

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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 ρυθμίζεται μεταξύ 20,5 ml και 25,0 ml ώστε να παρέχεται η απαιτούμενη ποσότητα ραδιενέργειας κατά την ημερομηνία και την ώρα της έγχυσης.

Το λουτέσιο (^{177}Lu) έχει χρόνο ημίσειας ζωής 6.647 ημέρες. Το λουτέσιο (^{177}Lu) διασπάται με β⁻ εκπομπή προς το σταθερό άφνιο (^{177}Hf) με το πιο άφθονο β⁻ (79,3%) να έχει μέγιστη ενέργεια 0,497 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 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 είναι 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

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.

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 (πρόσληψη από τον όγκο βαθμολογία ≥ 2).

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, το οποίο θα μπορούσε να επεκταθεί έως και 16 εβδομάδες σε περίπτωση τοξικότητας τροποποίησης της δόσης (Dose Modifying Toxicity - DMT) (βλ. Πίνακας 5).

Με σκοπό την προστασία των νεφρών, ένα διάλυμα αμινοξέων πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως κατά τη διάρκεια 4 ωρών. Η έγχυση του διαλύματος αμινοξέων πρέπει να ξεκινήσει 30 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης του Lutathera.

Διάλυμα αμινοξέων

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

Πίνακας 1. Σύσταση του πρότυπου διαλύματος αμινοξέων

Ένωση	Ποσότητα
Λυσίνη	25 g
Αργινίνη	25 g
Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	1 l

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

Πίνακας 2. Προδιαγραφές εμπορικά διαθέσιμων διαλυμάτων αμινοξέων

Χαρακτηριστικό	Προδιαγραφές
Περιεχόμενη λυσίνη	Μεταξύ 18 και 24 g
Περιεχόμενη αργινίνη	Μεταξύ 18 και 24 g
Όγκος	1,5 l έως 2,2 l
Ωσμωμοριακότητα κατ' όγκο	< 1.050 mOsmol

Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή ποσότητα αμινοξέων και τον σημαντικό όγκο που τα εμπορικά διαθέσιμα διαλύματα ενδέχεται να απαιτούν ώστε να πληρούν τις παραπάνω προδιαγραφές, το σύνθετο διάλυμα θεωρείται το φαρμακευτικό προϊόν επιλογής, λόγω του χαμηλότερου ολικού όγκου που θα εγχυθεί και της χαμηλότερης ωσμωμοριακότητας.

Παρακολούθηση θεραπείας

Πριν από κάθε χορήγηση και κατά τη διάρκεια τη θεραπείας, απαιτούνται βιολογικά τεστ για την επαναξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς και την προσαρμογή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου εάν απαιτείται (δόση, διάστημα μεταξύ των εγχύσεων, αριθμός εγχύσεων).

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

- Ηπατική λειτουργία (αμινοτρανσφεράση αλανίνης [ALAT], ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [ASAT], αλβουμίνη, χολερυθρίνη)
- Νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη και κάθαρση κρεατινίνης)
- Αιματολογικές εξετάσεις (Αιμοσφαιρίνη [Hb], αριθμός λευκοκυττάρων, αριθμός αιμοπεταλίων)

Οι εξετάσεις αυτοί 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.

Τροποποίηση δόσης

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να είναι αναγκαία η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Lutathera, η προσαρμογή της δόσης μετά την πρώτη χορήγηση ή ακόμη και η διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 3 – Πίνακα 3 και Εικόνα 1).

Πίνακας 3. Κριτήρια για την οριστική διακοπή της θεραπείας με Lutathera

Διακοπή των χορηγήσεων Lutathera σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει ή διατρέχουν κίνδυνο οποιασδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας:
Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (ορίζεται ως βαθμού III ή IV κατά την ταξινόμηση της καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA))
Κύηση
Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος
Όταν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν εμμένουν ή επανεμφανίζονται, όπως καθυστερημένη αιματοτοξικότητα βαθμού 3-4 (G3-G4) (βλ. Πίνακας 5).

Πίνακας 4. Κριτήρια για την προσωρινή διακοπή του Lutathera

Προσωρινή διακοπή του Lutathera στις παρακάτω παθήσεις:	
Κριτήριο	Ενέργεια
Εμφάνιση παρεμπόδιου νόσου (π.χ. λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος), η οποία σύμφωνα με τον γιατρό θα μπορούσε να αυξήσει τους κινδύνους που συνδέονται με τη χορήγηση του Lutathera.	Σταματήστε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι την επίλυση ή τη σταθεροποίηση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί μετά την επίλυση ή τη σταθεροποίηση.
Μείζων χειρουργική επέμβαση.	Αναμονή για 12 εβδομάδες μετά την ημερομηνία της χειρουργικής επέμβασης για χορήγηση του Lutathera.
Μείζονες ή ορισμένες ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο Lutathera.	Βλέπε Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Οδηγίες για τροποποίηση δόσης

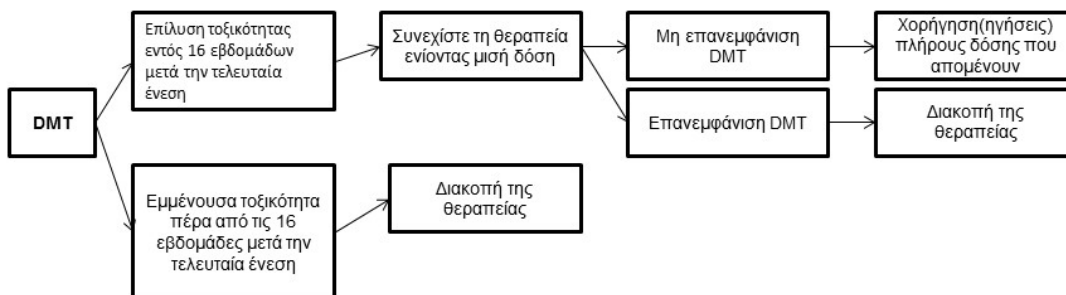
Ρύθμιση της δοσολογίας του Lutathera για τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες:	
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	Ενέργεια
Κριτήρια τοξικότητας-τροποποίησης της δόσης (DMT)	
Θρομβοπενία βαθμού 2 ή μεγαλύτερου βαθμού (CTCAE)**.	1. Προσωρινή παύση χορήγησης της θεραπείας. 2. Παρακολούθηση των βιολογικών παραμέτρων κάθε 2 εβδομάδες και κατάλληλη θεραπεία, εάν χρειάζεται. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, συνιστάται καλή ενυδάτωση, εάν δεν αντενδείκνυται διαφορετικά. a. <u>Εάν η παρατηρούμενη τοξικότητα συνεχιστεί</u> πέραν των 16 εβδομάδων μετά την τελευταία έγχυση, η θεραπεία με το Lutathera πρέπει να διακοπεί οριστικά.
Οποιαδήποτε αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3 ή μεγαλύτερου βαθμού (CTCAE)**, εκτός από τη λεμφοπενία.	
Νεφρική τοξικότητα που ορίζεται ως η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης < 40 ml/min ή μια αύξηση 40% συγκριτικά με τα αρχικά επίπεδα κρεατινίνης του ορού με μείωση πάνω από 40% συγκριτικά με την αρχική κάθαρση της κρεατινίνης	

<p>Ηπατική τοξικότητα ορίζεται είτε ως:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Χολερυθριναιμία > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, • είτε υπολευκωματιναιμία < 30 g/l με μειωμένο λόγο προθρομβίνης < 70%. 	<p>b. Εάν η παρατηρούμενη τοξικότητα υποχωρήσει σε διάστημα 16 εβδομάδων μετά την τελευταία έγχυση, είναι δυνατό να συνεχιστεί η θεραπεία με το Lutathera με έγχυση της μισής δόσης (3.700 MBq)*.</p> <p>3. Εάν η μισή δόση είναι καλά ανεκτή (δηλ., καμία επανεμφάνιση DMT), η(οι) επόμενη(ες) χορήγηση (εις) θεραπείας θα πρέπει αν συνεχιστεί(ούν) με την πλήρη δόση (7.400 MBq). Αλλά εάν η DMT επανεμφανιστεί μετά τη θεραπεία με τη μισή δόση, η θεραπεία με το Lutathera πρέπει να διακοπεί οριστικά.</p>
<p>Κάθε άλλη τοξικότητα** βαθμού 3 ή βαθμού 4 κατά τα CTCAE που πιθανώς σχετίζονται με το Lutathera.</p>	

* Η παράλληλη έγχυση αμινοξέων χορηγείται πάντα σε πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

** 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



Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η κλινική εμπειρία δεν έχει εξακριβώσει διαφορές στις ανταποκρίσεις μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων 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

Σε αυτούς τους ασθενείς, απαιτείται προσεκτική εξέταση της ενεργότητας που πρόκειται να χορηγηθεί, καθώς μια αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία είναι πιθανή σε αυτούς τους ασθενείς. Το φαρμακοκινητικό προφίλ του φαρμάκου λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) δεν έχει μελετηθεί, συνεπώς η θεραπεία με Lutathera σε αυτούς τους ασθενείς αντενδεικνύεται (βλ. παράγραφο 4.3). Καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι γνωστό ότι εκκρίνεται κυρίως από τα νεφρά, οι ασθενείς με ήπια έως μέτρια υποβάθμιση νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία βλ. Πίνακα 5 στην παράγραφο 4.2 και την παράγραφο 4.4.

Ηπατική δυσλειτουργία

Στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται προσεκτική εξέταση της ενεργότητας που πρόκειται να χορηγηθεί, καθώς μια αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία είναι πιθανή σε αυτούς τους ασθενείς. Το φαρμακοκινητικό προφίλ του φαρμάκου λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί, συνεπώς η θεραπεία με Lutathera δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία βλ. Πίνακα 5 και την παράγραφο 4.4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Lutathera στον παιδιατρικό πληθυσμό στην ένδειξη της θεραπείας των GEP-NETs (εκτός του νευροβλαστώματος, του νευροαγγλιοβλαστώματος και του φαιοχρωμοκυττώματος).

Τρόπος χορήγησης

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

Το Lutathera πρέπει να χορηγείται με αργή ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα περίπου 30 λεπτών, ταυτόχρονα με διάλυμα αμινοξέων που χορηγείται με αντίπλευρη ενδοφλέβια έγχυση. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία (bolus) ενδοφλέβια έγχυση. Η προκαταρκτική χορήγηση αντιεμετικών θα πρέπει να ενίεται 30 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης του διαλύματος αμινοξέων.

Η συνιστώμενη μέθοδος έγχυσης για τη χορήγηση του Lutathera είναι η μέθοδος της βαρύτητας. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης, θα πρέπει να ληφθούν τα συνιστώμενα μέτρα προφύλαξης (βλ. παράγραφο 6.6).

Το Lutathera θα πρέπει να εγχύεται απευθείας από τον αρχικό περιέκτη του. Το φιαλίδιο δεν πρέπει να ανοίγεται ή το διάλυμα να μεταφέρεται σε άλλον περιέκτη. Κατά τη χορήγηση, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο υλικά μίας χρήσης.

Το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να εγχύεται μέσω ενδοφλέβιου καθετήρα που τοποθετείται στη φλέβα αποκλειστικά για τη χορήγησή του.

Απαιτήσεις

Αποθήκευση του φιαλιδίου

- Είτε σε περιέκτη που είναι κατασκευασμένος από μεθακρυλικό πολυμεθυλεστέρα (PMMA), ένα διαφανές περιέκτη προστασίας από τη ραδιενέργεια που επιτρέπει την απευθείας μακροσκοπική εξέταση του φιαλιδίου,
- Είτε στον περιέκτη από μόλυβδο στον οποίο παρέχεται το Lutathera.

Προετοιμασία χώρου και εξοπλισμού:

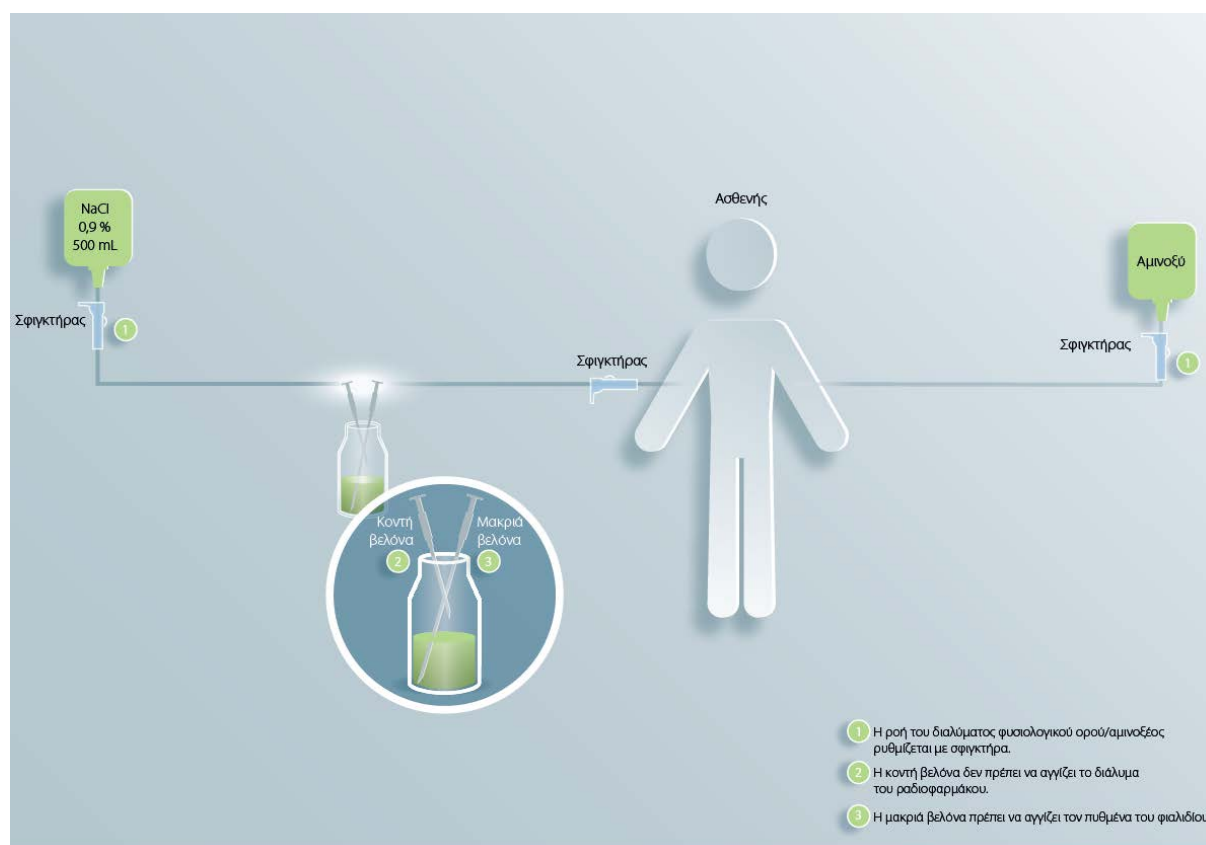
- Χώρος χορήγησης:
 - Το πάτωμα και τα έπιπλα θα πρέπει να καλύπτονται με χαρτί υγιεινής ώστε να αποφεύγεται τυχόν τυχαία επιμόλυνση
- Φαρμακευτικά προϊόντα προς χορήγηση:
 - Ένα φιαλίδιο Lutathera
 - Μία σακούλα ενέσιμου διαλύματος (500 ml) χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)
 - Σακούλα(ες) διαλύματος αμινοξέων
 - Αντιεμετικά
- Προμήθειες φροντίδας και εξοπλισμός:
 - Δύο (2) πόλοι έγχυσης
 - Μία (1) μακριά βελόνα (90 – 100 mm)
 - Μία (1) κοντή βελόνα
 - Δύο (2) σετ ενδοφλέβιας έγχυσης με τη μέθοδο της βαρύτητας με σφικτήρα για τη ρύθμιση ή διακοπή της ροής (ένα για το Lutathera, ένα για τη χορήγηση διαλύματος αμινοξέων)
 - Δύο (2) περιφερειακοί ενδοφλέβιοι πλαστικοί καθετήρες
 - Μία (1) άσπρη γραμμή σωλήνωσης με σφικτήρα για τη ρύθμιση ή διακοπή της ροής
 - Ζεύγος λαβίδων (για τον χειρισμό του φιαλιδίου του Lutathera)

- Βαθμονομημένο σύστημα μέτρησης ραδιενέργειας και μετρητής Geiger για την παρακολούθηση της ραδιενέργειας του Lutathera

Διαδικασία συνδέσεων της σωλήνωσης του φιαλιδίου Lutathera (βλ. Εικόνα 2):

- Η γραμμή σωλήνωσης θα πρέπει να είναι προγεμισμένη με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και έπειτα να συνδεθεί με φλεβικό καθετήρα, ο οποίος προηγουμένως έχει εισαχθεί στον βραχίονα του ασθενούς.
- Το σετ έγχυσης θα πρέπει να συνδέεται στη σακούλα του διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την έγχυση και να προγεμίζεται με το άνοιγμα του σφικτήρα.
- Η κοντή βελόνα θα πρέπει να εισάγεται εντός του φιαλιδίου του Lutathera, έτσι ώστε να μην αγγίζει το ραδιοφαρμακευτικό διάλυμα. Αυτό εξισώνει την πίεση μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο διαρροών.
- Η κοντή βελόνα θα πρέπει στη συνέχεια να συνδέεται με το προγεμισμένο σετ έγχυσης.
- Η μακριά βελόνα θα πρέπει να συνδέεται με την προγεμισμένη γραμμή σωλήνωσης και έπειτα να εισάγεται εντός του φιαλιδίου του Lutathera, έτσι ώστε να αγγίζει τον πυθμένα του φιαλιδίου. Αυτό επιτρέπει την πλήρη εκχύλιση του ραδιοφαρμακευτικού διαλύματος.
- Η ροή του ραδιοφαρμακευτικού διαλύματος θα πρέπει να ρυθμίζεται με τους σφικτήρες.

Εικόνα 2. Μέθοδος έγχυσης με τη βαρύτητα - σχήμα σύνδεσης σωλήνωσης



Διαδικασία χορήγησης (μέθοδος βαρύτητας)

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η ροή του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την έγχυση αυξάνει την πίεση στο φιαλίδιο του Lutathera, διευκολύνοντας τη ροή του Lutathera εντός του καθετήρα που έχει εισαχθεί εντός της περιφερειακής φλέβας του ασθενούς.

Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

1. Δύο ενδοφλέβιοι πλαστικοί καθετήρες πρέπει να εισάγονται εντός των περιφερειακών φλεβών του ασθενούς, ένας σε κάθε βραχίονα.
2. Οι καθετήρες πρέπει να είναι συνδεδεμένοι στα σετ έγχυσης (ένα για το Lutathera, ένα για το διάλυμα αμινοξέων).

3. Η προκαταρκτική χορήγηση αντιεμετικών θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης του διαλύματος αμινοξέων.
4. Η χορήγηση του διαλύματος αμινοξέων θα πρέπει να ξεκινά 30 πριν από την έγχυση του Lutathera με ρυθμό έγχυσης 250 έως 550 ml/h (ανάλογα με τον τύπο του διαλύματος). Το διάλυμα αμινοξέων θα πρέπει να χορηγείται σε ένα διάστημα 4 ωρών. Ρυθμοί χαμηλότεροι από 320 ml/h δεν συνιστώνται για εμπορικά διαλύματα. Σε περίπτωση σοβαρής ναυτίας ή εμέτου κατά τη διάρκεια της έγχυσης των αμινοξέων, μπορεί να χορηγείται αντιεμετικό διαφορετικής φαρμακολογικής τάξης.
5. Η ραδιενέργεια στο φιαλίδιο του Lutathera θα πρέπει να μετράται αμέσως πριν από την έγχυση με χρήση ενός βαθμονομημένου συστήματος μέτρησης ραδιενέργειας.
6. Η χορήγηση του Lutathera θα πρέπει να ξεκινά 30 λεπτά μετά την έναρξη της έγχυσης του διαλύματος αμινοξέων, με ρυθμό έγχυσης περίπου 400 ml/h (αυτός ο ρυθμός έγχυσης αποτελεί τον ρυθμό αναφοράς και μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τη φλεβική κατάσταση του ασθενούς). Το Lutathera πρέπει να χρησιμοποιείται σε ένα διάστημα 20 έως 30 λεπτών. Καθ' όλη τη διάρκεια τη έγχυσης θα πρέπει να διατηρείται σταθερή πίεση εντός του φιαλιδίου. Η χορήγηση του Lutathera θα πρέπει να ξεκινήσει ανοίγοντας πρώτα τη γραμμή σωλήνωσης που συνδέεται με την περιφερειακή φλέβα του ασθενούς και, έπειτα, με άνοιγμα του σετ έγχυσης που συνδέεται με τη σακούλα του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%). Το ύψος του πόλου θα πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να αντισταθμίξει οποιαδήποτε αύξηση ή μείωση της πίεσης στο εσωτερικό του φιαλιδίου. Η μετακίνηση του βραχίονα του ασθενούς θα πρέπει να αποφεύγεται εάν είναι δυνατό (υπερβολική κάμψη ή έκταση που θα μπορούσε να οδηγήσει σε συμπίεση της φλέβας).
7. Η ροή του Lutathera από το φιαλίδιο στον ασθενή θα πρέπει να παρακολουθείται καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης. Αμέσως μετά την έναρξη της έγχυσης, η εκπομπή ραδιενέργειας στον θώρακα του ασθενούς θα πρέπει να μετράται με χρήση ενός μετρητή Geiger προκειμένου να επαληθευτεί η παρουσία του Lutathera στην κυκλοφορία του αίματος. Οι μετέπειτα έλεγχοι της εκπομπής ραδιενέργειας θα πρέπει να διενεργούνται περίπου κάθε 5 λεπτά στο επίπεδο του θώρακα του ασθενούς και του φιαλιδίου. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η εκπομπή ραδιενέργειας από τον θώρακα του ασθενούς θα πρέπει να αυξάνεται σταθερά ενώ αυτή από το φιαλίδιο του Lutathera θα πρέπει να μειώνεται συνεχώς.
8. Προκειμένου να διασφαλιστεί πλήρης χορήγηση, το φιαλίδιο του Lutathera θα πρέπει να διατηρείται σε ομοιόμορφη πίεση. Το επίπεδο του διαλύματος στο φιαλίδιο θα πρέπει να παραμένει σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της χορήγησης, μακροσκοπική εξέταση των επιπέδων του διαλύματος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται μέσω άμεσης μακροσκοπικής εξέτασης (όταν χρησιμοποιείται περιέκτης PMMA) ή με χρήση ζεύγους λαβίδων για το χειρισμό του φιαλιδίου όταν χρησιμοποιείται ο περιέκτης μεταφοράς από μόλυβδο.
9. Η έγχυση θα πρέπει να σταματά μόλις η εκπομπή ραδιενέργειας από το φιαλίδιο καταστεί σταθερή για αρκετά λεπτά (ή κατά τη διάρκεια δύο διαδοχικών μετρήσεων). Αυτή είναι η μοναδική παράμετρος που καθορίζει την ολοκλήρωση της διαδικασίας. Ο όγκος του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που είναι απαραίτητος για την ολοκλήρωση της έγχυσης μπορεί να ποικίλει.
10. Η ολική ενεργότητα που χορηγείται ισούται με την ενεργότητα στο φιαλίδιο πριν από την έγχυση μείον την ενεργότητα που απομένει στο φιαλίδιο μετά την έγχυση. Οι μετρήσεις θα πρέπει να διενεργούνται με χρήση ενός βαθμονομημένου συστήματος.

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται οι απαιτούμενες διαδικασίες κατά την πορεία της θεραπείας με το Lutathera χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της βαρύτητας:

Πίνακας 6. Διαδικασία χορήγησης αντιεμετικού διαλύματος αμινοξέων και Lutathera

Χορηγούμενοι παράγοντες	Χρόνος έναρξης (λεπτά)	Ρυθμός έγχυσης (ml/h)	Διάρκεια
Αντιεμετικό	0	-	ταχεία ενδοφλέβια έγχυση
Διάλυμα αμινοξέων, είτε παρασκευαζόμενο μίγμα (1 l) είτε εμπορικό (1,5 l έως 2,2 l)	30	250 – 550 (όχι < 320 ml/h για εμπορικά διαλύματα)	4 ώρες
Lutathera με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)	60	400	20 έως 30 λεπτά

Για οδηγίες σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 12.

Για την προετοιμασία του ασθενή βλ. παράγραφο 4.4.

Για συστάσεις σε περίπτωση εξαγγείωσης, βλ. παράγραφο 4.4.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία 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

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 5 σε περίπτωση τοξικότητας τροποποίησης της δόσης.

- Μορφολογικές ανωμαλίες των νεφρών ή του ουροποιητικού συστήματος.
- Ακράτεια ούρων.
- Ήπια έως μέτρια χρόνια νεφρική νόσος με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 50 ml/min.
- Πρότερη χημειοθεραπεία.
- Αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου (CTCAE) πριν από τη θεραπεία, εκτός της λεμφοπενίας.
- 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.

Με δεδομένο τον μηχανισμό δράσης και το προφίλ ανοχής του Lutathera (βλ. παράγραφο 4.8), δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Πρότερη ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης που περιλάμβανε περισσότερο από το 25% του μυελού των οστών.
- Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια που ορίζεται ως τάξης III ή IV σύμφωνα με τις ταξινομήσεις κατά NYHA.
- Νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min.
- Αιματολογική δυσλειτουργία είτε με Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), αιμοπετάλια < 75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$), είτε λευκά αιμοσφαίρια < 2 G/l ($2.000/\text{mm}^3$) (εκτός λεμφοπενία).

- Ηπατική δυσλειτουργία είτε με ολική χολερυθριναιμία > 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο του ή υπολευκωματιναιμία < 30 g/l και μείωση λόγου προθρομβίνης < 70%;
 - Ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς σωματοστατίνης ή μικτές σπλαχνικές βλάβες (βαθμολογία πρόσληψης από τον όγκο < 2) σύμφωνα με την απεικόνιση των υποδοχέων σωματοστατίνης.
- Εντούτοις, εάν ο ιατρός αποφασίσει να ξεκινήσει τη θεραπεία, θα πρέπει να δίνονται σαφείς πληροφορίες στον ασθενή σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη χορήγηση του Lutathera. Η δοσολογία μπορεί να προσαρμοστεί σύμφωνα με την κατάσταση του ασθενούς, κατά την κρίση του ιατρού.

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.

Νεφρική προστασία και νεφρική δυσλειτουργία

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 συμβάλει στη μείωση της επαναρρόφησης του φαρμάκου λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη μέσω των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων, που έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της δόσης ακτινοβολίας στο νεφρό (βλ. παράγραφο 4.2). Έχει αναφερθεί μέση μείωση της έκθεσης του νεφρού στην ακτινοβολία περίπου 47%, όταν η συνιστώμενη ταυτόχρονη έγχυση αμινοξέων παρέχεται σε ένα διάστημα 4 ωρών. Δεν συνιστάται η μείωση της ποσότητας του διαλύματος αμινοξέων σε περίπτωση προσαρμογής της δόσης του Lutathera.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να αδειάζουν την ουροδόχο κύστη τους όσο το δυνατόν συχνότερα κατά τη διάρκεια της χορήγησης των αμινοξέων και ώρες μετά τη χορήγηση.

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

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.2.

Ηπατική δυσλειτουργία

Επειδή πολλοί ασθενείς παραπέμπονται σε θεραπεία με Lutathera έχουν ηπατική μετάσταση, ενδέχεται να είναι συχνή η παρατήρηση ασθενών με τροποποιημένη ηπατικής λειτουργίας κατά την έναρξη. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση της ALAT, της ASAT, της χολερυθρίνης και της λευκωματίνης του ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, βλ. παράγραφο 4.2.

Ναυτία και έμετος

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

Ταυτόχρονη χρήση αναλόγων σωματοστατίνης

Ενδέχεται να απαιτείται ταυτόχρονη χρήση ψυχρών αναλόγων σωματοστατίνης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου. Η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης μακράς διάρκειας θα πρέπει να αποφεύγεται για χρονικό διάστημα 30 ημερών πριν από τη χορήγηση του Lutathera. Εάν είναι απαραίτητο, οι ασθενείς μπορεί να υποβάλλονται σε θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης βραχείας δράσης κατά τη διάρκεια των 4 εβδομάδων που προηγούνται της χορήγησης του Lutathera, έως 24 ώρες πριν από τη χορήγηση του Lutathera.

Λειτουργία του μυελού των οστών και/ή διαταραχές των μετρήσεων των κυττάρων αίματος

Εξαιτίας της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, οι μετρήσεις των κυττάρων του αίματος πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι την επίλυση κάθε μεταγενέστερης τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

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 28 μήνες (9 – 41) για το MDS και 55 μήνες (32 - 125) για την AL μετά το τέλος της θεραπείας. 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.

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.

Κανόνες προστασίας από τη ραδιενέργεια

Το Lutathera θα πρέπει πάντα να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιου καθετήρα τοποθετημένου αποκλειστικά για την έγχυσή του. Η κατάλληλη τοποθέτηση του καθετήρα θα πρέπει να ελέγχεται πριν και κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Ο ασθενής που υποβάλλεται σε θεραπεία με Lutathera θα πρέπει να κρατείται 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 πυρηνικός ιατρός 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.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενθαρρύνεται να ουρεί όσο το δυνατόν περισσότερο μετά τη χορήγηση του Lutathera. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να πίνουν σημαντικές ποσότητες νερού (1 ποτήρι κάθε ώρα) κατά την ημέρα της έγχυσης και την επόμενη ημέρα για διευκόλυνση της αποβολής. Ο ασθενής θα πρέπει να ενθαρρύνεται να αφοδεύει κάθε ημέρα και να χρησιμοποιεί καθαρτικά 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 ο ασθενής αποδεσμευτεί, ο πυρηνικός ιατρός θα πρέπει να εξηγήσει τους απαραίτητους κανόνες προστασίας από τη ραδιενέργεια όσον αφορά την αλληλεπίδραση με μέλη της οικογένειας και τρίτους και, επιπλέον 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. Η στενή επαφή με άλλα άτομα θα πρέπει να περιορίζεται κατά τη διάρκεια των 7 ημερών μετά τη χορήγηση του Lutathera, και για παιδιά και εγκύους θα πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 15 λεπτά για κάθε ημέρα, με διατήρηση μιας απόστασης τουλάχιστον 1 μέτρου. Οι ασθενείς θα πρέπει να κοιμούνται σε ξεχωριστό υπνοδωμάτιο για 7 ημέρες, χρόνος που θα πρέπει να επεκτείνεται στις 15 ημέρες σε περίπτωση εγκύου συντρόφου ή παιδιών.

Συνιστώμενα μέτρα σε περίπτωση εξαγγείωσης

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 τελικά να προσδιοριστεί η απορροφούμενη δόση. Η περιοχή εξαγγείωσης 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 εξαγγείωσης 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 εξαγγείωση.

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 εξαγγείωσης, 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 νεοπλάσματα

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.

Ειδικές προειδοποιήσεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει έως 3,5 mmol (81,1 mg) νατρίου ανά δόση. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση ασθενούς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η σωματοστατίνη και τα ανάλογά της δεσμεύονται ανταγωνιστικά στους υποδοχείς σωματοστατίνης. 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 κατά τη διάρκεια των 4 εβδομάδων έως 24 ώρες πριν από τη χορήγηση του Lutathera.

Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι τα κορτικοστεροειδή ενδέχεται να επάγουν μειορρυθμισμό της έκφρασης των υποδοχέων SST2. Συνεπώς, για λόγους επιφυλακτικότητας, 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 υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ των γλυκοκορτικοειδών που χρησιμοποιούνται κατά διαστήματα για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου κατά τη διάρκεια της χορήγησης Lutathera. Συνεπώς, τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να αποφεύγονται ως προληπτική αντιεμετική θεραπεία. Στην περίπτωση που οι θεραπείες που παρασχέθηκαν προηγουμένως για τη ναυτία και τον έμετο ήταν ανεπαρκείς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία εφάπαξ δόση κορτικοστεροειδών, αρκεί να μη δίνεται πριν από την έναρξη ή εντός της μιας ώρας μετά το τέλος της έγχυσης του Lutathera.

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

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lutathera και για τουλάχιστον για τους επόμενους 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας, πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να αποφευχθεί εγκυμοσύνη. Αυτό ισχύει για ασθενείς και των δύο φύλων.

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).

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-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 (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη στη γονιμότητα αμφοτέρων των φύλων. Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες

του φαρμάκου λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-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 κρυσταλλοποίηση σπερματοζωαρίων ή ωαρίων μπορεί να συζητηθεί ως επιλογή σε ασθενείς 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 δοκιμές (NETTER-1 φάσης III και Erasmus φάσης I/II Ολλανδοί ασθενείς) 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 / έμετου περιπλέκεται λόγω της εμετικής δράσης των χορηγούμενων αμινοξέων που εγχύονται ταυτόχρονα για νεφρική 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%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες απαριθμούνται στον Πίνακα 7 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 άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 7. Συχνότητα αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές δοκιμές και παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Επιπεφυκίτιδα Λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος Κυστίτιδα Πνευμονία Έρπης ζωστήρας Οφθαλμικός έρπης ζωστήρας Γρίπη Σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις Στρεπτοκοκκική βακτηριαιμία
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)		Αποφρακτική κυτταροπενία με δυσπλασία πολλών σειρών (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο)	Οξεία μυελογενής λευχαιμία Οξεία λευχαιμία Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού 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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
			Θρομβοπενική πορφύρα Υπερευαισθησία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Δευτεροπαθής υποθυρεοειδισμός	Υποθυρεοειδισμός Σακχαρώδης διαβήτης Καρκινοειδής κρίση Υπερπαραθυροειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία Αφυδάτωση Υπομαγνησιαμία Υπονατρίαμια	Υπογλυκαιμία Υπερνατρίαμια Υποφωσφαταιμία Σύνδρομο λύσης όγκων Υπερασβαστιαμιαία Υποασβαστιαμιαία Υπολευκωματιναίμια Μεταβολική οξέωση
Ψυχιατρικές διαταραχές		Διαταραχές ύπνου	Άγχος Ψευδαισθήσεις Αποπροσανατολισμός
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη Δυσγευσία Κεφαλαλγία ¹⁰ Λήθαργος Συγκοπή	Μυρμηκίαση Ηπατική εγκεφαλοπάθεια Παραίσθησία Παροσμια Νυσταγμός Συμπίεση νωτιαίου μυελού
Οφθαλμικές διαταραχές			Οφθαλμικές διαταραχές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές		Επιμήκυνση QT ηλεκτροκαρδιογραφήματος	Κολπική μαρμαρυγή Αίσθημα παλμών Έμφραγμα μυοκαρδίου Στηθάγχη Καρδιογενής καταπληξία
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση ⁷ Ερυθρότητα Εξάνψεις Υπόταση	Αγγειοδιαστολή Περιφερειακή ψυχρότητα Ωχρότητα Ορθοστατική υπόταση Φλεβίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια	Στοματοφαρυγγικό άλγος Πλευριτικό εξίδρωμα Αύξηση απόχρεμνης Αίσθημα πνιγμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος	Κοιλιακή διάταση Διάρροια Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα Άλγος άνω κοιλίας Δυσπεψίας 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
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Υπερχοληρυθριναιμία ⁹	Μείωση παγκρεατικών ενζύμων Ηπατοκυτταρική βλάβη Χολόσταση Ηπατική συμφόρηση Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλωπεκία	Εξάνθημα Ξηροδερμία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
			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 της οδού 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 ALAT* Αυξημένη ASAT* Αυξημένη ALP***αίματος	Μειωμένο κάλιο αίματος Αυξημένη ουρία αίματος Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Μειωμένος αιματοκρίτης Πρωτεϊνουρία Μείωση βάρους Αυξημένη φωσφοκινάση κρεατινίνης αίματος Αυξημένη γαλακτική δευδρογονάση 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 περιστάσεις			Φυσική ανικανότητα

¹ Περιλαμβάνει εξασθένηση 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 ουδετεροφίλων

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

* Αύξηση γ-γλουταμυλτρανσφεράσης

** Αμινοτρανσφεράση αλανίνης

** Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

**** Αλκαλική φωσφατάση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τοξικότητα μυελού των οστών

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 νεοπλασμάτα αίματος (δηλαδή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οξεία μυελογενής λευχαιμία, αντίστοιχα).

Νεφροτοξικότητα

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

Η μακροχρόνια τάση της προοδευτικής επιδείνωσης της λειτουργίας της πειραματικής 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 έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, για επιπλέον λεπτομέρειες βλ. παράγραφο 4.2 (Πίνακας 3) και παράγραφο 4.4. Η χρήση του Lutathera αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

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 (Παράγραφος 4.4).

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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς :

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα; Τηλ: + 30 21 32040380/337; Φαξ: + 30 21 06549585; Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία; Φαξ: + 357 22608649; Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

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. 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. Θα βοηθούσε η εκτίμηση της αποτελεσματικής δόσης που εφαρμόστηκε.

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

- Αιματολογική παρακολούθηση: λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια και αιμοσφαιρίνη
- Παρακολούθηση χημείας αίματος: κρεατινίνη ορού και γλυκαιμία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα, κώδικας ATC: V10XX04

Μηχανισμός δράσης

Το λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη εμφανίζει υψηλή συγγένεια για τους υποδοχείς υποτύπου 2 (sst2). Δεσμεύεται σε κακοήθη κύτταρα τα οποία υπερεκφράζουν υποδοχείς sst2.

Το λουτέσιο -177 (^{177}Lu) είναι ένα ραδιονουκλίδιο που εκπέμπει β⁻ ακτινοβολία με μέγιστο εύρος διείσδυσης στον ιστό 2,2 mm (μέσο εύρος διείσδυσης 0,67 mm), το οποίο είναι επαρκές για να σκοτώσει τα κύτταρα-στόχο του όγκου με περιορισμένη επίδραση στα γειτονικά φυσιολογικά κύτταρα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στη συγκέντρωση που χρησιμοποιείται (περίπου 10 µg/ml συνολικά, τόσο για ελεύθερες όσο και για ραδιοεπισημασμένες μορφές), το πεπτιδίο οξοδοτρεοτίδη δεν ασκεί καμία κλινικά σχετική φαρμακοδυναμική επίδραση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Στη μελέτη NETTER-1 φάσης III, η οποία ήταν μια πολυκεντρική, στρωματοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη από το φάρμακο σύγκρισης, παράλληλων ομάδων μελέτη σύγκρισης του Lutathera (4 δόσεις από 7.400 MBq κάθε 8 εβδομάδες) συγχρηγούμενου με διάλυμα αμινοξέων συν τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC, οκτρεοτίδη παρατεταμένης αποδέσμευσης [LAR] 30 mg κάθε 4 εβδομάδες 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 1.1), βάσει ανεξάρτητης ακτινολογικής αξιολόγησης. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία 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 ποιότητα ζωής (QoL).

Διακόσιοι τριάντα ένας (231) ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λάβουν είτε Lutathera (n=117) είτε οκτρεοτίδη LAR (n=114). Τα δημογραφικά στοιχεία καθώς και οι ασθενείς και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν πολύ ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων με διάμεση ηλικία 64 έτη και ποσοστό 82,1% καυκάσια άτομα στον γενικό πληθυσμό.

Στην χρόνο τελικής στατιστικής ανάλυσης σύμφωνα με το πρωτόκολλο 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 οκτρεοτίδης LAR (Πίνακας 8). Το PFS διέφερε σημαντικά (p<0,0001) μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Το διάμεσο PFS για το Lutathera δεν προσεγγίστηκε κατά τον χρόνο της ανάλυσης ενώ αυτό για την οκτρεοτίδης LAR ήταν 8,5 μήνες. Ο λόγος κινδύνου για το Lutathera ήταν 0,18 (95% CI: 0,11 - 0,29), υποδεικνύοντας μείωση 82% μείωση της επικινδυνότητας ένας ασθενής να εμφανίσει πρόοδο ή να αποβιώσει υπό το Lutathera συγκριτικά με την οκτρεοτίδη LAR.

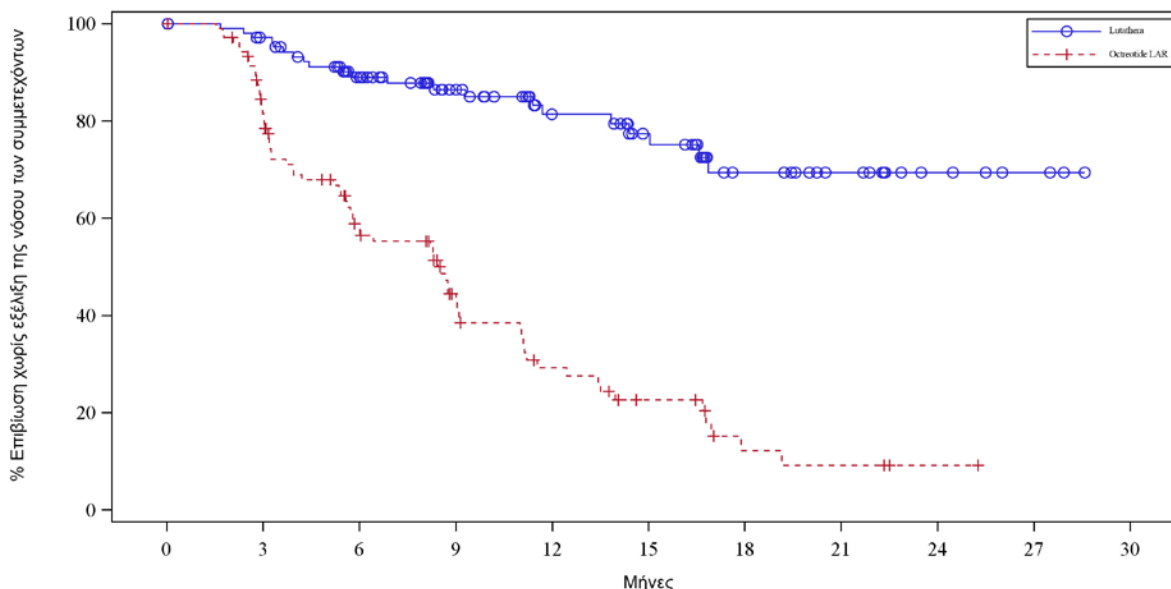
Πίνακας 8. PFS που παρατηρείται στη μελέτη NETTER-1 φάσης III σε ασθενείς με προοδευτικά εξελισσόμενους καρκινοειδούς όγκους μέσου εντέρου – ημερομηνία αποκοπής 24 Ιουλίου 2015 (πλήρες σετ αναλύσεων (FAS), N=229)

	Θεραπεία	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	116	113
Ασθενείς με συμβάντα	21	70
Περικεκομμένοι ασθενείς	95	43
Διάμεση τιμή μηνών (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 3.

Εικόνα 3. Καμπύλες Kaplan Meier του 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 (30 Ιουνίου 2016), ο αριθμός των κεντρικά επιβεβαιωμένων προόδων της νόσου ή των θανάτων ήταν 30 συμβάντα στο σκέλος του Lutathera και 78 συμβάντα στο σκέλος της οκτρεοτιδής LAR (Πίνακας 9). Η PFS διέφερε σημαντικά ($p < 0.0001$) μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση PFS για το Lutathera ήταν 28,4 μήνες ενώ για την οκτρεοτιδή LAR ήταν 8,5 μήνες. Ο λόγος κινδύνου για το Lutathera ήταν 0,21 (95% CI: 0,14 – 0,33), υποδεικνύοντας μείωση 79% στον κίνδυνο προόδου ή θανάτου για έναν ασθενή υπό το Lutathera σε σύγκριση με την οκτρεοτιδή LAR

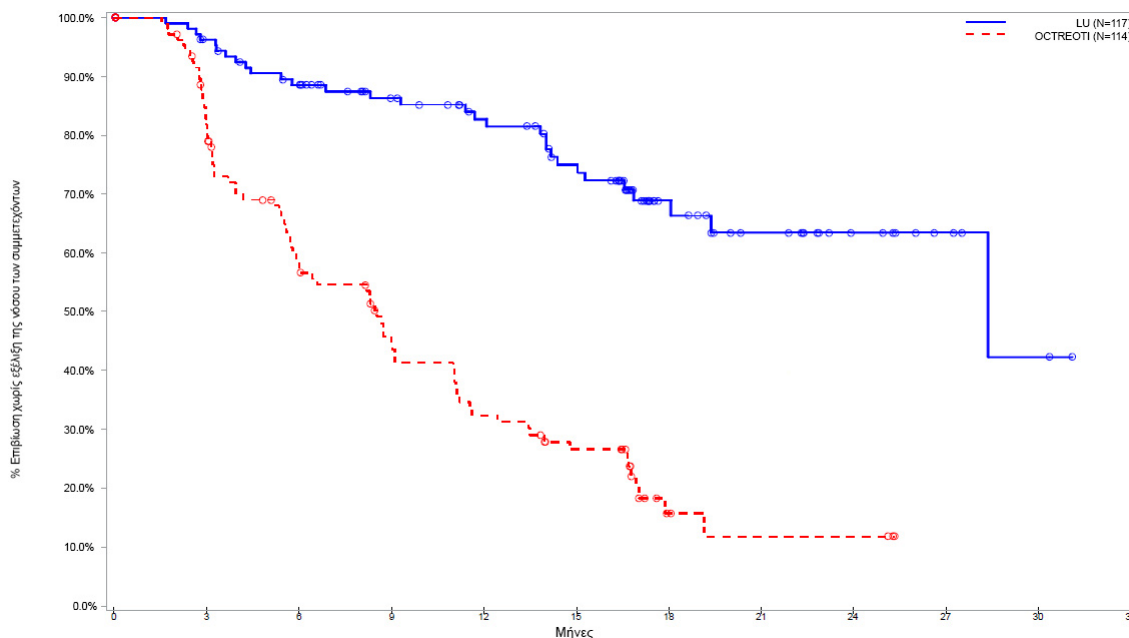
Πίνακας 9. Παρατηρούμενη PFS στη μελέτη NETTER φάσης III, σε ασθενείς με καρκινοειδή όγκο μέσου εντέρου - ημερομηνία αποκοπής 30 Ιουνίου 2016 (σετ πλήρους ανάλυσης (FAS), N=231)

	Θεραπεία	
	Lutathera	Οκτρεοτίδη LAR
N	117	114
Ασθενείς με συμβάντα	30	78
Περικεκομμένοι ασθενείς	87	36
Διάμεσοι 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, 0,331)	

N: αριθμός ασθενών, CI: διάστημα εμπιστοσύνης.

Το γράφημα Kaplan-Meier του PFS για το σετ πλήρους ανάλυσης (FAS) στην ημερομηνία αποκοπής 30 Ιουνίου 2016, απεικονίζεται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4. Καμπύλες Kaplan Meier του PFS ασθενών με προοδευτικά εξελισσόμενο καρκινοειδή όγκο του μέσου εντέρου - ημερομηνία αποκοπής 30 Ιουνίου 2016 (φάσης III μελέτη NETTER-1, FAS, N=231)



Σε σχέση με τη συνολική επιβίωση OS, κατά τον χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης (24 Ιουλίου 2015), υπήρχαν 17 θάνατοι στο σκέλος του Lutathera και 31 στο σκέλος της οκτρεοτίδης LAR 60 mg και ο λόγος κινδύνου ήταν 0,459 υπέρ του Lutathera, αλλά δεν έφτασε στο επίπεδο σημαντικότητας για την ενδιάμεση ανάλυση (HR 99,9915% CI: 0,140, 1,506). Η διάμεση OS ήταν 27.4 στο σκέλος της οκτρεοτίδης LAR και δεν προσεγγίστηκε στο σκέλος του Lutathera. Μια επικαιροποίηση που διενεργήθηκε περίπου έναν χρόνο αργότερα (30 Ιουνίου 2016) κατέδειξε παρόμοια τάση με 28 θανάτους στο σκέλος του Lutathera και 43 στο σκέλος της οκτρεοτίδης LAR 60 mg, έναν HR της τάξης του 0,536 και μια διάμεση OS της τάξης των 27,4 μηνών στο σκέλος της οκτρεοτίδης LAR που ακόμη δεν έχουν προσεγγιστεί στο σκέλος του Lutathera. Η τελική ανάλυση OS προβλέπεται μετά από 158 αθροιστικούς θανάτους.

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 υπό θεραπεία με Lutathera σε σύγκριση με ασθενείς στο σκέλος του Octreotide LAR.

Η φάσης I/II μελέτη Erasmus ήταν μια μονοκεντρική, μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Lutathera (7.400 MBq χορηγούμενα για 4 φορές κάθε 8 εβδομάδες), συγχρηγούμενου με διάλυμα αμινοξέων σε ασθενείς με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης. Η μέση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν 58,4 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν Ολλανδοί (811) και οι υπόλοιποι (403) ήταν κάτοικοι διαφόρων ευρωπαϊκών και μη ευρωπαϊκών χωρών. Η κύρια ανάλυση διενεργήθηκε σε 811 Ολλανδούς ασθενείς με διαφορετικού τύπου όγκους με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης. Η ORR [συμπεριλαμβανομένης της πλήρους 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 10.

Πίνακας 10. 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	Διάρκεια τιμή	95%CI	
Όλοι*	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 = Αντικειμενική ανταπόκριση (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 διάρκειες τιμές των PFS και OS για το πλήρες σετ αναλύσεων του ολλανδικού πληθυσμού με GEP και βρογχικούς NETs (360 ασθενείς) καθώς και ανά τύπο όγκου παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11. PFS και OS που παρατηρούνται στη μελέτη Erasmus φάσης I/II σε Ολλανδούς ασθενείς με GEP και βρογχικούς NET – (FAS, N=360)

	N	PFS Χρόνος (μήνες)			OS Χρόνος (μήνες)		
		Διάρκεια τιμή	95%CI		Διάρκεια τιμή	95%CI	
Όλοι*	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			21,3	
Μέσο έντερο	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Τελικό έντερο	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Ελεύθερη πρόοδος επιβίωση, OS = Συνολική επιβίωση

* 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 που υποβλήθηκαν ταυτόχρονα σε θεραπεία με οκτρεοτίδη LAR (30,9 μήνες [95% CI 25,6-34,8]) (p= 0,747).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει *απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων με το Lutathera σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία των GEP-NETs* (εκτός του νευροβλαστώματος, του νευροαγγλιοβλαστώματος και του φαιοχρωμοκυτώματος). Βλ. παράγραφο 4.2

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

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

Πρόσληψη από όργανα

Στις 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.

Ανάλυση που διενεργήθηκε με ανθρώπινο πλάσμα προκειμένου να προσδιοριστεί η έκταση της πρωτεϊνικής δέσμευσης 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 από το λουτέσιο (^{175}Lu)-οξοδοτρεοτίδη στις πρωτεΐνες ορού.

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 ουρίας που συλλέχθηκαν έως 48 ώρες μετά την έγχυση κατέδειξαν ραδιοχημική καθαρότητα του φαρμάκου λουτέσιο (^{177}Lu)-οξοδοτρεοτίδη κοντά στο 100% στα περισσότερα από τα αναλυθέντα δείγματα (με τη χαμηλότερη τιμή ραδιοχημικής καθαρότητας να είναι μεγαλύτερη από 92%), υποδεικνύοντας ότι η ένωση αποβάλλεται στα ούρα κυρίως ως άθικτη ένωση.

Οι αποδείξεις αυτές επιβεβαιώνουν όσα είχαν προγενέστερα παρατηρηθεί 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.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες με 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 ένωση 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 (¹⁷⁵Lu)-οξοδωρεοτίδη] 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
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2.

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.

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 βρωμοβουτυλιωμένο ελαστικό και σφράγιση αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει έναν όγκο που ποικίλλει 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.

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 ασφαλιστικές 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 αυτού του περιέκτη και 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 κατάλληλων άσηπτων τεχνικών.

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.

Οι ρυθμοί δόσης επιφάνειας και η αθροιστική δόση εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες. Μετρήσεις στην τοποθεσία και κατά τη διάρκεια της εργασίας είναι κρίσιμης σημασίας και θα πρέπει να εφαρμόζονται για τον ακριβέστερο και διδακτικότερο προσδιορισμό της δόσης της ακτινοβολίας στο προσωπικό. Συνιστάται στο προσωπικό του τομέα της υγείας να περιορίσει τον χρόνο στενής επαφής με ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί το Lutathera. Συνιστάται η χρήση τηλεοπτικών συστημάτων παρακολούθησης για την παρακολούθηση των ασθενών. Με δεδομένη τον χρόνο ημιζωής του ^{177}Lu συνιστάται ιδιαίτερα η αποφυγή της εσωτερικής μόλυνσης. Είναι αναγκαία η χρήση προστατευτικών γαντιών υψηλής ποιότητας (λατέξ/νιτριλίου) για την αποφυγή οποιασδήποτε άμεσης επαφής με το ραδιοφάρμακο (φιαλίδιο/σύριγγα). Για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης στην ακτινοβολία, εφαρμόζετε πάντα τις κατευθυντήριες αρχές για τον χρόνο, την απόσταση και τη θωράκιση (με μείωση του χειρισμού του φιαλιδίου και χρήση του υλικού που παρέχεται ήδη από τον κατασκευαστή).

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 στο άμεσο οικογενειακό περιβάλλον των ατόμων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία ή το ευρύ κοινό ανάλογα με το επίπεδο της χορηγούμενης ενεργότητας, επομένως θα πρέπει να τηρούνται οι κανόνες προστασίας από τη ραδιενέργεια (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.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1226/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Σεπτέμβριος 2017

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.

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 12. Οι εκτιμήσεις των απορροφούμενων δόσεων για το λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτίδη από τη μελέτη NETTER-1 φάσης III (αποτέλεσμα Olinda)

Όργανο	Απορροφούμενη δόση από το όργανο (mGy/MBq) (n = 20)	
	Μέση	SD
Επινεφρίδια	0,04	0,02
Εγκέφαλος	0,03	0,02
Μαστοί	0,03	0,01
Τοίχωμα χοληδόχου κύστεως	0,04	0,02
Τοίχωμα κατώτερου παχέος εντέρου	0,03	0,02
Λεπτό έντερο	0,03	0,02
Τοίχωμα στομάχου	0,03	0,02
Τοίχωμα ανώτερου παχέος εντέρου	0,03	0,02
Καρδιακό τοίχωμα	0,03	0,02
Νεφροί	0,65	0,29
Ήπαρ	0,49	0,62
Πνεύμονες	0,03	0,01
Μυς	0,03	0,02
Ωοθήκες**	0,03	0,01

Όργανο	Απορροφούμενη δόση από το όργανο (mGy/MBq) (n = 20)	
	Μέση	SD
Πάγκρεας	0,04	0,02
Μυελός των οστών (κόκκινος)	0,03	0,03
Οστεογενετικά κύτταρα	0,15	0,27
Δέρμα	0,03	0,01
Σπλήνας	0,85	0,80
Όρχις*	0,03	0,02
Θύμος	0,03	0,02
Θυρεοειδής	0,03	0,02
Τοίχωμα ουροδόχου κύστεως	0,45	0,18
Μήτρα**	0,03	0,01
Ολόκληρο το σώμα	0,05	0,03

*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.

12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Έλεγχος ποιότητας

Το διάλυμα θα πρέπει να εξετάζεται μακροσκοπικά για βλάβη και μόλυνση πριν από τη χρήση, ενώ θα πρέπει αν χρησιμοποιούνται μόνο καθαρά διαλύματα ελεύθερα ορατών σωματιδίων. Η μακροσκοπική εξέταση του διαλύματος θα πρέπει να διεξάγεται κάτω από ένα θωρακισμένο κάλυμμα για σκοπούς ραδιοπροστασίας. Το φιαλίδιο δεν πρέπει να έχει ανοιχτεί.

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται, εάν η ακεραιότητα αυτού του φιαλιδίου έχει διακυβευθεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη παρασκευή του.

Η ποσότητα ραδιενέργειας στο φιαλίδιο πρέπει να μετράται πριν από την έγχυση χρησιμοποιώντας κατάλληλο σύστημα βαθμονόμησης ραδιενέργειας ώστε να επιβεβαιωθεί ότι η πραγματική ποσότητα ραδιενέργειας που πρόκειται να χορηγηθεί ισούται με τη σχεδιαζόμενη ποσότητα κατά την ώρα της έγχυσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις (βλ. παράγραφο 6.6).

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ 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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Ιταλία

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ 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**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας 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.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

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

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας 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

Α. 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 (¹⁷⁷Lu) οξοδοτρεοτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα ml περιέχει 370 MBq λουτέσιο (¹⁷⁷Lu) 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, ενέσιμο χλωριούχο νάτριο
9 mg/ml, 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

Φιαλίδιο μίας δόσης.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια 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.
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
20 rue Diesel,
01630 Saint Genis Pouilly
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 – ΔΕΔΟΜΕΝΑ 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 (¹⁷⁷Lu) 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 Piero Maroncelli 40/42
47014

Meldola (FC)

Ιταλία

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 (¹⁷⁷Lu) οξοδοτρεοτίδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

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 πυρηνικό γιατρό που θα επιβλέψει τη διαδικασία.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό που σας παρακολουθεί. 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 φυλάσσεται το Lutathera
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Lutathera είναι ένα ραδιοφαρμακευτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συγκεκριμένων όγκων (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 περισσότερο στην τρέχουσα θεραπεία σας. 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 όντως 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 (¹⁷⁷Lu) οξοδοτρεοτίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν 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 σπάνια να εμφανιστεί αρκετά χρόνια μετά που θα έχετε ολοκληρώσει τη θεραπεία με το Lutathera.

Επιδείξτε μεγάλη προσοχή με το Lutathera

- εάν οι νεφροί σας ή το ουροποιητικό σας σύστημα δεν έχουν αναπτυχθεί κατάλληλα
- εάν πάσχετε από ακράτεια ούρων
- εάν πάσχετε από ήπια έως μέτρια χρόνια νεφρική νόσο
- εάν έχετε λάβει προγενέστερη αντικαρκινική θεραπεία (χημειοθεραπεία)
- εάν οι μετρήσεις των κυττάρων του αίματός σας έχουν μεταβληθεί σε ήπιο βαθμό
- εάν έχετε μετάσταση στα οστά
- εάν έχετε λάβει προηγουμένως οποιαδήποτε ραδιονουκλιδική θεραπεία
- εάν είχατε άλλον τύπο καρκίνου τα τελευταία 5 έτη

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

- εάν έχετε λάβει προηγουμένως 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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Lutathera

Ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αναλόγων σωματοστατίνης και των γλυκοκορτικοειδών (γνωστών και ως κορτικοστεροειδών), επειδή μπορεί να παρεμβληθούν στη θεραπεία σας. Εάν παίρνετε ανάλογα σωματοστατίνης, ενδέχεται να σας ζητηθεί να διακόψετε και/ή να προσαρμόσετε τη θεραπεία σας για μια μικρή χρονική περίοδο.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

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

Το Lutathera αντενδείκνυται σε εγκύους γυναίκες. Ο θηλασμός θα πρέπει να αποφεύγεται 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 εμμηνου ρύσεως ή εάν θηλάζετε, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό, πριν από τη χορήγηση του Lutathera.

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Lutathera και για τουλάχιστον για τους επόμενους 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας, πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να αποφευχθεί εγκυμοσύνη. Αυτό ισχύει για ασθενείς και των δύο φύλων.

Γονιμότητα

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες του φαρμάκου ενδέχεται να μειώσουν τη γονιμότητά σας. Εάν επιθυμείτε να αποκτήσετε παιδιά μετά τη θεραπεία, συνιστάται η γενετική διαβούλευση. Η κρυοσυντήρηση 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 κατά την αξιολόγηση της ικανότητας αυτής πριν από την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

Το Lutathera περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,14 mmol (3,2 mg) νατρίου ανά ml. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση ασθενούς σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

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 ενημερούς για τις ενέργειές τους.

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

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 θα σας ενημερώσει όταν μπορείτε να φύγετε από την ελεγχόμενη περιοχή ή το νοσοκομείου.

Εκτός από τη χορήγηση του Lutathera, θα σας δοθεί μια έγχυση με αμινοξέα με σκοπό την προστασία των νεφρών σας. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο. Θα σας χορηγηθεί επίσης μια ένεση πριν από την έναρξη της θεραπείας για τη μείωση των συμπτωμάτων αυτών.

Διάρκεια της διαδικασίας

Ο πυρηνικός γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τη συνήθη διάρκεια της διαδικασίας. Η έγχυση του φαρμάκου διαρκεί 20 έως 30 λεπτά αλλά ολόκληρη η διαδικασία χορήγησης διαρκεί περίπου 5 ώρες.

Παρακολούθηση θεραπείας

Η θεραπεία με Lutathera μπορεί να έχει επιπτώσεις στα κύτταρα του αίματος, το ήπαρ, τους νεφρούς (βλ. παράγραφο 4). Κατά συνέπεια, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει τακτικές εξετάσεις αίματος ώστε να ελέγξει την καταλληλότητά σας για αυτή τη θεραπεία και να εντοπίσει τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Με βάση τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να καθυστερήσει ή να σταματήσει τη θεραπεία σας με το εν λόγω φάρμακο, εάν είναι απαραίτητο.

Μετά τη χορήγηση του Lutathera

Θα σας ζητηθεί να πίνετε επαρκή ποσότητα νερού (1 ποτήρι κάθε ώρα), το οποίο είναι απαραίτητο ώστε να ουρείτε κάθε ώρα την ημέρα της έγχυσης και την επόμενη ημέρα, καθώς και να προσπαθείτε να αφοδεύετε 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.

Λαμβάνοντας υπόψη την τρέχουσα γνώση και την εμπειρία σε αυτό το πεδίο, καθώς και τις φυσικές και φαρμακευτικές ιδιότητες του φαρμάκου, εκτιμάται ότι οι κίνδυνοι για την υγεία στα μέλη της οικογένειάς σας και το ευρύ κοινό είναι χαμηλοί. Ωστόσο, πρέπει να συμμορφώνεστε με τους παρακάτω κανόνες για τη μεγιστοποίηση της ασφάλειας άλλων ατόμων. Οι κανόνες αυτοί είναι

αποτελεσμα πολλών ετών εμπειρίας στη χρήση ραδιενέργειας στο φάρμακο και περιλαμβάνουν συστάσεις που εκδίδονται από διεθνείς οργανισμούς.

Γενικός κανόνας

Πρέπει να αποφεύγετε τη στενή επαφή με τα άτομα που ζουν μαζί σας και να προσπαθείτε να διατηρείτε μια απόσταση τουλάχιστον ενός μέτρου για 7 ημέρες αφού λάβετε το Lutathera.

Χρήση τουαλέτας

Οι τουαλέτες πρέπει να χρησιμοποιούνται σε καθιστή θέση ακόμη και από άντρες. Είναι απολύτως απαραίτητο να χρησιμοποιείτε χαρτί τουαλέτας κάθε φορά. Είναι επίσης σημαντικό να πλένετε τα χέρια σας ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση των λαβών της πόρτας. Συνιστάται έντονα η κίνηση του εντέρου σας κάθε μέρα και η χρήση καθαρτικού, εάν είναι απαραίτητη. Επιπλέον, πίνετε συχνά υγρά και προσπαθείτε να ουρείτε κάθε ώρα την ημέρα που λαμβάνετε τη θεραπεία και την επόμενη ημέρα. Ακολουθείτε τις οδηγίες του γιατρού σας σχετικά με το πόσα υγρά πρέπει να πίνετε.

Επαφή με παιδιά και εγκύους γυναίκες

Συνιστάται έντονα ο περιορισμός της επαφής με παιδιά και εγκύους γυναίκες για 7 ημέρες μετά τη χορήγηση.

Σύντροφος και άτομα του οικογενειακού κύκλου

Κατά τη διάρκεια των 7 ημερών μετά τη χορήγηση του Lutathera:

- Κοιμηθείτε σε χωριστά κρεβάτια σε απόσταση τουλάχιστο 1 μέτρου. Εάν η σύντροφός σας είναι έγκυος, επεκτείνετε αυτό το χρονικό διάστημα σε 15 ημέρες.

Θηλασμός

Ο θηλασμός πρέπει να σταματά. Εάν η θεραπεία με το Lutathera κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι απαραίτητη, το παιδί πρέπει να απογαλακτίζεται.

Κύηση

Η ιοντίζουσα ακτινοβολία είναι επικίνδυνη για το έμβρυο, συνεπώς η εγκυμοσύνη αντενδείκνυται. Οι άντρες και οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να αποφεύγουν την τεκνοποίηση χρησιμοποιώντας αποτελεσματικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τους επόμενους 6 μήνες.

Άτομα που χρειάζονται επιπλέον βοήθεια

Τα άτομα που περιορίζονται στο κρεβάτι ή έχουν μειωμένη κινητικότητα κατά προτίμηση θα λάβουν βοήθεια από έναν πάροχο φροντίδας. Κατά την παροχή βοήθειας στο μπάνιο συνιστάται ο πάροχος φροντίδας να φορά γάντια μίας χρήσης για 7 ημέρες μετά τη χορήγηση. Σε περίπτωση χρήσης ειδικού ιατρικού εξοπλισμού όπως καθετήρες, πάπιες σάκων κολοστομίας, ακροφύσια νερού ή οτιδήποτε θα μπορούσε να επιμολυνθεί από τα σωματικά υγρά σας, αυτά θα πρέπει να αδειάζουν αμέσως στην τουαλέτα και έπειτα να καθαρίζονται. Εάν κάποιος σας παράσχει βοήθεια για τον καθαρισμό του εμέτου, του αίματος, των ούρων ή των κοπράνων, θα πρέπει να φορά πλαστικά γάντια. Τα γάντια στη συνέχεια πρέπει να απορρίπτονται σε ειδική πλαστική σακούλα απορριμάτων (σύμφωνα με τις συστάσεις που αναφέρονται παρακάτω στην παράγραφο «Συστάσεις σχετικά με τα απορρίμματα»).

Πιάτα και αξεσουάρ μπάνιου

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

- Πετάξτε στην τουαλέτα όλα τα υγρά μαντιλάκια και/ή το χαρτί τουαλέτας αμέσως μετά τη χρήση
- Πλένετε πάντα καλά τα χέρια σας μετά τη χρήση της τουαλέτας
- Κάντε ντους κάθε μέρα
- Πετάξτε 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 πλαστικές σακούλες απορριμάτων (σύμφωνα με τις συστάσεις που αναφέρονται παρακάτω στην παράγραφο «Συστάσεις σχετικά με τα απορρίμματα»).

- Πλένετε τα εσώρουχα, τις πυτζάμες, τα σεντόνια και κάθε ρούχο που περιέχει ιδρώτα, αίμα ή ούρα χωριστά από τα άπλυτα των άλλων μελών του νοικοκυριού σας, χρησιμοποιώντας τον συνήθη κύκλο πλύσης. Δεν χρειάζεται να χρησιμοποιήσετε χλωρίνη ή επιπλέον ξεπλύματα.

Συστάσεις σχετικά με τα απορρίμματα

Διατηρείτε τις ειδικές πλαστικές σακούλες απορριμμάτων ξεχωριστά από τα άλλα απορρίμματα. Διατηρείτε τις σακούλες μακριά από παιδιά και ζώα.

Ένα μέλος του προσωπικού του νοσοκομείου θα σας εξηγήσει πώς να απαλλαγείτε από αυτές τις σακούλες απορριμμάτων. Ενδέχεται να σας ζητηθεί να επιστρέψετε τη σακούλα στις εγκαταστάσεις της θεραπείας ή, μετά από 70 ημέρες, η σακούλα μπορεί να απομακρυνθεί όπως τα υπόλοιπα οικιακά απορρίμματα.

Νοσηλεία και επείγουσα περίθαλψη

Εάν για οποιοδήποτε λόγο απαιτήσετε επείγουσα ιατρική βοήθεια ή προκύψει μη προγραμματισμένη νοσηλεία κατά τη διάρκεια των 3 μηνών μετά τη θεραπεία σας, θα πρέπει να ενημερώσετε τους παρόχους ιατρικής φροντίδας σχετικά με τη φύση, την ημερομηνία και τη δόση της ραδιενεργής θεραπείας στην οποία υποβλήθήκατε. Για λόγους διευκόλυνσης, έχετε πάντοτε μαζί σας το εξιτήριο σας.

Ταξίδια

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

Ο πυρηνικός γιατρός που σας παρακολουθεί θα σας ενημερώσει εάν χρειάζεται να πάρετε οποιεσδήποτε άλλες ειδικές προφυλάξεις μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Επικοινωνήστε με 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 που επιβλέπει τη διαδικασία χορήγησης. Ωστόσο, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα λάβετε κατάλληλη θεραπεία.

Εάν έχετε περαιτέρω απορίες σχετικά με τη χρήση του εν λόγω φαρμάκου, απευθυνθείτε στον πυρηνικό γιατρό 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 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 ή να σταματήσει τη χορήγηση θεραπείας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν: ναυτία και έμετο (συνήθως κατά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών) και μειωμένη όρεξη.

Οι πιθανές μεταγενέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες (> πρώτες 24 ώρες) της ακτινοβολίας περιλαμβάνουν κόπωση.

Επιπλέον, λόγω του θανάτου και της διάσπασης των κακοήθων κυττάρων από τη θεραπεία, υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσετε υπερβολική έκλυση ορμονών από αυτά τα κύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση ή ενεργοποίηση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τον νευροενδοκρινή όγκο όπως η διάρροια, η ερυθρότητα και οι εξάνθειες, οι διαταραχές του καρδιακού παλμού, η δυσκολία στην αναπνοή κ.λ.π. Εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα: ενημερώστε τον γιατρό σας, ο οποίος μπορεί να ζητήσει να παραμείνετε στο νοσοκομείο για παρατήρηση και θεραπεία εάν είναι απαραίτητο.

Παρακάτω δίνεται μια περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά σειρά συχνότητας:

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

Ναυτία, έμετος, κόπωση, χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία), χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοπενία), χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), μειωμένη όρεξη, μειωμένος αριθμός όλων των κυττάρων του αίματος (πανκυτταροπενία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

Χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων του αίματος (λευκοπενία ή ουδετεροπενία), μυϊκό άλγος, προσωρινή απώλεια μαλλιών (αλωπεκία), κοιλιακή διάταση (αίσθημα φουσκώματος), διάρροια, ζάλη, αντίδραση ή οίδημα στο σημείο της ένεσης, διαταραχή της γεύσης, άλγος στο σημείο της ένεσης, κεφαλαλγία, υψηλή ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, περιφερειακό οίδημα, μη φυσιολογικά αποτελέσματα αίματος σχετικά με τη νεφρική λειτουργία (αυξημένη κρεατινίνη), άλγος κοιλίας (γενικά και άνω κοιλίας), δυσκοιλιότητα, μη φυσιολογικά αποτελέσματα αίματος σχετικά με τη ηπατική λειτουργία, ερυθρότητα και εξάνθειες, αυξημένο επίπεδο σακχάρου στο αίμα, λιποθυμία, νεφρική ανεπάρκεια (συμπεριλαμβανομένης οξείας βλάβης), αφυδάτωση, στομαχικός καύσος (δυσπεψία), αίμα στα ούρα, μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ούρων (παρουσία πρωτεϊνών ορού), μείωση λειτουργίας του θυρεοειδούς, δυσκολία στην αναπνοή, φλεγμονή του στομάχου (γαστρίτιδα), μη φυσιολογικές υψηλές ποσότητες χρωστικής της χολής (χολερυθρίνης) στο αίμα (υπερχολερυθριναιμία), μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος (υπομαγνησισαιμία και υπονατριαιμία), γριπώδης νόσος, ρίγη, καρκίνος μυελού των οστών (μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο), μετάγγιση αίματος.

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Άλγος, άλγος κάτω κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία, γαστρεντερικό άλγος, μη φυσιολογική συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα, απόφραξη εντέρου (ειδικά του ειλεού), στοματοφαρυγγικό άλγος, φλεγμονή του στόματος και των χειλιών, ξηροστομία, οσφρητική δυσλειτουργία, μη φυσιολογική παγκρεατική δυσλειτουργία, οξεία παγκρεατική φλεγμονή, φλεγμονή στο κόλον, αίμα στα κόπρανα, μαύρα κόπρανα, άγχος, ταχείς και ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί, αίσθημα παλμών, δυσφορία στο θώρακα, επιπεφυκίτιδα, οφθαλμικές διαταραχές, ξηροδερμία, υπερβολική και διάχυτη εφίδρωση, γενικευμένος κνησμός, θρομβοπενική πορφύρα, τοπικό οίδημα και οίδημα προσώπου, μυρμηκίαση ή αίσθηση τρυπήματος από βελόνες (αίσθηση τσιμπήματος, νυγμών, καύσου ή μουδιάσματος του δέρματος), εξασθένιση εγκεφαλικής λειτουργίας λόγω ηπατικής νόσου, μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων αίματος (υπερνατριαιμία, υποφωσφαταιμία, υπερασβεστιαμία, υποασβεστιαμία, υπολευκωματιναιμία, μειωμένο κάλιο, αυξημένη ουρία, αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιματοκρίτης, παρουσία κατεχολαμινών, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αυξημένη φωσφοκινάση κρεατινίνης, αυξημένη γαλακτική δεϋδρογονάση), χαμηλό σάκχαρο αίματος, μετεωρισμός, μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων ούρων (παρουσία λευκοκυττάρων), αυξημένα επίπεδα παραθυρεοειδών ορμονών στο αίμα, οξύ ή χρόνιος μη φυσιολογικός πολλαπλασιασμός λευκοκυττάρων, διάλυση ή καταστροφή κυττάρων (σύνδρομο λύσης όγκου), πυρετός, εξάνθημα, ωχρότητα του δέρματος, περιφερειακή ψυχρότητα, διαταραχές ύπνου (αίσθηση υπνηλίας), ψευδαισθήσεις, ακράτεια ούρων, διεύρυνση των αιμοφόρων αγγείων, ίλιγγος, αδιαθεσία, διαταραχές που σχετίζονται με διάσπαση του όγκου, απώλεια βάρους, καρκίνος μυελού των οστών (οξεία μυελογενής λευχαιμία), ανεπάρκεια μυελού των οστών, φλεγμονή ουροδόχου κύστης (κυστίτιδα), θάνατος, καρδιακή προσβολή, πνευμονία, ασυνήθιστη ποσότητα συλλογής υγρού γύρω από τους πνεύμονες (πλευριτικό εξίδρωμα), αυξημένη απόχρεμψη, διαταραχές νεφρικής ή προνεφρικής λειτουργίας, μυϊκοί σπασμοί, καρκινοειδής κρίση, μη φυσιολογική αίσθηση, φυσική ανικανότητα, αποπροσανατολισμός, μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (επιμήκυνση QT), καρδιογενής καταπληξία, ορθοστατική υπόταση, φλεβίτιδα, αίσθημα πνιγμού, αιματέμηση, μη φυσιολογική ροή χολής από το ήπαρ στο δωδεκαδάχτυλο (χολόσταση), ηπατικό τραύμα ή συμφόρηση, μη φυσιολογική υψηλή οξύτητα στο αίμα και άλλους ιστούς του σώματος (μεταβολική

οξέωση), κάταγμα κλείδας, χειρουργικές/ιατρικές διαδικασίες έχουν αναφερθεί κατ' εξαίρεση (πολυποδεκτομή, τοποθέτηση στεντ, εισαγωγή γαστρεντερικού σωλήνα, αιμοκάθαρση, παροχέτευση κοιλιακής κοιλότητας, παροχέτευση αποστήματος).

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον πυρηνικό γιατρό που σας παρακολουθεί. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς :

Ελλάδα: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα; Τηλ: + 30 21 32040380/337; Φαξ: + 30 21 06549585; Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία; Φαξ: + 357 22608649; Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς φυλάσσεται 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 η οποία αναφέρεται στην επισήμανση ως ΛΗΞΗ .

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την ακτινοβολία.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Lutathera

- Η δραστική ουσία είναι το λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτιδή. Ένα ml διαλύματος έγχυσης περιέχει 370 MBq λουτέσιο (¹⁷⁷Lu)-οξοδοτρεοτιδή κατά την ημερομηνία και την ώρα της βαθμονόμησης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: οξικό οξύ, οξικό νάτριο, γεντισικό οξύ, ασκορβικό οξύ, διαιθυλενοτριαμινο-πενταοξικό οξύ (DTPA), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Lutathera περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Lutathera και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Lutathera είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα για έγχυση, το οποίο παρέχεται σε άχρωμο γυάλινο φιαλίδιο που κλείνεται με ελαστικό πώμα και σφραγίζεται με καπάκιο αλουμινίου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει έναν όγκο που ποικίλλει 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 ένα πλαστικό, σφραγισμένο περιέκτη με θωράκιση από μόλυβδο.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630 Saint Genis Pouilly

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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Ιταλία

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:

**AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,
LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK**
Advanced Accelerator Applications
Tel/Tél/Τελ/Σίμι: + 33 4 50 99 30 70

IE/UK
Advanced Accelerator Applications UK Limited
Tel: + 44 1761 404 277

CY, EL
ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: + 30 22920 63900

IT
Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Tel: + 39 0125 561211

DE
Advanced Accelerator Applications Germany GmbH
Tel: + 49 228 925 8830

PL
Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.
Tel: + 48 22 572 15 55

DK, EE, FI, NO, SE
SAM Nordic
Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT
Advanced Accelerator Applications (Portugal),
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 211 212 018

ES
Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.
Tel: + 34 97 660 0126

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: <http://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.