειλημμένες χορηγήσεις, μία κάθε 2 εβδομάδες, 1.250 µg/kg της ψυχρής ένωσης και 80 µg/kg σε σκύλους. Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δεν ενδείκνυται για τακτική ή συνεχή χορήγηση.

Μελέτες μεταλαξιογένεσης και μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης δεν έχουν διενεργηθεί. Τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την ψυχρή ένωση [μη-ραδιενεργό λουτέσιο (^{175}Lu)-οξοδοτρεοτίδη] δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ
Οξικό νάτριο
Γεντισικό οξύ
Ασκορβικό οξύ
Πεντετικό οξύ
Χλωριούχο νάτριο
Υδροξείδιο του νατρίου
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 12.

6.3 Διάρκεια ζωής

72 ώρες από την ημερομηνία και την ώρα βαθμονόμησης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην ψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την ακτινοβολία ιοντισμού (θωράκιση μολύβδου).

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να φυλάσσονται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγές, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, κλεισμένο με πώμα από βρωμοβουτυλικό ελαστικό και σφράγιση αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει έναν όγκο που κυμαίνεται από 20,5 έως 25,0 ml διαλύματος που αντιστοιχεί σε μια ενεργότητα της τάξης των 7.400 MBq κατά την ημερομηνία και την ώρα της έγχυσης.

Το φιαλίδιο εμπεριέχεται σε περιέκτη από μόλυβδο για προστατευτική θωράκιση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για μία και μόνο χρήση.

Γενικές προειδοποιήσεις

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να παραλαμβάνονται, να χρησιμοποιούνται και να χορηγούνται μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα σε συγκεκριμένο κλινικό περιβάλλον. Η παραλαβή, αποθήκευση, χρήση και απόρριψή τους υπόκεινται στους κανονισμούς ή/και τις κατάλληλες άδειες του αρμόδιου επίσημου οργανισμού.

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να προετοιμάζονται με τρόπο που να ικανοποιεί τις απαιτήσεις τόσο της ασφάλειας από την ακτινοβολία όσο και της φαρμακευτικής ποιότητας. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες ασηπτικές προφυλάξεις.

Για οδηγίες σχετικά με την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εάν η ακεραιότητα του περιέκτη μολύβδου ή του φιαλιδίου έχει διακυβευθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά την παρασκευή του.

Οι διαδικασίες χορήγησης πρέπει να πραγματοποιούνται με τρόπο που να ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο μόλυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος και ακτινοβόλησης των χειριστών. Η επαρκής θωράκιση είναι υποχρεωτική.

Κατά τον χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητη η χρήση αδιάβροχων γαντιών και να ακολουθούνται κατάλληλες ασηπτες τεχνικές.

Η χορήγηση ραδιοφαρμάκων δημιουργεί κινδύνους για άλλα άτομα λόγω εξωτερικής ακτινοβολίας ή μόλυνσης από ούρα, έμετο, κ.λ.π. Πρέπει, συνεπώς, να λαμβάνονται προφυλάξεις ακτινοπροστασίας σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς.

Το εν λόγω παρασκεύασμα είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα υψηλή δόση ραδιενέργειας στους περισσότερους ασθενείς. Η χορήγηση 7.400 MBq ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντικό περιβαλλοντικό κίνδυνο.

Το γεγονός αυτό ενδέχεται να προκαλεί ανησυχία στα άτομα που διαμένουν στο ίδιο νοικοκυριό των ατόμων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία ή στο ευρύ κοινό ανάλογα με το επίπεδο της χορηγούμενης ενεργότητας, επομένως θα πρέπει να τηρούνται οι κανόνες προστασίας από τη ραδιενέργεια (βλ. παράγραφος 4.4). Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς οι οποίοι αφορούν την ενεργότητα που αποβάλλεται από τους ασθενείς προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν μολύνσεις.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το λουτέσιο-177 για το Lutathera μπορεί να προετοιμαστεί χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές πηγές σταθερών νουκλεϊδίων (είτε λουτέσιο-176 ή υττέρβιο-176) με αποτέλεσμα διαφορετική διαχείριση αποβλήτων. Ο χρήστης πρέπει να συμβουλευτεί την παρεχόμενη τεκμηρίωση πριν από τη χρήση του Lutathera για να εξασφαλίσει την κατάλληλη διαχείριση αποβλήτων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1226/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Σεπτεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ

Τα παρακάτω συμπεράσματα σχετικά με τη θεραπεία με Lutathera προσδιορίστηκαν από αξιολογήσεις της δοσιμετρίας της ραδιενέργειας που διενεργούνται σε κλινικές μελέτες:

- Το κρίσιμο όργανο είναι ο μυελός των οστών. Ωστόσο, με τη συνιστώμενη δόση του Lutathera στα 29.600 MBq (4 χορηγήσεις των 7.400 MBq), δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της αιματολογικής τοξικότητας και της ολικής ραδιενέργειας που χορηγείται ή της απορροφούμενης από τον μυελό των οστών δόσης είτε στη μελέτη Erasmus φάσης I/II είτε στη μελέτη NETTER-1 φάσης III.
- Ο νεφρός δεν αποτελεί κρίσιμο όργανο εάν διενεργείται συν-χορήγηση κατάλληλου διαλύματος αμινοξέων (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνολικά, τα αποτελέσματα της δοσιμετρικής ανάλυσης που διενεργείται στην υποομάδα δοσιμετρίας της μελέτης NETTER-1 φάσης III και στη μελέτη Erasmus φάσης I/II συμφωνούν και υποδεικνύουν ότι το δοσολογικό σχήμα του Lutathera (4 χορηγήσεις των 7,400 MBq) είναι ασφαλές.

Πίνακας 11 **Οι εκτιμήσεις των απορροφούμενων δόσεων για το λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη από τη μελέτη NETTER-1 φάσης ΙΙΙ (αποτέλεσμα Olinda)**

Όργανο	Απορροφούμενη δόση από το όργανο ανά μονάδα ραδιενέργειας (mGy/MBq) (n = 20)	
	Μέση	SD
Επινεφρίδια	0,037	0,016
Εγκέφαλος	0,027	0,016
Μαστοί	0,027	0,015
Τοίχωμα χοληδόχου κύστεως	0,042	0,019
Τοίχωμα κατώτερου παχέος εντέρου	0,029	0,016
Λεπτό έντερο	0,031	0,015
Τοίχωμα στομάχου	0,032	0,015
Τοίχωμα ανώτερου παχέος εντέρου	0,032	0,015
Καρδιακό τοίχωμα	0,032	0,015
Νεφροί	0,654	0,295
Ήπαρ*	0,299	0,226
Πνεύμονες	0,031	0,015
Μυς	0,029	0,015
Ωοθήκες***	0,031	0,013
Πάγκρεας	0,038	0,016
Μυελός των οστών (κόκκινος)	0,035	0,029
Οστεογενετικά κύτταρα	0,151	0,268
Δέρμα	0,027	0,015
Σπλήνας	0,846	0,804
Όρχις**	0,026	0,018
Θύμος	0,028	0,015
Θυρεοειδής	0,027	0,016
Τοίχωμα ουροδόχου κύστεως	0,437	0,176
Μήτρα***	0,032	0,013
Ολόκληρο το σώμα	0,052	0,027

*n=18 (δύο ασθενείς δεν συμπεριληφθήκαν γιατί η δόση που απορροφήθηκε από το ήπαρ ήταν επηρεασμένη από τις ηπατικές μεταστάσεις)

**n=11 (μόνο άνδρες ασθενείς)

***n=9 (μόνο γυναίκες ασθενείς)

Η δόση ραδιενέργειας σε συγκεκριμένα όργανα τα οποία μπορεί να μην αποτελούν τα όργανα-στόχο της θεραπείας, μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά από παθοφυσιολογικές αλλαγές που επάγονται από τη διαδικασία της νόσου. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χρήση των παρακάτω πληροφοριών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσιμετρία λουτεσίου (^{177}Lu) οξοδοτρεοτίδης σε εφήβους έχει μελετηθεί σε 4 ασθενείς με GEP-NET και 6 ασθενείς με PPGL (εύρος ηλικιών: 12 έως <18 ετών) που εντάχθηκαν στη μελέτη φάσης II NETTER-P. Η δοσιμετρία συλλέχθηκε για τον καθορισμό του προφίλ βιοκατανομής του λουτεσίου (^{177}Lu) οξοδοτρεοτίδης και για τον υπολογισμό της δοσιμετρίας ακτινοβολίας ολόκληρου του σώματος και των οργάνων, με ιδιαίτερη έμφαση στην απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας σε κρίσιμα όργανα (π.χ. νεφρό και μυελό των οστών).

Ο μέσος όρος και η SD των εκτιμώμενων δόσεων απορρόφησης ακτινοβολίας για εφήβους στη μελέτη NETTER-P παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Οι εκτιμήσεις των απορροφούμενων δόσεων για το λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη σε παιδιατρικούς ασθενείς 12 ετών και άνω (n=10) από τη μελέτη NETTER-P φάσης II

Όργανο	Απορροφούμενη δόση από το όργανο ανά μονάδα ραδιενέργειας (mGy/MBq)		Υπολογιζόμενη απορροφούμενη δόση 4 x 7,4 GBq (29,6 GBq αθροιστική ενεργότητα) (Gy)		Θεωρητική αθροιστική απορροφούμενη δόση (Gy)
	Μέσος όρος	SD	Μέσος όρος	SD	
Επινεφρίδια	0,045	0,011	1,3	0,3	0,64-1,7
Εγκέφαλος	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Μαστοί ^α	0,018	0,005	0,5	0,2	0,37-0,75
Οισοφάγος	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,93
Μάτια	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Τοίχωμα της χοληδόχου κύστης	0,030	0,010	0,9	0,3	0,48-1,5
Καρδιακό τοίχωμα	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,92
Νεφροί	0,778	0,280	23,0	8,3	14-40
Αριστερό παχύ έντερο	0,273	0,074	8,1	2,2	4,6-12
Ήπαρ	0,210	0,205	6,2	6,1	2,4-23
Πνεύμονες	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,91
Οστεογόνα κύτταρα	0,045	0,017	1,3	0,5	0,64-2,1
Ωοθήκες ^β	0,026	0,007	0,8	0,2	0,49-1,0
Πάγκρεας	0,027	0,006	0,8	0,2	0,46-1,1
Υπόφυση ^γ	1,114	0,425	33,0	12,6	18-56
Προστάτης ^δ	0,025	0,006	0,7	0,2	0,62-0,98
Ορθό	0,277	0,076	8,2	2,2	4,8-12
Ερυθρός μυελός (αίμα) ^ε	0,026	0,005	0,8	0,1	0,55-1,0
Ερυθρός μυελός (εικόνα) ^ε	0,057	0,027	1,7	0,8	0,70-2,8
Δεξί κόλον	0,156	0,041	4,6	1,2	2,7-6,5
Σιελογόνοι αδένες	0,033	0,017	1,0	0,5	0,38-1,7
Λεπτό έντερο	0,045	0,011	1,3	0,3	0,85-1,9
Σπλήνας	0,742	0,275	22,0	8,1	8,3-34
Τοίχωμα στομάχου	0,026	0,006	0,8	0,2	0,44-1,0
Όρχεις ^δ	0,020	0,005	0,6	0,1	0,50-0,81
Θύμος	0,022	0,006	0,6	0,2	0,39-0,88

Θυροειδής	0,027	0,017	0,8	0,5	0,38-2,2
Τοίχωμα ουροδόχου κύστεως	0,552	0,089	16,4	2,6	14-20
Μήτρα ^β	0,030	0,008	0,9	0,2	0,59-1,2
Ολόκληρο το σώμα	0,040	0,010	1,2	0,3	0,66-1,6

^α n=5 (θηλυκού φύλου ασθενείς μόνο).

^β n=6 (θηλυκού φύλου ασθενείς μόνο).

^γ n=9 (3 GEP-NET, 6 PPGL). Οι εκτιμήσεις δοσιμετρίας της υπόφυσης πραγματοποιήθηκαν μόνο όταν η πρόσληψη της υπόφυσης παρατηρήθηκε σαφώς στις επίπεδες εικόνες. Λόγω του μικρού μεγέθους της υπόφυσης, της διαθεσιμότητας για ποσοτικοποίηση μόνο από επίπεδες εικόνες και της παρεμβολής από τη δραστηριότητα στον ρινικό βλεννογόνο, οι εκτιμήσεις μπορούν να συσχετιστούν με μεγάλη αβεβαιότητα.

^δ n=4 (αρσενικού φύλου ασθενείς μόνο).

^ε Οι εκτιμήσεις δοσιμετρίας του ερυθρού μυελού προσδιορίστηκαν είτε χρησιμοποιώντας ραδιενέργεια αίματος είτε με απεικόνιση και απολέπιση μιας αντιπροσωπευτικής περιοχής της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ο χρήστης πρέπει να συμβουλευέται την παρεχόμενη τεκμηρίωση πριν από τη χρήση του Lutathera για να εξασφαλίσει την κατάλληλη διαχείριση αποβλήτων (βλ. παράγραφο 6.6).

Οδηγίες παρασκευής

- Χρησιμοποιήστε άσηπτη τεχνική και θωράκιση ακτινοβολίας κατά τη χορήγηση του διαλύματος Lutathera. Χρησιμοποιήστε λαβίδες όταν χειρίζεστε το φιαλίδιο για να ελαχιστοποιήσετε την έκθεση στην ακτινοβολία.
- Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα θα πρέπει να εξετάζεται οπτικά κάτω από μια θωρακισμένη οθόνη για σωματίδια και δυσχρωμίες. Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν υπάρχουν σωματίδια και/ή αποχρωματισμός.
- Επιθεωρήστε τη συσκευασία για βλάβη και χρησιμοποιείτε ένα βαθμονομημένο σύστημα μέτρησης ραδιενέργειας για να προσδιορίσετε εάν υπάρχει ραδιενεργός μόλυνση. Μην χρησιμοποιείτε το προϊόν εάν διακυβεύεται η ακεραιότητα του φιαλιδίου ή του περιέκτη μολύβδου.
- Μην ενίετε το διάλυμα Lutathera απευθείας σε οποιαδήποτε άλλο ενδοφλέβιο διάλυμα.
- Επιβεβαιώστε την ποσότητα ραδιενέργειας του Lutathera που χορηγείται στον ασθενή με ένα σύστημα βαθμονόμησης ραδιενέργειας πριν και μετά από κάθε χορήγηση Lutathera, για να επιβεβαιωθεί ότι η πραγματική ποσότητα ραδιενέργειας που χορηγήθηκε ισούται με τη σχεδιαζόμενη ποσότητα.
- Να μην χορηγείται το Lutathera ως ταχεία ενδοφλέβια έγχυση.
- Λίγο μετά την έναρξη της έγχυσης, η εκπομπή ραδιενέργειας του ασθενούς θα πρέπει να μετράται με χρήση ενός βαθμονομημένου συστήματος μέτρησης ραδιενέργειας προκειμένου να επαληθευτεί η χορήγηση στον ασθενή. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η εκπομπή ραδιενέργειας από τον ασθενή θα πρέπει να αυξάνεται σταθερά, ενώ αυτή από το φιαλίδιο του Lutathera θα πρέπει να μειώνεται.
- Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Ενδοφλέβιες μέθοδοι χορήγησης

Οδηγίες για τη μέθοδο βαρύτητας (χρησιμοποιώντας έναν σφιγκτήρα ή μια αντλία έγχυσης)

1. Εισαγάγετε μια βελόνα διαμέτρου 2,5 cm, 20 gauge (κοντή βελόνα) στο φιαλίδιο του Lutathera και συνδέστε μέσω ενώ καθετήρα με 500 ml αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% (που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του διαλύματος Lutathera κατά τη διάρκεια της έγχυσης). Βεβαιωθείτε ότι η κοντή βελόνα δεν αγγίζει το διάλυμα Lutathera στο φιαλίδιο και μην ενώνετε αυτή την κοντή βελόνα απευθείας με τον ασθενή. Μην επιτρέπετε τη ροή του διαλύματος χλωριούχου νατρίου στο φιαλίδιο του Lutathera πριν από την έναρξη της έγχυσης

- του Lutathera και μην ενίετε το διάλυμα Lutathera απευθείας με το διάλυμα χλωριούχου νατρίου.
2. Εισαγάγετε μια δεύτερη βελόνα διαμέτρου 9 cm, 18 gauge (μακριά βελόνα) στο φιαλίδιο του Lutathera, επιβεβαιώνοντας ότι αυτή η μακριά βελόνα αγγίζει και είναι ασφαλισμένη στον πυθμένα του φιαλιδίου Lutathera καθόλη τη διάρκεια της έγχυσης. Συνδέστε τη μακριά βελόνα με τον ασθενή μέσω ενός ενδοφλέβιου καθετήρα ο οποίος είναι προγεμισμένος με 0,9% διαλύματος χλωριούχου νατρίου και χρησιμοποιείται για την έγχυση του Lutathera στον ασθενή.
 3. Χρησιμοποιείτε έναν σφικτήρα ή μια αντλία έγχυσης για να ρυθμίσετε τη ροή του διαλύματος χλωριούχου νατρίου μέσω της κοντής βελόνας μέσα στο φιαλίδιο του Lutathera. Το διάλυμα χλωριούχου νατρίου που εισέρχεται στο φιαλίδιο μέσω της κοντής βελόνας θα μεταφέρει το διάλυμα του Lutathera από το φιαλίδιο στον ασθενή μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα που είναι συνδεδεμένος με τη μακριά βελόνα κατά μια συνολική διάρκεια 30 ± 10 λεπτών, με ένα ρυθμό έγχυσης μέχρι και 400 mL/h. Η έγχυση θα πρέπει να ξεκινά με ρυθμό χαμηλότερο των < 100 ml/h για τα πρώτα 5 με 10 λεπτά και θα πρέπει μετά να αυξηθεί ανάλογα με τη φλεβική κατάσταση του ασθενούς. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης θα πρέπει να διατηρείται σταθερή πίεση εντός του φιαλιδίου.
 4. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, επιβεβαιώστε ότι το επίπεδο του διαλύματος του Lutathera παραμένει σταθερό μέσω επαναλαμβανόμενου άμεσου οπτικού ελέγχου όταν χρησιμοποιείται ο διαφανής θωρακισμένος περιέκτης ή χρησιμοποιώντας ένα ζευγάρι λαβίδων για το χειρισμό του φιαλιδίου όταν χρησιμοποιείται ο περιέκτης μεταφοράς από μολυβδό.
 5. Ελέγχετε τη ροή του Lutathera από το φιαλίδιο στον ασθενή καθόλη τη διάρκεια της έγχυσης.
 6. Αποσυνδέστε το φιαλίδιο από τη γραμμή της μακριάς βελόνας και σφίξτε τη γραμμή του διαλύματος χλωριούχου νατρίου όταν το επίπεδο ραδιενέργειας είναι σταθερό για τουλάχιστον πέντε λεπτά.
 7. Ακολουθήστε την έγχυση με μια ενδοφλέβια έκπλυση 25 mL στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα στον ασθενή.

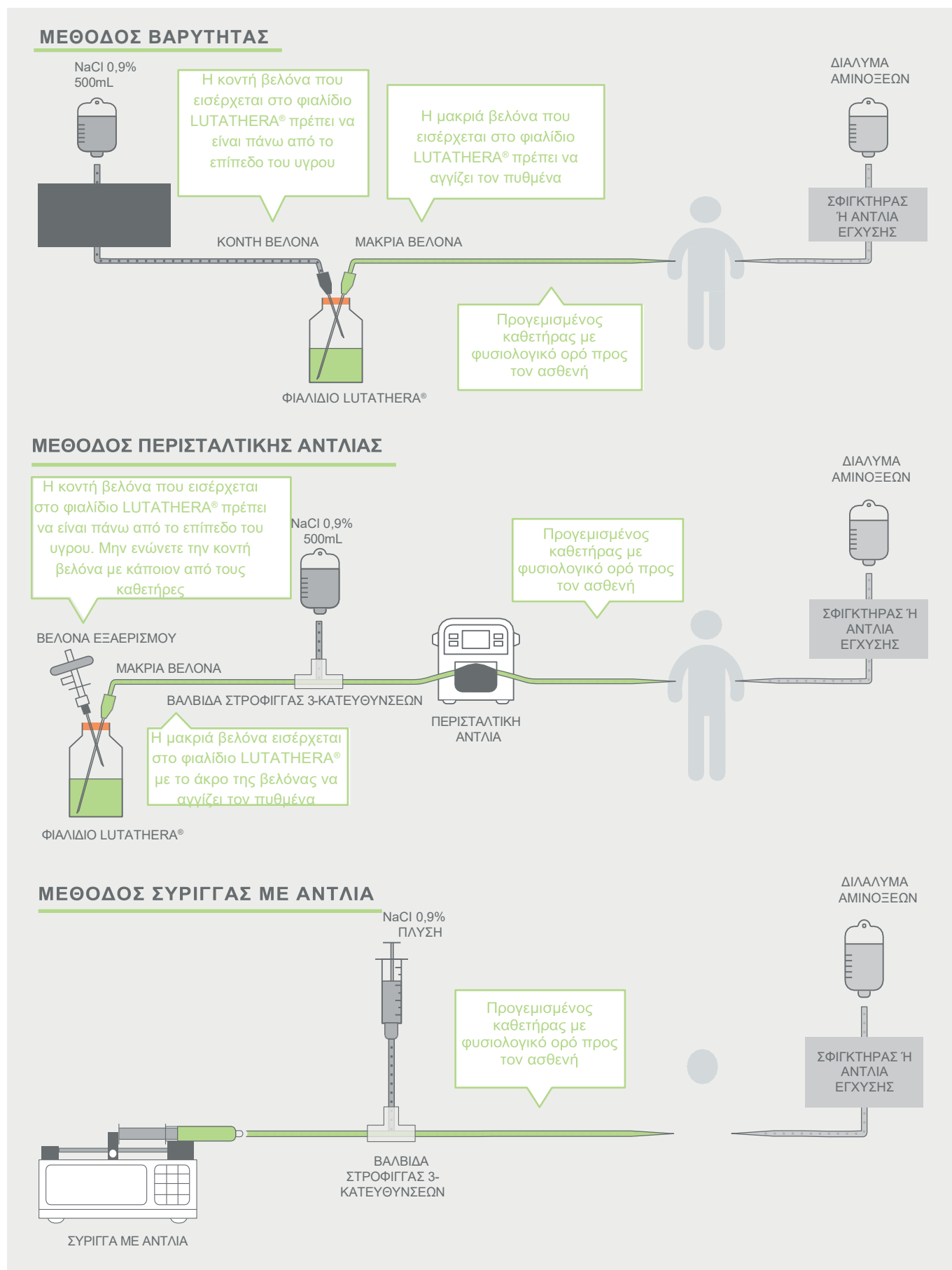
Οδηγίες για τη μέθοδο περισταλτικής αντλίας

1. Εισαγάγετε μια βελόνα διήθησης διαμέτρου 2,5 cm, 20 gauge (κοντή βελόνα εξαιρισμού) στο φιαλίδιο του Lutathera. Βεβαιωθείτε ότι η κοντή βελόνα δεν αγγίζει το διάλυμα Lutathera στο φιαλίδιο και μην ενώνετε την κοντή βελόνα απευθείας με τον ασθενή ή με την περισταλτική αντλία.
2. Εισαγάγετε μια δεύτερη βελόνα διαμέτρου 9 cm, 18 gauge (μακριά βελόνα) στο φιαλίδιο του Lutathera, επιβεβαιώνοντας ότι αυτή η μακριά βελόνα αγγίζει και είναι ασφαλισμένη στον πυθμένα του φιαλιδίου Lutathera καθόλη τη διάρκεια της έγχυσης. Συνδέστε τη μακριά βελόνα και ένα διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% διαλύματος σε μια βαλβίδα στρόφιγγας 3-κατευθύνσεων μέσω κατάλληλης σωλήνωσης.
3. Συνδέστε την έξοδο της βαλβίδας στρόφιγγας 3-κατευθύνσεων στη σωλήνωση που είναι εγκατεστημένη στην πλευρά εισόδου της περισταλτικής αντλίας σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή της αντλίας.
4. Προετοιμάστε τη γραμμή ανοίγοντας τη βαλβίδα 3-κατευθύνσεων και αντλώντας το διάλυμα του Lutathera μέσω της σωλήνωσης μέχρι να φτάσει στην έξοδο της βαλβίδας.
5. Προετοιμάστε τον ενδοφλέβιο καθετήρα που θα συνδεθεί με τον ασθενή ανοίγοντας τη βαλβίδα στρόφιγγας 3-κατευθύνσεων στο στείρο διάλυμα χλωριούχο νατρίου 0,9% και αντλώντας το στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% μέχρι να εξέλθει από το άκρο της σωλήνωσης του καθετήρα.
6. Συνδέστε τον προετοιμασμένο ενδοφλέβιο καθετήρα στον ασθενή και ρυθμίστε τη βαλβίδα στρόφιγγας 3-κατευθύνσεων έτσι ώστε το διάλυμα Lutathera να είναι ευθυγραμμισμένο με την περισταλτική αντλία.
7. Εγχύστε ένα κατάλληλο όγκο διαλύματος Lutathera σε χρονικό διάστημα 30 ± 10 λεπτών για να χορηγηθεί η επιθυμητή ραδιενέργεια.
8. Όταν χορηγηθεί η κατάλληλη ραδιενέργεια Lutathera, διακόψτε την περισταλτική αντλία και αλλάξτε τη θέση της βαλβίδας στρόφιγγας 3-κατευθύνσεων, έτσι ώστε η περισταλτική αντλία να είναι ευθυγραμμισμένη με το στείρο διάλυμα χλωριούχο νατρίου 0,9%. Επανεκκινήστε την περισταλτική αντλία και εγχύστε μια ενδοφλέβια έκπλυση 25 mL στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα στον ασθενή.

Οδηγίες για τη μέθοδο σύριγγας με αντλία

1. Αναρροφήστε ένα κατάλληλο όγκο διαλύματος Lutathera για να απελευθερώσετε την επιθυμητή ραδιενέργεια χρησιμοποιώντας μια σύριγγα μιας χρήσης με προστατευτικό κάλυμμα σύριγγας και μια αποστειρωμένη βελόνα μιας χρήσης 9 cm, 18 gauge (μακριά βελόνα). Για να διευκολυνθεί η αναρρόφηση του διαλύματος, είναι δυνατή η χρήση μιας διηθητικής βελόνας 9 cm, 18 gauge (κοντή βελόνα εξαιρισμού) για τη μείωση της αντίστασης από το φιαλίδιο υπό πίεση. Βεβαιωθείτε ότι η κοντή βελόνα δεν αγγίζει το διάλυμα του Lutathera στο φιαλίδιο.
2. Προσαρμόστε τη σύριγγα στην προστατευμένη αντλία και συμπεριλάβετε μια βαλβίδα στρόφιγγας 3-κατευθύνσεων μεταξύ της σύριγγας και ενός ενδοφλέβιου καθετήρα που είναι προγεμισμένος με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% και που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση του Lutathera στον ασθενή.
3. Εγχύστε έναν κατάλληλο όγκο διαλύματος Lutathera σε χρονικό διάστημα 30 ± 10 λεπτών για να χορηγηθεί η επιθυμητή ραδιενέργεια.
4. Όταν χορηγηθεί η κατάλληλη ραδιενέργεια Lutathera, διακόψτε την αντλία της σύριγγας και αλλάξτε τη θέση της βαλβίδας στρόφιγγας 3-κατευθύνσεων, έτσι ώστε να εκπλύσετε τη σύριγγα με 25 mL στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9%. Επανεκκινήστε τη σύριγγα με αντλία.
5. Αφού ολοκληρωθεί η έκπλυση της σύριγγας, εγχύστε μια ενδοφλέβια έκπλυση 25 mL στείρου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% μέσω του ενδοφλέβιου καθετήρα στον ασθενή.

Εικόνα 5 Σύνοψη των μεθόδων χορήγησης



Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina
50100 Zaragoza
Ισπανία

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Via Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Lutathera σε κάθε ένα από τα κράτη-μέλη, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΜΑΗ) θα πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πλευρών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει ως στόχο την αύξηση της επίγνωσης των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο ραδιοτοξικότητας λόγω επαγγελματικής έκθεσης και ακούσιας έκθεσης σε ραδιονουκλιδική θεραπεία του καρκίνου με διαμεσολάβηση υποδοχέων πεπτιδίων και στην παροχή πληροφοριών σχετικά με τη λήψη αναγκαίων προφυλάξεων προκειμένου να περιορίζεται η μη αναγκαία έκθεση τόσο των ίδιων όσο και αυτών που τους περιβάλλουν.

Ο ΜΑΗ θα διασφαλίζει ότι σε κάθε κράτος-μέλος όπου το Lutathera διατίθεται προς πώληση, όλοι οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να χορηγούν Lutathera να έχουν πρόσβαση/να τους παρέχεται ένα εκπαιδευτικό υλικό ασθενούς που να περιέχει:

- Το φυλλάδιο οδηγιών ασθενούς
- Οδηγό ασθενούς

Ο **οδηγός ασθενούς** θα περιέχει τα εξής βασικά στοιχεία:

- Σύντομη εισαγωγή στη θεραπεία και τη διαδικασία χορήγησης
- Πληροφορίες σχετικά με τις προφυλάξεις που ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη διαδικασία χορήγησης στο νοσοκομείο και στο σπίτι, προκειμένου να περιορίζεται η μη αναγκαία έκθεση σε ακτινοβολίες τόσο του ίδιου όσο και των συνοδών του.
- Πληροφορίες για το ότι η PRRT μπορεί να προκαλέσει σοβαρές παρενέργειες κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία και ότι τυχόν παρενέργειες θα πρέπει να αναφέρονται στον ιατρό.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ ΜΕ ΘΩΡΑΚΙΣΗ ΜΟΛΥΒΔΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lutathera 370 MBq/ml διάλυμα για έγχυση
λουτέσιο (^{177}Lu) οξοδοτρεοτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml περιέχει 370 MBq λουτέσιο (^{177}Lu) οξοδοτρεοτίδη κατά την ώρα της βαθμονόμησης.
Ογκομετρική ενεργότητα κατά την ώρα της βαθμονόμησης: 370 MBq/ml - {ημέρα/μήνας/έτος
ώρα:λεπτά UTC}

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό οξύ, οξικό νάτριο, γεντισικό οξύ, ασκορβικό οξύ, πεντετικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση

Αρ. φιαλιδίου.: {X}

Όγκος: {Y} ml

Ενεργότητα κατά τον χρόνο της έγχυσης: {Z} MBq - {ημέρα/μήνας/έτος ώρα:λεπτά UTC}

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.

Φιαλίδιο μίας δόσης.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)



8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {ημέρα/μήνας/έτος ώρα:λεπτά UTC}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην ψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για προστασία από την ακτινοβολία ιοντισμού (θωράκιση μολύβδου).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1226/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Lutathera 370 MBq/ml διάλυμα για έγχυση
λουτέσιο (^{177}Lu) οξοδοτρεοτίδη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Φιαλίδιο μίας δόσης.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ: {ημέρα/μήνας/έτος ώρα:λεπτά UTC}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Αρ. φιαλιδίου.: {X}
Όγκος: {Y} ml
Ογκομετρική ενεργότητα κατά την ώρα της βαθμονόμησης: 370 MBq/ml - {ημέρα/μήνας/έτος
ώρα:λεπτά UTC}
Ενεργότητα κατά τον χρόνο της έγχυσης: {Z} MBq - {ημέρα/μήνας/έτος ώρα:λεπτά UTC}

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ



Παρασκευαστής

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina
50100 Zaragoza
Ισπανία

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Via Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Ιταλία

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lutathera 370 MBq/ml διάλυμα για έγχυση λουτέσιο (^{177}Lu) οξοδοτρεοτίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας που θα επιβλέψει τη διαδικασία.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Lutathera και ποια είναι η χρήση του
2. Τι χρειάζεται να γνωρίζετε πριν από τη χρήση του Lutathera
3. Πώς χρησιμοποιείται το Lutathera
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lutathera
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Lutathera και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Lutathera

Το Lutathera περιέχει λουτέσιο (^{177}Lu) οξοδοτρεοτίδη. Αυτό το φάρμακο είναι ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν για θεραπευτικούς σκοπούς μόνο.

Ποιά είναι η χρήση του Lutathera

Το Lutathera χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με συγκεκριμένους όγκους (γαστρεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινείς όγκους), οι οποίοι δεν μπορούν να αφαιρεθούν πλήρως από το σώμα σας με χειρουργική επέμβαση, έχουν εξαπλωθεί στο σώμα σας (μεταστατικοί) και δεν μπορούν να ανταποκριθούν πλέον στην τρέχουσα θεραπεία σας.

Πως δουλεύει το Lutathera

Για να είναι αποτελεσματικό το φάρμακο, ο όγκος χρειάζεται να έχει υποδοχείς σωματοστατίνης στην επιφάνεια των κυττάρων του. Το Lutathera δεσμεύεται σε αυτούς τους υποδοχείς και εκπέμπει ραδιενέργεια απευθείας στα κύτταρα του όγκου, προκαλώντας τον θάνατό τους.

Η χρήση του Lutathera περιλαμβάνει έκθεση σε ποσότητες ραδιενέργειας. Ο γιατρός σας και ο πυρηνικός γιατρός θεώρησαν ότι το κλινικό όφελος που θα λάβετε από τη διαδικασία με το ραδιοφάρμακο υπερβαίνει τον κίνδυνο από την έκθεση σε ακτινοβολία.

2. Τι χρειάζεται να γνωρίζετε πριν από τη χρήση του Lutathera

Το Lutathera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται

- σε περίπτωση αλλεργίας στο λουτέσιο (^{177}Lu) οξοδοτρεοτίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν είστε έγκυος, εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή δεν έχει επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος
- εάν οι νεφροί σας εμφανίζουν σοβαρή δυσλειτουργία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί Lutathera καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει:

- δευτεροπαθή καρκίνο του αίματος (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή οξεία λευχαιμία) ο οποίος μπορεί να εμφανιστεί σε σπάνιες περιπτώσεις αρκετά χρόνια μετά που θα έχετε ολοκληρώσει τη θεραπεία με το Lutathera.

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lutathera, ενημερώστε τον γιατρό ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας:

- εάν έχετε ή είχατε αδυναμία, κόπωση, δυσκολία στην αναπνοή, έλλειψη συγκέντρωσης, συχνές λοιμώξεις, πυρετό, αν αιμορραγείτε ή εμφανίζετε μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό ή αν δυσκολεύεστε να σταματήσετε την αιμορραγία (σημεία και συμπτώματα μυελοκαταστολής).
- Ε εάν είχατε κάποιο άλλο τύπο καρκίνου τα τελευταία 5 έτη, μετάσταση στα οστά, ή αν έχετε λάβει προγενέστερη αντικαρκινική θεραπεία (χημειοθεραπεία) ή ακτινοθεραπεία.
- εάν έχετε ή είχατε πρήξιμο στα πόδια και τους αστραγάλους, υπερβολικά ούρα ή όχι αρκετά ούρα, κνησμό ή δυσκολία κατά την αναπνοή (σημεία και συμπτώματα χρόνιας νεφρικής νόσου).
- εάν έχετε ή είχατε κιτρίνισμα του δέρματος με κνησμό, κιτρίνισμα του άσπρου των ματιών, ναυτία ή έμετο, κόπωση, απώλεια όρεξης, πόνο στην άνω δεξιά πλευρά του στομαχικού χώρου (κοιλιά), σκουρόχρωμα ή καφέ ούρα, ή εάν αιμορραγείτε ή εμφανίζετε μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό (σημεία και συμπτώματα ηπατικής νόσου).
- εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή, αδυναμία, αιμωδία, πόνο στον θώρακα, αίσθημα παλμών ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (σημεία και συμπτώματα υψηλών επιπέδων καλίου στο αίμα, επίσης γνωστή ως υπερκαλιαιμία).
- εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή, δυσκολία στην αναπνοή όταν ξαπλώνετε ή οίδημα στα πόδια ή τις γάμπες (σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας).
- εάν οι νεφροί σας ή το ουροποιητικό σας σύστημα δεν έχουν αναπτυχθεί σωστά.
- εάν πάσχετε από ακράτεια ούρων.

Ενημερώστε τον γιατρό σας ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα μετά την έναρξη της θεραπείας με Lutathera:

- οίδημα προσώπου/λαιμού και/ή δυσκολία κατά την αναπνοή (σημεία και συμπτώματα αγγειοοιδήματος).
- έξαψη, διάρροια, δυσκολία κατά την αναπνοή με συριγμό ή βήχα, ζάλη, αίσθημα λυποθυμίας (σημεία και συμπτώματα νευροενδοκρινικών ορμονικών κρίσεων), που μπορεί να εμφανιστούν κατά τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Lutathera.
- κούραση, απώλεια όρεξης, αλλαγές στον καρδιακό παλμό σας, δυσκολία να σκεφτείτε καθαρά (σημεία και συμπτώματα μεταβολικής οξέωσης).
- μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, σύγχυση ή δύσπνοια (σημεία και συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου). Η θεραπεία με Lutathera (lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide) μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο λύσης όγκου λόγω της ταχείας διάσπασης των νεοπλασματικών κυττάρων. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις, αρρυθμίες, νεφρική ανεπάρκεια ή σπασμούς στη διάρκεια μιας εβδομάδας θεραπείας. Ο ιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις στο πλαίσιο της παρακολούθησής σας για αυτό το σύνδρομο.

Εκτός από την περίπτωση όπου ο γιατρός σας θεωρεί ότι το κλινικό όφελος υπερτερεί των πιθανών κινδύνων, δεν θα σας δοθεί το εν λόγω φάρμακο:

- εάν έχετε ποτέ λάβει εξωτερική ακτινοθεραπεία σε ποσοστό μεγαλύτερο του 25% του μυελού των οστών σας.
- εάν η καρδιά σας εμφανίζει σοβαρή δυσλειτουργία.
- εάν οι μετρήσεις των κυττάρων του αίματός σας έχουν επηρεαστεί σημαντικά.
- εάν το ήπαρ σας εμφανίζει σοβαρή δυσλειτουργία.
- εάν φαίνεται ότι ο όγκος σας δεν διαθέτει επαρκείς υποδοχείς σωματοστατίνης.

Πριν από τη χορήγηση του Lutathera θα πρέπει να:

- πίνετε αρκετό νερό έτσι ώστε να ουρείτε το συχνότερο δυνατό κατά τις πρώτες ώρες μετά από την έγχυση.

Παιδιά και έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του εν λόγω φαρμάκου δεν έχουν αποδειχθεί ακόμη σε παιδιά και εφήβους ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον πυρηνικό γιατρό εάν είστε κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Lutathera

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον πυρηνικό γιατρό εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, επειδή μπορεί να παρεμβληθούν στη θεραπεία σας. Αυτό περιλαμβάνει ιδίως τα ανάλογα σωματοστατίνης ή γλυκοκορτικοειδή (γνωστά και ως κορτικοστεροειδή). Εάν παίρνετε ανάλογα σωματοστατίνης, ενδέχεται να σας ζητηθεί να διακόψετε και/ή να προσαρμόσετε τη θεραπεία σας για μια μικρή χρονική περίοδο.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε σίγουροι αν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του πυρηνικού γιατρού πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Lutathera δεν πρέπει να δίνεται σε εγκύους γυναίκες καθώς η ιονίζουσα ακτινοβολία είναι επικίνδυνη για το αγέννητο παιδί. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Εάν η θεραπεία με Lutathera είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το παιδί πρέπει να απογαλακτίζεται.

Εάν υπάρχει πιθανότητα να είστε έγκυος, εάν έχετε χάσει έναν κύκλο εμμήνου ρύσεως ή εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό, πριν από τη χορήγηση του Lutathera.

Σε περίπτωση αμφιβολίας, είναι σημαντικό να συμβουλευθείτε τον πυρηνικό γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας που θα επιβλέψει τη διαδικασία.

Οι γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lutathera και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη θεραπεία και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσατε να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας θα ελέγξει εάν είστε έγκυος και θα διενεργήσει εξέταση εγκυμοσύνης, εάν είναι αναγκαίο, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Lutathera.

Εάν μείνετε έγκυος ή πιστεύετε ότι είστε έγκυος μετά την έναρξη της θεραπείας με Lutathera, ενημερώστε τον γιατρό και/ή τον πυρηνικό γιατρό σας αμέσως.

Η ακτινοβολία που εκπέμπεται από το φάρμακο ενδέχεται να μειώσουν τη γονιμότητά σας. Εάν επιθυμείτε να αποκτήσετε παιδιά μετά τη θεραπεία, συνιστάται η γενετική διαβούλευση. Η συντήρηση σπερματοζωαρίων ή ωαρίων μπορεί να συζητηθεί ως επιλογή για εσάς πριν από τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Θεωρείται απίθανο το Lutathera να μειώσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Ωστόσο, η γενική σας κατάσταση και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

Το Lutathera περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει μέχρι και 81,1 mg νάτριο (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φυάλη. Αυτό ισοδυναμεί με το 4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς χρησιμοποιείται το Lutathera

Η χρήση, ο χειρισμός και η απόρριψη ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων διέπονται από αυστηρές νομοθετικές διατάξεις. Το Lutathera θα χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικούς ελεγχόμενους χώρους. Αυτό το φάρμακο θα χειρίζεται και θα χορηγείται μόνο από άτομα τα οποία έχουν εκπαιδευτεί και καταρτιστεί για την ασφαλή χρήση του. Τα άτομα αυτά θα μεριμνούν για την ασφαλή χρήση του φαρμάκου και θα σας κρατούν ενημέρους για τις ενέργειές τους.

Πόσο Lutathera χορηγείται

Η συνιστώμενη δόση είναι 7.400 MBq (megabecquerel, η μονάδα που χρησιμοποιείται για την έκφραση της ραδιενέργειας), το οποίο χορηγείται σε μία μόνο έγχυση μία φορά περίπου κάθε 8 εβδομάδες για συνολικά 4 φορές.

Χορήγηση του Lutathera και διεξαγωγή της διαδικασίας

Το Lutathera χορηγείται απευθείας στη φλέβα.

Λόγω της ακτινοβολίας που εκπέμπεται από αυτό το φάρμακο, κατά τη διάρκεια της χορήγησης, θα πρέπει να είστε απομονωμένοι από άλλους ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν την ίδια θεραπεία. Ο γιατρός ή άλλος επαγγελματίας υγείας θα σας ενημερώσει όταν μπορείτε να φύγετε από την ελεγχόμενη περιοχή του νοσοκομείου.

Εκτός από το Lutathera, θα σας δοθεί μια έγχυση με αμινοξέα με σκοπό την προστασία των νεφρών σας. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο, και πριν από την έναρξη της θεραπείας επομένως θα σας χορηγηθεί επίσης ένα φάρμακο το οποίο θα βοηθήσει στη μείωση των συμπτωμάτων αυτών.

Διάρκεια της διαδικασίας χορήγησης

Ο πυρηνικός γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας θα σας ενημερώσει σχετικά με τη συνήθη διάρκεια της διαδικασίας.

Η έγχυση του Lutathera διαρκεί 30 ± 10 λεπτά, αλλά ολόκληρη η διαδικασία χορήγησης διαρκεί περίπου 5 ώρες. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάστασή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παρακολούθηση θεραπείας

Η θεραπεία με Lutathera μπορεί να έχει επιπτώσεις στα κύτταρα του αίματος, το ήπαρ, τους νεφρούς (βλ. παράγραφο 4). Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει τακτικές εξετάσεις αίματος ώστε να ελέγξει εάν είναι κατάλληλο για εσάς να λάβετε αυτή τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θεραπείας να εντοπίσει τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Εάν είναι αναγκαίο, η ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας μπορεί να ελεγχθεί πριν από την έξοδο σας από το νοσοκομείο (με μια εξέταση που ονομάζεται ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ). Με βάση τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να καθυστερήσει, να τροποποιήσει ή να σταματήσει τη θεραπεία σας με το εν λόγω φάρμακο, εάν είναι απαραίτητο.

Μετά τη χορήγηση του Lutathera

Θα σας ζητηθεί να πίνετε αρκετό νερό (π.χ. 1 ποτήρι κάθε ώρα), για να μπορείτε να ουρείτε όσο το δυνατό συχνότερα την ημέρα της έγχυσης και την επόμενη ημέρα, καθώς και να προσπαθείτε να αδειάζετε τα έντερα σας κάθε ημέρα, προκειμένου να αποβάλλετε το φάρμακο από το σώμα σας.

Επειδή το εν λόγω φάρμακο είναι ραδιενεργό, θα πρέπει να ακολουθείτε τις οδηγίες που περιγράφονται παρακάτω προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η ακτινοβολία σε άλλους εκτός εάν σας δοθούν διαφορετικές οδηγίες από τον γιατρό σας.

Με βάση την τρέχουσα γνώση και την εμπειρία σε αυτό το πεδίο, καθώς και τις ιδιότητες του φαρμάκου, εκτιμάται ότι οι κίνδυνοι για την υγεία των ατόμων που μένουν μαζί σας και το ευρύ κοινό είναι χαμηλοί.

Επαφή με άλλα μέλη του νοικοκυριού σας

Θα πρέπει να περιορίσετε τη στενή επαφή (λιγότερο από 1 μέτρο) με τα άτομα που μένετε μαζί για 7 ημέρες μετά τη χορήγηση του Lutathera. Θα πρέπει να κοιμάστε σε ξεχωριστά υπνοδωμάτια για 7 ημέρες μετά τη χορήγηση του Lutathera.

Επαφή με παιδιά ή/και έγκυες γυναίκες

Μετά τη χορήγηση του Lutathera, συνιστάται ιδιαίτερα να περιορίσετε τη στενή επαφή (λιγότερο από 1 μέτρο) με παιδιά ή/και έγκυες γυναίκες σε λιγότερο από 15 λεπτά την ημέρα για 7 ημέρες. Θα πρέπει να κοιμάστε σε ξεχωριστό υπνοδωμάτιο από παιδιά ή/και έγκυες γυναίκες για 15 ημέρες μετά τη χορήγηση του Lutathera.

Χρήση τουαλέτας

Συνιστάται έντονα να ενεργείστε κάθε μέρα και να κάνετε χρήση καθαρτικού, εάν είναι απαραίτητο. Επιπλέον, πίνετε συχνά υγρά και προσπαθείτε να ουρείτε το συχνότερο δυνατό την ημέρα που λαμβάνετε τη θεραπεία και την επόμενη ημέρα. Ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας ή άλλου επαγγελματία υγείας σχετικά με το πόσα υγρά πρέπει να πίνετε.

Λάβετε ειδικές προφυλάξεις για να αποφεύγεται η επιμόλυνση κατά τη διάρκεια των 7 ημερών μετά τη θεραπεία (αυτά ισχύουν για όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως φύλου):

- Πρέπει πάντα να κάθεστε όταν χρησιμοποιείτε την τουαλέτα.
- Είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε χαρτί τουαλέτας κάθε φορά που χρησιμοποιείτε την τουαλέτα.
- Πετάζτε στην τουαλέτα όλα τα υγρά μαντιλάκια ή/και το χαρτί τουαλέτας αμέσως μετά τη χρήση.
- Πλένετε πάντα καλά τα χέρια σας μετά τη χρήση της τουαλέτας.
- Πετάζτε στην τουαλέτα οποιαδήποτε χαρτομάντιλα ή άλλα αντικείμενα που περιέχουν οτιδήποτε προέρχεται από το σώμα σας όπως αίμα, ούρα και κόπρανα. Αντικείμενα που δεν μπορούν να πεταχτούν στην τουαλέτα, όπως σερβιέτες και επίδεσμοι πρέπει να τοποθετούνται σε ειδικές σακούλες απόρριψης πλαστικών απορριμάτων (σύμφωνα με τις συστάσεις που αναφέρονται παρακάτω στην παράγραφο «Συστάσεις για τη διάθεση των απορριμμάτων»).

Ντους και πλύσιμο ρούχων

Λάβετε ειδικές προφυλάξεις κατά τη διάρκεια των 7 ημερών μετά τη θεραπεία:

- Κάντε ντους κάθε μέρα
- Πλένετε τα εσώρουχα, τις πυτζάμες, τα σεντόνια και κάθε ρούχο με ιδρώτα, αίμα ή ούρα χωριστά από τα ρούχα των άλλων μελών του νοικοκυριού σας, χρησιμοποιώντας τον συνήθη κύκλο πλύσης. Δεν χρειάζεται να χρησιμοποιήσετε χλωρίνη ή επιπλέον ξέπλυμα.

Άτομα με μειωμένη κινητικότητα

Τα άτομα που παραμένουν στο κρεβάτι ή έχουν μειωμένη κινητικότητα κατά προτίμηση θα λάβουν βοήθεια από φροντιστή. Κατά την παροχή βοήθειας στο μπάνιο συνιστάται ο φροντιστής να φορά γάντια μίας χρήσης για 7 ημέρες μετά τη χορήγηση. Σε περίπτωση χρήσης ειδικού ιατρικού εξοπλισμού που θα μπορούσε να επιμολυνθεί από τα σωματικά υγρά σας (π.χ. καθετήρες, σάκοι κολοστομίας, πάπια, ακροφύσια νερού) θα πρέπει να αδειάζουν αμέσως στην τουαλέτα και έπειτα να καθαρίζονται. Φροντιστές που καθαρίζουν έμετο, αίμα, ούρα, ή κόπρανα θα πρέπει να φορούν πλαστικά γάντια, τα οποία θα πρέπει να απορρίπτονται σε ειδική πλαστική σακούλα απορριμάτων (βλέπε «Συστάσεις για τη διάθεση των απορριμμάτων» παρακάτω).

Συστάσεις για τη διάθεση των απορριμμάτων

Όλα τα αντικείμενα που απορρίπτονται πρέπει να απορρίπτονται σε χωριστή πλαστική σακούλα απόρριψης αποβλήτων που θα χρησιμοποιείται μόνο για αυτό τον σκοπό. Διατηρείτε τις πλαστικές σακούλες απορριμμάτων ξεχωριστά από τα άλλα οικιακά απορρίμματα και μακριά από παιδιά και ζώα.

Ένα μέλος του προσωπικού του νοσοκομείου θα σας εξηγήσει πώς και πότε να απαλλαγείτε από αυτές τις σακούλες απορριμμάτων.

Νοσηλεία και επείγουσα περίθαλψη

Εάν για οποιοδήποτε λόγο απαιτήσετε επείγουσα ιατρική βοήθεια ή απροσδόκητα εισαχθείτε στο νοσοκομείο κατά τη διάρκεια των 3 μηνών μετά τη θεραπεία σας, θα πρέπει να ενημερώσετε τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη φύση, ημερομηνία και δόση της ραδιενεργής θεραπείας στην οποία υποβλήθήκατε. Για λόγους διευκόλυνσης, έχετε πάντοτε μαζί σας το εξιτηρίό σας.

Ταξίδια

Έχετε μαζί σας το εξιτηρίό σας όποτε ταξιδεύετε για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Άλλες προφυλάξεις

Ο γιατρός σας ή άλλος επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να πάρετε οποιεσδήποτε άλλες ειδικές προφυλάξεις μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον πυρηνικό γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις.

Εάν σας χορηγήθηκε μεγαλύτερη δόση Lutathera από την κανονική

Είναι απίθανο να παρατηρηθεί υπερδοσολογία, διότι θα λάβετε μία και μόνο δόση του Lutathera ελεγχόμενη με ακρίβεια από τον πυρηνικό γιατρό ή τον άλλο επαγγελματία υγείας που επιβλέπει τη διαδικασία. Ωστόσο, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα λάβετε κατάλληλη θεραπεία.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση του Lutathera, απευθυνθείτε στον πυρηνικό γιατρό ή τον άλλο επαγγελματία υγείας που επιβλέπει τη διαδικασία.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Lutathera συνδέονται κυρίως με τη ραδιενέργεια.

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με Lutathera είναι η επίπτωση στον μυελό των οστών. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια μείωση των διαφόρων τύπων κυττάρων του αίματος, και κυρίως των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα οποία είναι απαραίτητα για τη μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στα διάφορα όργανα), των αιμοπεταλίων (ειδικά κύτταρα που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος) και άλλων κυττάρων του αίματος όπως τα λευκά αιμοσφαίρια (συμβάλλουν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων). Αυτό συμβαίνει σε πολλούς ασθενείς και συχνά είναι παροδικό. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις, η μείωση των κυττάρων του αίματος μπορεί να είναι μακροχρόνια και/ή μόνιμη.

Ως αποτέλεσμα, η μείωση των διαφόρων τύπων κυττάρων του αίματος ενδέχεται να σας υποβάλλουν σε κίνδυνο αιμορραγίας, κόπωσης, δυσκολία στην αναπνοή και λοιμώξεων. Εάν αυτό συμβεί σε εσάς, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να καθυστερήσει, τροποποιήσει ή να σταματήσει τη χορήγηση θεραπείας.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Εάν παρουσιάσετε κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Αιμορραγία ή μώλωπες που εμφανίζονται πιο εύκολα από το φυσιολογικό ή δυσκολία στη διακοπή της αιμορραγίας (πιθανά σημεία χαμηλού επιπέδου αιμοπεταλίων στο αίμα) (θρομβοπενία)

- Λοιμώξεις με σημεία όπως πυρετός, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη (πιθανά σημεία χαμηλού επιπέδου λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα) (λεμφοπενία)
- Κόπωση, αδυναμία χλωμό δέρμα ή δυσκολία στην αναπνοή (πιθανά σημεία χαμηλού επιπέδου ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα) (αναιμία)
- Κόπωση, αδυναμία, χλωμό δέρμα, δυσκολία στην αναπνοή, αιμορραγία ή μώλωπες που εμφανίζονται πιο εύκολα από το φυσιολογικό ή δυσκολία στη διακοπή της αιμορραγίας και λοιμώξεις με σημεία όπως πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη (πιθανά σημεία χαμηλού επιπέδου αιμοσφαιρίων) (πανκυτταροπενία)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Καρκίνος του μυελού των οστών που οδηγεί σε κακώς σχηματισμένα αιμοσφαίρια ή σε αιμοσφαίρια που δεν λειτουργούν σωστά, με σημεία και συμπτώματα αναιμίας, λεμφοπενία, ουδετεροπενία και/ή θρομβοκυτταροπενία (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο)
- Σημεία λοιμώξεων όπως πυρετός, πονόλαιμος ή στοματικά έλκη λόγω (πιθανά σημεία χαμηλού επιπέδου λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα) (λευκοπενία και ουδετεροπενία)
- Αύξηση σωματικού βάρους, κούραση, τριχόπτωση, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα κρύου (πιθανά σημεία υποενεργού θυρεοειδούς αδένος) (δευτερογενής υποθυρεοειδισμός)
- Δίψα, μειωμένη απέκκριση ούρων, απώλεια σωματικού βάρους, ξηρή επιδερμίδα, ευερεθιστικότητα, (πιθανά σημεία αφυδάτωσης)
- Παροδική, αυτοπεριοριστική απώλεια συνείδησης με επακόλουθη αιφνίδια αποκατάσταση (συγκοπή)
- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς) (παρατεταμένο διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- Ζάλη, αίσθημα ζάλης (πιθανά σημεία χαμηλής αρτηριακής πίεσης) (υπόταση)
- Λιγότερο συχνή ούρηση από ό,τι συνήθως ή πολύ μικρότερες ποσότητες ούρων από ό,τι συνήθως (πιθανά σημεία νεφρικών προβλημάτων) (νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική κάκωση)

Όχι Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Πονόλαιμος, καταρροή, δυσκολία ή πόνος κατά την αναπνοή και πυρετός (πιθανά σημεία λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος)
- Βήχας, δυσκολία ή πόνος κατά την αναπνοή, συριγμός, πόνος στο στήθος κατά την αναπνοή, πυρετός (πιθανά σημεία λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού) (πνευμονία)
- Εξάνθημα με μικρές φλύκταινες που περιέχουν υγρό, εμφάνιση ερυθρής επιδερμίδας, σημεία ιογενούς λοίμωξης που δυνητικά μπορεί να είναι σοβαρή (έρπης ζωστήρας)
- Ιογενής λοίμωξη στα μάτια (οφθαλμικός έρπης ζωστήρας)
- Σταφυλοκοκκική λοίμωξη
- Παρουσία βακτηρίων στο αίμα (βακτηραιμία από στρεπτόκοκκο)
- Εμμένουσα κόπωση, συχνές ή σοβαρές λοιμώξεις, εύκολη αιμορραγία, απώλεια σωματικού βάρους (πιθανά συμπτώματα καρκίνου του μυελού των οστών) (οξεία μυελογενής λευχαιμία, οξεία λευχαιμία και χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία)
- Καρκίνος του μυελού των οστών που οδηγεί σε κακώς σχηματισμένα αιμοσφαίρια που δεν λειτουργούν σωστά, με σημεία και συμπτώματα αναιμίας (κυτταροπενία με μονογραμμική δυσπλασία, ανθεκτική)
- Αναιμία που προκαλείται από νεφρικά προβλήματα (νεφρογενής αναιμία)
- Πόνος στα οστά ή κατάγματα, κόπωση, αυξημένες λοιμώξεις, αλλαγές στην συχνότητα ούρησης, σύγχυση, δίψα, ναυτία ή έμετος, απώλεια βάρους, (πιθανά συμπτώματα ανεπάρκειας μυελού των οστών)
- Αιμορραγία και/ή μώλωπες κάτω από την επιδερμίδα (πιθανά σημεία χαμηλού επιπέδου αιμοπεταλίων) (θρομβοπενική πορφύρα)
- Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, λαχάνιασμα ή δυσκολία κατά την αναπνοή, συριγμός ή βήχας, αίσθημα ζάλης, ζάλη, μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης, υπόταση, με ή χωρίς ήπιο γενικευμένο κνησμό, κοκκίνισμα του δέρματος, πρήξιμο στο πρόσωπο/λαιμό, μπλέ αποχρωματισμός των χειλιών, γλώσσας ή δέρματος (σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης) (υπερευαισθησία)

- Υπερβολική δίψα, υψηλή απέκκριση ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, κούραση (σημεία υψηλών επιπέδων σάκχαρων στο αίμα) (σακχαρώδης διαβήτης)
- Ερυθρίαση στο πρόσωπο, κοκκίνισμα και ξαφνική έξαψη στο πρόσωπο που κάποτε συγχέεται με εξάνθειες κατά την εμμηνόπαυση, διάρροια, γρήγορος καρδιακός παλμός, συριγμός, ξαφνική πτώση της αρτηριακής πίεσης (πιθανά σημεία καρκινοειδούς κρίσης)
- Ναυτία, εφίδρωση, αδυναμία, ζάλη, τρέμουλο, πονοκέφαλος (σημεία χαμηλού επιπέδου σάκχαρου στο αίμα) (υπογλυκαιμία)
- Γρήγορη και ρηχή αναπνοή, σύγχυση, κόπωση, πονοκέφαλος, νύστα, απώλεια όρεξης, ίκτερος, αυξημένος καρδιακός ρυθμός, πιθανά σημεία μεταβολικής οξέωσης που εμφανίζονται όταν το σώμα παράγει υπερβολικές ποσότητες οξέως ή όταν οι νεφροί δεν απεκκρίνουν αρκετό οξύ από το σώμα (μεταβολική οξέωση)
- Βλέπετε, αισθάνεστε ή ακούτε πράγματα που δεν υπάρχουν (ψευδαισθήσεις)
- Μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης ως αποτέλεσμα ηπατικής ανεπάρκειας (πιθανά σημεία ηπατικής εγκεφαλοπάθειας)
- Πίεση στα νεύρα της σπονδυλικής στήλης η οποία μπορεί να έχει δημιουργηθεί από όγκο ή άλλη βλάβη (συμπίεση νωτιαίου μυελού)
- Ακανόνιστος καρδιακός παλμός (κολπική μαρμαρυγή)
- Αιφνίδιος και συντριπτικός πόνος στο στήθος, κόπωση, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (πιθανά σημεία καρδιακής προσβολής) (έμφραγμα μυοκαρδίου)
- Συντριπτικός πόνος στο στήθος (πιθανά σημεία καρδιακού προβλήματος)
- Κατέρρευση λόγω καρδιακού προβλήματος, κατά τη διάρκεια του οποίου μπορεί να έχετε δυσκολία στην αναπνοή, ωχρότητα, να παρουσιάσετε κρύο ιδρώτα και ξηροστομία (καρδιογενής καταπληξία)
- Ζάλη, λιποθυμία σε όρθια στάση, πτώση της αρτηριακής πίεσης σε όρθια θέση (ορθοστατική υπόταση)
- Οίδημα και ερυθρότητα στις φλέβες (σημείο φλεβίτιδας)
- Πόνος στο στήθος, βήχας, λόξυγγας, γρήγορη αναπνοή (σημεία συλλογής υγρού μεταξύ των στιβάδων ιστών που περιβάλλουν τους πνεύμονες και τη θωρακική κοιλότητα) (πλευριτική συλλογή)
- Οίδημα της κοιλιάς λόγω συλλογής υγρού (ασκίτης)
- Δυσκοιλιότητα, οίδημα της κοιλιάς, πόνος στην κοιλιά (εντερική απόφραξη)
- Διάρροια, πόνος στην κοιλιά, πυρετός (πιθανά σημεία φλεγμονής του παχέως εντέρου) (κολίτιδα)
- Έμετος, ρέψιμο, πόνος στην άνω και κάτω κοιλιά, με ή χωρίς ναυτία και έμετο (πιθανά σημεία λοίμωξης του παγκρέατος) (οξεία παγκρεατίτιδα)
- Έμετος με αίμα (αιματέμεση)
- Οξύς πόνος και οίδημα της κοιλιάς, λόγω συλλογής υγρού (αιμορραγικός ασκίτης)
- Πόνος στην κοιλιά, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (ειλεός)
- Μείωση των παγκρεατικών ενζύμων στο αίμα (μείωση παγκρεατικών ενζύμων)
- Κιτρίνισμα της επιδερμίδας και των ματιών, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα (σημεία ηπατικών προβλημάτων) (ηπατοκυτταρική βλάβη)
- Κιτρίνισμα των ματιών ή της επιδερμίδας (σημεία ηπατικών προβλημάτων) (χολέσταση)
- Συμφόρηση του ήπατος (ηπατική συμφόρηση)
- Ανεπάρκεια του ήπατος (ηπατική ανεπάρκεια)
- Οξεία προνεφρική ανεπάρκεια
- Θάνατος
- Κάταγμα κλείδας

Μη γνωστές: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

- Οίδημα προσώπου/λαιμού και/ή δυσκολία κατά την αναπνοή (σημεία και συμπτώματα αγγειοοιδήματος)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυτές που παρατίθενται παρακάτω. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, ενημερώσετε τον γιατρό σας ή άλλον επαγγελματία υγείας.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Απώλεια όρεξης
- Ναυτία
- Έμετος
- Κόπωση (κούραση)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Υπερβολική δίψα, υψηλή απέκκριση ούρων, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους (σημεία υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα) (υπεργλυκαιμία)
- Διαταραχές ύπνου
- Ζάλη
- Διαταραχή της αίσθησης της γεύσης (δυσγευσία)
- Πονοκέφαλος
- Αίσθημα έλλειψης ενέργειας, κόπωση (λίθαργος)
- Πονοκέφαλος, ζάλη (σημεία υψηλής αρτηριακής πίεσης) (υπέρταση)
- Ερυθρότητα προσώπου και εξάψεις
- Δυσκολία στην αναπνοή, κούραση κατά την αναπνοή (δύσπνοια)
- Οίδημα, αίσθημα πληρότητας στην κοιλιά
- Διάρροια
- Πόνος στο στομάχι
- Δυσκοιλιότητα
- Πόνος στο άνω στομάχι
- Δυσκολία κατά την πέψη, πόνος ή αίσθημα δυσφορίας στο άνω μέσο μέρος του στομάχου (δυσπεψία)
- Πόνος στο στομάχι, ναυτία (γαστρίτιδα)
- Κίτρινισμα του δέρματος και των ματιών, πιθανά συμπτώματα υψηλών ποσοτήτων χρωστικής της χολής (χολερυθρίνη) στο αίμα
- Απώλεια μαλλιών (αλωπεκία)
- Πόνος στους μύες, οστά ή αρθρώσεις
- Μυικοί σπασμοί
- Αίμα στα ούρα
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ούρων (παρουσία πρωτεϊνών ορού)
- Δερματική αντίδραση όπως ερυθρότητα ή οίδημα και πόνος στο σημείο της ένεσης
- Οίδημα στα χέρια, αστραγάλους ή πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Πόνος στο σημείο της ένεσης
- Ρίγη
- Κούραση, ρίγη, πονόλαιμος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες (γριπώδης συνδρομή)

Όχι Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Έκκριση από το μάτι με κνησμό, ερυθρότητα και οίδημα (σημεία επιπεφυκίτιδας)
- Επώδυνη και συχνή ενούρηση (πιθανά σημεία φλεγμονή της ουροδόχου κύστης) (κυστίτιδα)
- Συμπτώματα γρίπης όπως κούραση, ρίγη, πονόλαιμος, πόνος στις αρθρώσεις και τους μύες (γρίπη)
- Αύξηση σωματικού βάρους, κούραση, απώλεια μαλλιών, μυϊκή αδυναμία, αίσθημα κρύου (σημεία υποενεργού θυρεοειδούς αδένος) (υποθυρεοειδισμός)
- Πόνος στα οστά και τις αρθρώσεις, υπερβολική ενούρηση, πόνος στην κοιλιά, αδυναμία, κούραση (σημεία υπερενεργού παραθυρεοειδούς αδένος) (υπερπαραθυρεοειδισμός)
- Ναυτία, δυσκολία κατά την αναπνοή, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, θόλωση ούρων, κούραση και/ή δυσφορία στις αρθρώσεις που σχετίζονται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων

αίματος – υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως, και φωσφόρου και χαμηλά επίπεδα ασβεστίου (σημεία καρκινικών κυττάρων που πεθαίνουν) (σύνδρομο λύσης όγκου)

- Υπερβολική συναισθηματική δυσφορία, προβληματισμοί (άγχος)
- Αποπροσανατολισμός
- Αίσθηση ότι έντομα κινούνται πάνω στο σώμα (μυρμήγκιασμα)
- Αίσθημα καρφίτσων και βελόνων (αίσθημα τρυπήματος, καύσου, μυρμηγκιάσματος ή μουδιάσματος) (παραισθησία)
- Διαταραγμένη αίσθηση οσμής (παροσμία)
- Υπνηλία
- Οφθαλμικά προβλήματα
- Ζάλη, με αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- Γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός (αίσθημα παλμών)
- Ερυθρότητα και/ή ερυθρίαση στο πρόσωπο λόγω διεύρυνσης των αιμοφόρων αγγείων (αγγειοδιαστολή)
- Ψυχρότητα στα χέρια και στα πόδια
- Ωχρο δέρμα (ωχρότητα)
- Πονόλαιμος (στοματοφαρυγγικό άλγος)
- Αυξημένα πτύελα
- Αίσθημα πνιγμού
- Ξηροστομία
- Μετεωρισμός
- Γαστροεντερικός πόνος
- Στοματικός πόνος με φλεγμονή στα ούλη (στοματίτιδα)
- Ανοιχτό κόκκινο αίμα στα κόπρανα (αιματοχεσία)
- Δυσφορία στην κοιλιά (κοιλιακή δυσφορία)
- Αιμορραγία από τον πρωκτό (αιμορραγία ορθού)
- Μαύρα κόπρανα (μέλαινα κένωση)
- Πόνος στην κάτω κοιλιακή χώρα
- Εξάνθημα
- Ξηρή επιδερμίδα
- Οίδημα προσώπου
- Υπερβολική εφίδρωση (υπερίδρωση)
- Γενική κνίδωση (κνησμός γενικευμένος)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ούρων (παρουσία λευκοκυττάρων)
- Ακούσια απώλεια ούρων (ακράτεια ούρων)
- Αποτελέσματα εξετάσεων που υποδεικνύουν νεφρικά προβλήματα (ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος)
- Νεφρικά προβλήματα
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Μη φυσιολογική σκλήρυνση, οίδημα ή εξόγκωμα του δέρματος στο σημείο της ένεσης (μάζα της θέσης ένεσης)
- Κόπωση, δυσφορία στο στήθος, άλγος, αίσθημα παλμών (πιθανά σημεία καρδιακών προβλημάτων) (δυσφορία στο στήθος)
- Θωρακικό άλγος
- Πυρετός (πυρεξία)
- Γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (αίσθημα κακουχίας)
- Άλγος
- Αίσθηση μη φυσιολογική
- Απώλεια βάρους
- Σωματική αναπηρία

Κατά τη θεραπεία με Lutathera, μπορεί να έχετε ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος, τα οποία μπορεί να δώσουν πληροφορίες στον γιατρό σας για την λειτουργία ορισμένων μερών του σώματος σας

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Υψηλά επίπεδα των ακόλουθων ενζύμων:
 - ο γ-γλουταμυλτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αλκαλική φωσφατάση αίματος
- Υψηλά επίπεδα κρεατινίνης αίματος
- Χαμηλά επίπεδα μαγνησίου και νατρίου στο αίμα

Όχι Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Υψηλά επίπεδα των ακόλουθων ενζύμων:
 - ο κρεατινοφωσφοκινάση αίματος τα οποία μπορεί να υποδεικνύουν καταστροφή των μυών, όπως της καρδιάς
 - ο γαλακτική αφυδρογονάση αίματος τα οποία πληροφορούν για την υγεία συγκεκριμένων οργάνων
- Χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφόρου, ασβεστίου και λευκωματίνης στο αίμα
- Υψηλά επίπεδα νατρίου, ασβεστίου, ουρίας, γλυκολιζωμένης αιμοσφαιρίνης, κατεχολαμινών και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο αίμα
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (μειωμένος αιματοκρίτης)
- Παρουσία πρωτεΐνης στο αίμα

Κατά τη θεραπεία με Lutathera, μπορεί να υποβληθείτε επίσης σε χειρουργικές/ιατρικές πράξεις

Συχνές:

- Μετάγγιση αίματος

Όχι Συχνές:

- Παροχέτευση υγρού από την περιτοναϊκή κοιλότητα, το χώρο μεταξύ του κοιλιακού τοιχώματος και των οργάνων (παροχέτευση κοιλιακής κοιλότητας)
- Φιλτράρισμα του αίματος για αποβολή επιβλαβών αποβλήτων, περίσσειας άλατος, και νερού (διύλιση)
- Τοποθέτηση στεντ (καθετήρα)
- Παροχέτευση αποστήματος
- Τοποθέτηση γαστρεντερικού σωλήνα
- Συγκομιδή (συλλογή) βλαστικών κυττάρων από τον μυελό των οστών (συγκομιδή μυελού των οστών)
- Αφαίρεση πολύποδων από το εσωτερικό του παχέως εντέρου (εκτομή πολύποδα)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον πυρηνικό γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Lutathera

Δεν θα χρειαστεί να φυλάξετε αυτό το φάρμακο. Αυτό το φάρμακο φυλάσσεται υπό την ευθύνη εξειδικευμένου ατόμου σε κατάλληλους χώρους. Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να φυλάσσονται σύμφωνα με τους εθνικούς κανονισμούς για τα ραδιενεργά υλικά.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο στον εξειδικευμένο υπεύθυνο:

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε θέση που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Το Lutathera δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης και την ώρα η οποία αναφέρεται στην επισήμανση ως ΛΗΞΗ.
- Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην ψύχετε.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την ακτινοβολία ιοντισμού (θωράκιση μολύβδου).

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lutathera

- Η δραστική ουσία είναι το λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη. Ένα ml διαλύματος έγχυσης περιέχει 370 MBq λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη κατά την ημερομηνία και την ώρα της βαθμονόμησης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: οξικό οξύ, οξικό νάτριο, γεντισικό οξύ, ασκορβικό οξύ, πεντετικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, υδροξείδιο νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Lutathera περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Lutathera και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Lutathera είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα για έγχυση, το οποίο παρέχεται σε καθαρό, άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο τύπου I που κλείνεται με πώμα από βρωμοβουτυλικό ελαστικό και σφραγίζεται με σφραγίδα αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει έναν όγκο που κυμαίνεται από 20,5 έως 25,0 ml διαλύματος που αντιστοιχεί σε μια ενεργότητα της τάξης των 7.400 MBq κατά την ημερομηνία και την ώρα της έγχυσης.

Το φιαλίδιο εμπεριέχεται σε περιέκτη από μολύβδο για προστατευτική θωράκιση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Advanced Accelerator Applications
8-10 Rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 Rueil-Malmaison
Γαλλία

Παρασκευαστές

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3
Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina
50100 Zaragoza
Ισπανία

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Via Ribes 5
10010
Colleretto Giacosa (TO)
Ιταλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Sverige AB
Tlf.: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Η πλήρης ΠΧΠ του Lutathera παρέχεται ως ξεχωριστό έγγραφο στη συσκευασία του προϊόντος, με σκοπό να παρέχει στους επαγγελματίες υγείας πρόσθετες επιστημονικές και πρακτικές πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση και χρήση αυτού του ραδιοφαρμάκου.

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην ΠΧΠ.