

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lutathera 370 MBq/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat 370 MBq lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotidot tartalmaz milliliterenként a kalibrálás napján és időpontjában.

Az egy adagot tartalmazó injekciós üveg teljes radioaktivitása 7400 MBq az infúzió beadásának napján és időpontjában. A kalibrálás napján és időpontjában az oldat fix aktivitáskoncentrációja 370 MBq/ml, ezért az oldat térfogata az injekciós üvegben 20,5 ml és 25,0 ml közötti tartományba van beállítva, hogy az infúzió beadásának időpontjában biztosítva legyen a szükséges mennyiségű radioaktivitás bejuttatása.

Fizikai jellemzők

A lutécium-177 felezési ideje 6,647 nap. A lutécium-177 stabil hafnium-177-té alakul olyan β -sugárzás kibocsátásával, amely legnagyobb arányban (79,3%-ban) 0,498 MeV-os maximális energiájú β -sugárzás. Az átlagos béta energia körülbelül 0,13 MeV. A bomlás során alacsony energiájú gamma sugárzás is észlelhető, például 113 keV-os (6,2%) és 208 keV-os (11%) sugárzás.

Ismert hatású segédanyag

Az oldat legfeljebb 0,14 mmol (3,2 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárgás színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lutathera felnőttek irresecabilis vagy metastaticus, progresszív, jól differenciált (G1 és G2), szomatostatinreceptor-pozitív gastroentero-pancreaticus neuroendocrin tumorainak (GEP-NET) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Fontos gyógyszerbiztonsági utasítások

A Lutathera-t kizárólag a radioaktív gyógyszerek kezelésére engedéllyel rendelkező személyek, a célra kijelölt klinikai létesítményekben adhatják be (lásd 6.6 pont), kizárólag a beteg – arra képesített orvos által végzett – vizsgálata után.

A beteg azonosítása

A Lutathera-kezelés megkezdése előtt szomatosztatin-receptorra vonatkozó képalkotással (scintigraphiával vagy pozitronemissziós tomographiával [PET]) meg kell erősíteni a tumorszövet fokozott szomatosztatinreceptor-expresszióját, és ki kell mutatni, hogy a tumor halmozása legalább egyenlő a normál májzsövet halmozásával.

Adagolás

Felnőttek

Felnőtteknél a Lutathera javasolt terápiás rendje 4, egyenként 7400 MBq aktivitású infúziót tartalmaz. Az infúziók beadása közötti javasolt időtartam 8 hét (± 1 hét).

A súlyos vagy nem tolerálható mellékhatások kezeléséhez szükséges dózismódosítások az alábbiakban, az erről szóló pontban olvashatók.

Aminosavoldat

A vese védelme érdekében egy L-lizint és L-arginint tartalmazó aminosav-infúziót kell beadni intravénásan 4 óra alatt (az összetételt lásd az 1. és a 2. táblázatban). Az aminosav-infúzió beadását 30 perccel a Lutathera-infúzió elkezdése előtt kell megkezdeni. Az aminosavoldatot és a Lutathera-t lehetőleg külön vénás hozzáférésen keresztül kell beadni a beteg egyik, illetve másik karjába. Ha azonban a megfelelő vénás hozzáférés hiánya, illetve az intézményi/klinikai preferencia miatt nem lehetséges kettő intravénás szerelék alkalmazása, az aminosavoldatot és a Lutathera-t azonos szereléken keresztül is be lehet adni háromirányú szelepen keresztül, figyelembe véve az áramlási sebességet és a vénás hozzáférés fenntartását. Az aminosavoldat dózisát nem szabad csökkenteni még abban az esetben sem, ha a Lutathera-t csökkentett adagban adják be.

A kis infundálandó mennyiség és az alacsony ozmolalitás miatt a választandó készítmény olyan aminosavoldat, amely kizárólag L-lizint és L-arginint tartalmaz, az 1. táblázatban megadott mennyiségben.

Az aminosavoldat elkészíthető összetett készítményként a kórház „steril gyógyszerek helyes elkészítésére vonatkozó gyakorlatának” megfelelően az 1. táblázatban megadott összetétel alapján.

1. táblázat Az összetett aminosavoldat összetétele

Vegyület	Mennyiség
L-lizin-HCl	25 g*
L-arginin-HCl	25 g**
Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) oldatos injekció vagy injekcióhoz való víz	1 l
*egyenértékű 20,0 g L-lizinnel	
**egyenértékű 20,7 g L-argininnel	

Alternatív megoldásként használhatók a kereskedelemben elérhető aminosavoldatok, amennyiben megfelelnek a 2. táblázatban megadott jellemzőknek.

2. táblázat A kereskedelemben kapható aminosavoldatok jellemzői

Tulajdonság	Jellemző
L-lizin-HCl	18 és 25 g között*
L-arginin-HCl	18 és 25 g között**
Térfogat	1–2 l
Ozmolalitás	<1200 mOsmol/kg
*egyenértékű 14,4–20 g L-lizinnel	
**egyenértékű 14,9–20,7 g L-argininnel	

A kezelés monitorozása

A Lutathera-kezelés során és minden alkalmazás előtt laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni a beteg állapotának ismételt értékelése és a terápiás protokoll szükség szerinti módosítása érdekében (dózis, az infúzió intervalluma, az infúziók száma) (lásd 3. táblázat).

Az infúziók beadása előtt minimálisan az alábbi laboratóriumi vizsgálatokat kell elvégezni:

- Hematológiai vizsgálatok (hemoglobin [Hb], differenciált fehérvérsejtszám, vérlemezkeszám)
- Vesefunkciós vizsgálatok (szérum-kreatinin és kreatinin-clearance Cockcroft–Gault-képlet alapján)
- Májfunkciós vizsgálatok (alanin-aminotranszferáz [GPT vagy ALAT], aszpartát-aminotranszferáz [GOT vagy ASAT], szérumalbumin, nemzetközi normalizált arány [international normalised ratio, INR] és bilirubin)

A laboratóriumi vizsgálatokat legalább egyszer el kell végezni az infúzió beadása előtti 2–4 hét során, valamint röviddel a beadás előtt. Az esetleges késői mellékhatások észlelése érdekében (lásd 4.8 pont) a vizsgálatok elvégzése javasolt továbbá az utolsó Lutathera-infúzió beadása utáni 3 hónapban négyhetente, majd a továbbiakban 6 havonta. A vizsgálati eredmények alapján szükség lehet a dózis módosítására (lásd 3. táblázat).

Dózismódosítás

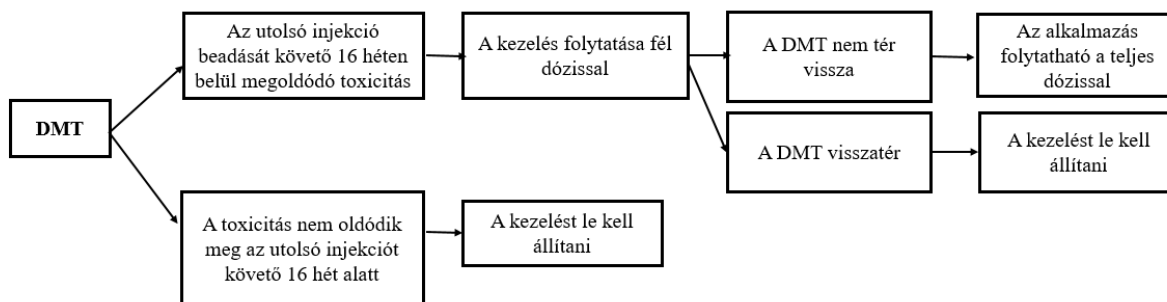
Előfordulhat, hogy a súlyos vagy nem tolerálható mellékhatások kezeléséhez átmenetileg meg kell szakítani az adagolást (ki kell terjeszteni az adagolási intervallumot 8 hétről 16 hétre), csökkenteni kell a dózist, vagy pedig tartósan abba kell hagyni a Lutathera-kezelést (lásd 3. táblázat és 1. ábra).

3. táblázat A Lutathera dózisának javasolt módosításai nemkívánatos hatások esetén

Nemkívánatos hatás	A nemkívánatos hatás súlyossága	Dózismódosítás
Thrombocytopenia	Első alkalommal előforduló: 2-es fokozatú (vérlemezkeszám $<75 - 50 \times 10^9/l$) 3-as fokozatú (vérlemezkeszám $<50 - 25 \times 10^9/l$) 4-es fokozatú (vérlemezkeszám $<25 \times 10^9/l$)	Fel kell függeszteni az adagolást az állapot teljes vagy részleges rendeződéséig (0-s vagy 1-es fokozat). A Lutathera újratekinthető 3700 MBq (100 mCi) adaggal, ha a beteg állapota teljesen vagy részlegesen rendeződött. Ha a csökkentett dózis nem eredményez 2-es, 3-as vagy 4-es fokozatú thrombocytopeniát, a Lutathera következő dózisa 7400 MBq (200 mCi) legyen. Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását olyan 2-es vagy súlyosabb fokozatú thrombocytopenia esetén, amely 16 hétnél hosszabb adagolási intervallumot tenne szükségessé.
	Recidiváló 2-es, 3-as vagy 4-es fokozat	Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását.
Anaemia és neutropenia	Anaemia első előfordulása: 3-as fokozatú (Hb $<8,0$ g/dl); transzfúzió javallott 4-es fokozatú (életet veszélyeztető következmények) Neutropenia első előfordulása: 3-as fokozatú (abszolút neutrofilszám (ANC) $<1,0 - 0,5 \times 10^9/l$) 4-es fokozatú (ANC $<0,5 \times 10^9/l$)	Fel kell függeszteni az adagolást az állapot teljes vagy részleges rendeződéséig (0-s, 1-es vagy 2-es fokozat). A Lutathera újratekinthető 3700 MBq (100 mCi) adaggal, ha a beteg állapota teljesen vagy részlegesen rendeződött. Ha a csökkentett dózis nem eredményez 3-as vagy 4-es fokozatú anaemiát vagy neutropeniát, a Lutathera következő dózisa 7400 MBq (200 mCi) legyen. Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását olyan 3-as vagy súlyosabb fokozatú anaemia vagy neutropenia esetén, amely 16 hétnél hosszabb adagolási intervallumot tenne szükségessé.
	Recidiváló 3-as vagy 4-es fokozat	Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását.

Vesetoxicitás	<p>Első alkalommal előforduló:</p> <ul style="list-style-type: none"> a tényleges testtömeg alapján Cockcroft–Gault-képlettel számított kreatinin-clearance kevesebb mint 40 ml/perc; vagy 40%-kal emelkedett kiindulási szérum-kreatininszint, vagy a tényleges testtömeg alapján Cockcroft–Gault-képlettel számított kiindulási kreatinin-clearance 40%-kal csökkent 	<p>Fel kell függeszteni az adagolást az állapot rendeződéséig, vagy amíg vissza nem áll a kiindulási állapot.</p> <p>A Lutathera újratekinthető 3700 MBq (100 mCi) adaggal, ha a beteg állapota rendeződött, vagy ha visszaállt a kiindulási állapota. Ha a csökkentett dózis nem eredményez vesetoxicitást, a Lutathera következő dózisa 7400 MBq (200 mCi) legyen.</p> <p>Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását olyan vesetoxicitás esetén, amely 16 hétnél hosszabb adagolási intervallumot tenne szükségessé.</p>
	Recidiváló vesetoxicitás	Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását.
Májtoxicitás	<p>Első alkalommal előforduló:</p> <ul style="list-style-type: none"> a normáltartomány felső határértékét több mint 3-szorosan meghaladó (3-as vagy 4-es fokozatú) bilirubinaemia, vagy 30 g/l alatti albuminaemia, a nemzetközi normalizált arány (INR) 1,5 feletti értékével 	<p>Fel kell függeszteni az adagolást az állapot rendeződéséig vagy amíg vissza nem áll a kiindulási állapot.</p> <p>A Lutathera újratekinthető 3700 MBq (100 mCi) adaggal, ha a beteg állapota rendeződött, vagy ha visszaállt a kiindulási állapota. Ha a csökkentett dózisa nem eredményez májtoxicitást, a Lutathera következő dózisa 7400 MBq (200 mCi) legyen.</p> <p>Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását olyan májtoxicitás esetén, amely 16 hétnél hosszabb adagolási intervallumot tenne szükségessé.</p>
	Recidiváló májtoxicitás	Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását.
Bármilyen egyéb, CTCAE* szerinti 3-as vagy 4-es fokozatú gyógyszer mellékhatás ¹	Első alkalommal előforduló 3-as vagy 4-es fokozat	<p>Fel kell függeszteni az adagolást az állapot teljes vagy részleges rendeződéséig (0-tól 2-es fokozatig).</p> <p>A Lutathera újratekinthető 3700 MBq (100 mCi) adaggal, ha a beteg állapota teljesen vagy részlegesen rendeződött. Ha a csökkentett dózis nem eredményez 3-as vagy 4-es fokozatú toxicitást, a Lutathera következő dózisa 7.400 MBq (200 mCi) legyen.</p> <p>Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását olyan 3-as vagy súlyosabb fokozatú gyógyszer mellékhatás esetén, amely 16 hétnél hosszabb adagolási intervallumot tenne szükségessé.</p>
	Recidiváló 3-as vagy 4-es fokozat	Véglegesen abba kell hagyni a Lutathera alkalmazását.
<p>¹Nem szükséges a dózis módosítása olyan 3. és 4. fokozatú hematológiai toxicitások miatt, amelyeket kizárólag lymphopenia okoz.</p> <p>* CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos hatások általános terminológiai kritériumai, amelyeket az amerikai rákkutató intézet ad ki</p>		

1. ábra A dózismódosításra vonatkozó útmutatások áttekintése



DMT: Dózismódosítást igénylő toxicitás

A Lutathera adagolásának átmeneti megszakítását a következő okok esetén is meg kell fontolni: olyan egyidejűleg fennálló betegség (pl. húgyúti fertőzés) megjelenése, amely az orvos véleménye szerint fokozhatja a Lutathera beadásának kockázatait, és amelyet meg kell oldani vagy stabilizálni kell a kezelés folytatása előtt; illetve nagyobb sebészeti beavatkozás, amely esetében a kezelést a műtét után 12 hétig fel kell függeszteni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves vagy idősebb betegeknél nem szükséges az adag módosítása, ugyanis a klinikai tapasztalat alapján nem észlelhető különbség a válaszban az idős és a fiatalabb betegek között. Mivel azonban idősebb (≥ 70 éves) betegeknél a hematológiai toxicitás fokozott kockázatát írták le, ebben a populációban tanácsos a kezelés gyors (dózismódosítást igénylő toxicitás esetén szükséges) dózismódosítást lehetővé tévő szigorú monitorozása.

Vesekárosodás

A károsodott vesefunkciójú betegeknek beadandó aktivitást alaposan át kell gondolni, mivel ilyen betegeknél fokozott sugárexpozíció fordulhat elő. A lutécium(^{177}Lu)-oxodotreotid farmakokinetikai profilját és biztonságosságát a kiinduláskori súlyos vesekárosodásban (a Cockcroft–Gault-képlettel számított kreatinin-clearance <30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Ezért a Lutatherával történő kezelés ellenjavallt azoknál a veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance értéke <30 ml/perc (lásd 4.3 pont). A Lutathera-kezelés nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance-e <40 ml/perc (a Cockcroft–Gault-képlet alapján). Nem javasolt a dózis módosítása olyan, vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiknek a kiindulási kreatinin-clearance-e ≥ 40 ml/perc. Mivel azonban a készítmény nagyrészt a vesén keresztül választódik ki, a kezelés alatt gyakrabban kell monitorozni a vesefunkciót, ezeknél a betegeknél ugyanis nagyobb lehet a toxicitás kockázata.

A vesetoxicitásban szenvedő betegek kezelésére vonatkozó további részletek a 4.2 pontban található 3. táblázatban, valamint a 4.4 pontban találhatóak.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a beadandó aktivitást alaposan mérlegelni kell, mivel ilyen betegeknél fokozott sugárexpozíció fordulhat elő. A lutécium(^{177}Lu)-oxodotreotid farmakokinetikai profilját és biztonságosságát a kiinduláskori súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (az összbilirubin >3 -szorosa a normáltartomány felső határértékének, függetlenül a GOT értékétől) nem vizsgálták. Azokat a betegeket, akiknél kiinduláskor májkárosodás áll fenn (vagy az összbilirubinszint >3 -szorosa a normáltartomány felső határértékének, vagy pedig 30 g/l alatti véralbuminszint és 1,5 fölötti INR-érték áll fenn, csak gondos előny-kockázat értékelés után szabad Lutathera-val kezelni. Nem javasolt az adag módosítása a kiinduláskori enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A hepatotoxicitásban szenvedő betegek kezelésére vonatkozó további részletek a 4.2 pontban található 3. táblázatban és a 4.4 pontban található.

Gyermekek és serdülők

A Lutathera-nak gyermekek és serdülők esetén GEP-NET-ek (kivéve neuroblastoma, neuroganglioblastoma és phaeochromocytoma) javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

A Lutathera intravénás alkalmazásra szolgál. Felhasználásra kész, egyszer használatos radioaktív gyógyszer.

A beadásra vonatkozó utasítások

A javasolt adag beadásához gravitációs módszer, perisztaltikus pumpa vagy gyógyszeradagoló pumpa alkalmazható. A kezelést végző egészségügyi szakember egyéb módszert is választhat, amelyet megfelelőnek és biztonságosnak ítélt, különösen abban az esetben, ha dóziscsökkentés szükséges.

Gravitációs módszer vagy perisztaltikus pumpa alkalmazása esetén a Lutathera-t közvetlenül az eredeti tartályából kell beadni. Amennyiben mellékhatás miatti dózismódosítást követően a Lutathera kisebb adagját adják be, perisztaltikus pumpát vagy gyógyszeradagoló pumpát kell alkalmazni (lásd a 3. táblázatot a 4.2 pontban). Ha a Lutathera csökkentett dózisát gravitációs módszerrel adják be, előfordulhat, hogy nem a megfelelő térfogatú Lutathera jut be a beteg szervezetébe, ha nem állítják be az adagot a beadás előtt. Figyelembe kell venni a sugárvédelmi óvintézkedéseket, függetlenül a beadáshoz választott módszertől (lásd 6.6 pont).

Az alábbi táblázatban látható a Lutathera-kezelés alatti teljes beadási eljárás összefoglalása:

4. táblázat Az antiemetikum, az aminosavoldat és a Lutathera beadása

Beadott anyagok	Kezdés ideje (perc)	Az infúzió sebessége (ml/óra)	Időtartam
Antiemetikum	Legalább 30 perccel az aminosavoldat előtt	Az alkalmazási előírásnak megfelelően	Az alkalmazási előírásnak megfelelően
Aminosavoldat, helyben elkészített (1 l) vagy kereskedelemben kapható oldat (1–2 l)	0	250–500 a térfogattól függően	4 óra
Lutathera és 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció	30	Legfeljebb 400	30 ± 10 perc

Az elkészítés módjára és az intravénás beadási módokra vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

Az extravasatio esetére szóló ajánlásokat lásd a 4.4 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Igazolt vagy gyanított terhesség, vagy ha a terhesség nincs kizárva (lásd 4.6 pont).
- Vesekárosodás <30 ml/perces kreatinin-clearance-érték mellett.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az előny/kockázat egyéni igazolása

Ionizáló sugárzást minden betegnél csak akkor szabad alkalmazni, ha az a valószínű előny alapján indokolt. A beadandó aktivitást minden esetben úgy kell meghatározni, hogy az – szem előtt tartva a terápiás hatás eléréséhez szükséges dózist – az ésszerűség határain belül a lehető legalacsonyabb legyen.

A Lutathera hatásmechanizmusa és tolerálhatósági profilja alapján nem javasolt a Lutathera-kezelés megkezdése olyan betegeknél, akik szomatosztatinreceptor-képzővizsgálat alapján szomatosztatinreceptor-negatívak vagy vegyes visceralis elváltozások állnak fenn náluk.

Myelosuppressio

A hematológiai nemkívánatos hatások lehetősége miatt kiinduláskor és a kezelés alatt a Lutathera egyes adagjait megelőzően, valamint az esetleges toxicitás rendeződéséig monitorozni kell a vérképet (lásd 4.2 pont). A károsodott csontvelőfunkciókkal érintett betegeknél, valamint a korábban kemoterápiában vagy külső sugárforrással végzett (a csontvelő több mint 25%-át érintő) radioterápiában részesült betegeknél magasabb lehet a hematológiai toxicitás kockázata a Lutathera-kezelés során. Nem javasolt kezelést alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a kiindulási és a kezelés közbeni hematológiai funkciója súlyosan károsodott (például: Hb < 4,9 mmol/l vagy 8 g/dl, vérlemezkeszám < $75 \times 10^9/l$, vagy leukocytaszám < $2 \times 10^9/l$), kivéve ha ezt kizárólag lymphopenia okozza.

Myelodisplasiás szindróma és akut leukaemia

A Lutathera-kezelés után később jelentkező myelodisplasiás szindróma (MDS) és akut leukaemia (AL) kialakulását figyelték meg (lásd 4.8 pont) az első Lutathera infúzió után körülbelül 29 hónappal (9–45, MDS), illetve 55 hónappal (32–125, AL). A kezeléssel kapcsolatos szekunder myeloid neoplasmák (t-MN-ek) etiológiája nem tisztázott. A 70 év feletti életkor, a károsodott vesefunkció, a kiinduláskor fennálló cytopeniák, a korábbi kezelések száma, a korábbi kemoterápiás (főként alkilálószerrel végzett) kezelések és a korábbi sugárkezelés mind az MDS/AL potenciális kockázati és/vagy prediktív tényezői.

Vesetoxicitás

Mivel a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid majdnem kizárólag a vesén keresztül ürül ki, ezért kötelező egyidejűleg L-lizin- és L-arginin-tartalmú aminosavoldatot beadni. Az aminosavoldat csökkenti a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid proximális tubulusokon keresztüli reabszorpcióját, ami jelentősen csökkenti a vese által elnyelt dózist (lásd 4.2 pont). Ha a javasolt aminosavoldatot 4 órás időtartam alatt adják be, akkor a vese sugárexpozíciója a beszámolók szerint átlagosan 47%-kal csökken.

A betegeket biztatni kell, hogy tartsák fenn szervezetük megfelelő hidráltságát és gyakran ürítsenek vizeletet a Lutathera beadása előtt, a beadás napján, valamint a beadást követő napon (például igyanak 1 pohár vizet óránként).

A szérum-kreatininszint alapján a vesefunkciót és a Cockcroft–Gault-képlettel számított kreatinin-clearance-értéket a kezelés elkezdésekor, a kezelés alatt, valamint azt követően legalább egy éven keresztül ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Magasabb lehet a fokozott sugárexpozíció miatti toxicitás kockázata (lásd 4.2 pont) azoknál a betegeknél, akiknél kiinduláskor vesekárosodás, vagy pedig a vese vagy a húgyutak eltérései állnak fenn.

Azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e <50 ml/perc, figyelembe kell venni, hogy az aminosavoldat miatt megnő az átmeneti hyperkalaemia kockázata (lásd: Figyelmeztetések és óvintézkedések a vese védelme céljából egyidejűleg adott aminosavoldatra vonatkozóan).

Hepatotoxicitás

Mivel azok közül a betegek közül, akiknek Lutathera-kezelést rendeltek, soknak van májmetasztázisa, ezért gyakran fordul elő eltérés már a kiindulási májfunkcióban. A májártétekkel vagy már fennálló, előrehaladott májkárosodással érintett betegeknél magasabb lehet a sugárexpozíció miatti hepatotoxicitás kockázata. Ezért a kezelés alatt javasolt a GPT, a GOT, a bilirubin és a szérumalbumin szintjének, valamint az INR értékének monitorozása (lásd 4.2 pont).

Túlérzékenység

Lutathera-val kezelt betegeknél túlérzékenységi reakciókról (köztük, egyes elszigetelt esetekben angioödémáról) számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont). Súlyos túlérzékenységi reakció esetén azonnal le kell állítani a Lutathera infúzióval végzett, folyamatban levő kezelést. A súlyos túlérzékenységi reakciók kezelésére alkalmas gyógyszereknek és eszközöknek azonnal elérhetőnek kell lenniük.

Hányinger és hányás

A kezeléssel kapcsolatosan jelentkező hányinger és hányás megelőzése érdekében az aminosavoldat-infúzió előtt legalább 30 perccel kell beadni az intravénás antiemetikum bolus-injekciót, hogy az maradéktalanul kifejthesse antiemetikus hatását (lásd 4.2 pont).

Szomatosztatin-analógok egyidejű alkalmazása

A szomatosztatin és analógjai kompetitíven kötődnek a szomatosztatin-receptorokhoz, így befolyásolhatják a Lutathera hatásosságát (lásd 4.5 pont).

Neuroendokrin hormonális krízisek

A Lutathera-kezelést követően előfordulhat nagymennyiségű hormonfelszabadulás vagy biológiailag aktív anyag felszabadulása, ezért bizonyos esetekben meg kell fontolni a beteg hospitalizációját és megfigyelését (pl. olyan betegeknél, akiknél a tünetek farmakológiai kontrollja nem kielégítő). Hormonális krízisben a javasolt kezelés a nagy dózisu intravénás szomatosztatin-analógok, intravénás folyadékpótlás, kortikoszteroidok és hasmenés és/vagy hányás esetén az elektroliteltérések korrekciója.

Tumorlízis-szindróma

A lutécium-177-tartalmú gyógyszerekkel történő kezelést követően tumorlízis-szindróma előfordulásáról számoltak be. A korábban vagy jelenleg veseelégtelenségben szenvedő vagy nagymennyiségű tumorszövettel rendelkező betegek esetén nagyobb a kockázat, ezért az ő kezelésük során fokozott elővigyázatossággal kell eljárni. A vesefunkciót és az elektrolit-egyensúlyt a kezelés megkezdésekor és annak folyamán ellenőrizni kell.

Sugárvédelmi előírások

A Lutathera-kezelés alatt álló betegek nem érintkezhetnek más személyekkel az infúzió beadása alatt, illetve azt követően addig, amíg a radioaktivitás emissziós szintje le nem csökken a vonatkozó jogszabályokban meghatározott értékre, ami általában a gyógyszer alkalmazását követő 4-5 órán belül következik be. Az egészségügyi szakember határozza meg, hogy a beteg mikor hagyhatja el a kórház védett zónáját, azaz, hogy a radioaktív sugárzás kibocsátása mikor csökken a harmadik személyek védelmére vonatkozóan előírt határértékek alá.

A betegeket biztatni kell, hogy tartsák fenn szervezetük megfelelő hidráltságát és gyakran ürítsenek vizeletet a Lutathera beadása előtt, a beadás napján, valamint a beadást követő napon, a kiürülés elősegítése érdekében (például igyon óránként 1 pohár vizet). A beteget a naponta történő székletürítésre és szükség esetén hashajtó használatára is biztatni kell. A vizeletet és a székletet a nemzeti előírások szerint kell ártalmatlanítani.

Ha a beteg bőre nem szennyeződött az infúziós rendszer szivárgása vagy például vizeletinkontinencia miatt, akkor radioaktivitásra a bőrön és a hányadékban nem kell számítani. Azonban a standard ellátás vagy a bőrrel érintkező orvostechikai eszközök vagy egyéb bőrrel érintkező berendezések (pl. EKG) használatakor alapvető óvintézkedéseket kell tenni, pl. védőszemüveget kell viselni, az eszközt/elektrodát a radiofarmakon-infúzió előtt kell felhelyezni, a mérés után az eszközt/elektrodát le kell cserélni, majd végül a használat után monitorozni kell az eszköz radioaktivitását.

A betegnek a hazaengedés előtt el kell magyarázni a szükséges sugárvédelmi szabályokat, és a beteggel egy háztartásban élőkkel és más személyekkel való interakció előírásait, valamint azokat a (következő bekezdésben és a betegtájékoztatóban szereplő) általános óvintézkedéseket, amelyeket a betegnek a kezelés után a napi tevékenységei során be kell tartania a harmadik személyek expozíciójának csökkentése érdekében.

Minden egyes beadást követően az alábbi általános ajánlásokat lehet megfontolni az országos, helyi és intézményi eljárások és előírások figyelembe vétele mellett:

- A más személyekkel létesített szoros (1 méternél közelebbi) kontaktust 7 napig korlátozni kell.
- Gyermekek és/vagy terhes nők esetében a szoros (1 méternél közelebbi) kontaktust kevesebb mint napi 15 percre kell korlátozni, 7 nap erejéig.
- A betegeknek 7 napig külön hálósobában kell aludniuk másoktól.
- A beteg ne aludjon gyermekekkel és/vagy várandós nőkkel egy szobában 15 napig.

Javasolt teendők extravasatio esetén

Egyszer használatos vízhatlan védőkesztyűt kell húzni. A gyógyszerinfúziót azonnal le kell állítani és a beadáshoz használt szerelékeket (branült stb.) el kell távolítani. Tájékoztatni kell a nukleáris medicina szakorvost és a radiofarmakológust.

A beadáshoz használt minden szerelékkel meg kell tartani a reziduális radioaktivitást, a valójában beadott aktivitást, valamint az abszorbeált aktivitás megméréséhez. Az extravasatiós területet körül kell rajzolni egy tartós jelzést hagyó tollal, és ha lehetséges, képet is kell készíteni róla. Javasolt az extravasatio idejének, valamint becsült térfogatának feljegyzése is.

A Lutathera-infúzió folytatásához mindenképpen új branült kell alkalmazni, amelyet a másik oldali végtag vénájába kell behelyezni.

Az extravasatio oldalára már semmilyen további gyógyszer nem adható be.

A gyógyszer eloszlásának elősegítése érdekében, hogy az ne pangjon a szövetekben, javasolt a véráramlás növelése az érintett kar magasba tartásával. Az esettől függően megfontolandó az extravasatiós folyadék kiszívása, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldat öblítő injekcióként történő beadása, a vasodilatatio meggyorsítása érdekében melegítő borogatás vagy melegítőpárna felhelyezése az infúzió beadási helyére.

A tüneteket, különösen a gyulladást és/vagy a fájdalmat kezelni kell. A helyzettől függően a nukleáris medicina szakorvosnak tájékoztatnia kell a beteget az extravasatiós sérüléssel kapcsolatos kockázatokról, és tanácsot kell adnia az esetleges kezelésről és a kontrollvizsgálatok szükségességéről. Az extravasatio területét mindaddig monitorozni kell, amíg a beteget el nem bocsátják a kórházból. A súlyosságtól függően az eseményt mellékhatásként kell feljegyezni.

Vizeletinkontinencia

A gyógyszer beadását követő első 2 napban speciális óvintézkedéseket kell tenni a vizeletinkontinenciával rendelkező betegeknél, a radioaktív szennyeződés elkerülése érdekében. Ez vonatkozik az esetlegesen vizelettel szennyezett bármilyen anyag kezelésére is.

Agyi metasztázisok

Az ismert fennálló agyi metasztázisokra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre hatásossági adatok, ezért ezeknél a betegeknél meg kell határozni az egyéni előny/kockázat arányt.

Másodlagos rosszindulatú daganatok

Az ionizáló sugárzásnak való expozíciót rákos megbetegedések előidézésével és örökletes károsodások kialakulásának lehetőségével hozták összefüggésbe. A terápiás célú sugárterhelés fokozza a rák és a mutációk előfordulási gyakoriságát. Minden esetben szükséges ügyelni arra, hogy a sugárexpozíció kockázata kisebb legyen, mint maga a betegség kockázata.

Kockázati tényezőkkel érintett további betegek

Az alábbi állapotok valamelyikével érintett betegeknél nagyobb valószínűséggel alakulnak ki mellékhatások. Emiatt javasolt ezeket a betegeket gyakrabban monitorozni a kezelés során. Amennyiben dózismódosítást igénylő toxicitás lép fel, a 3. táblázat szerint kell eljárni.

- Csontáttét;
- ¹³¹I-vegyületekkel végzett korábbi onkológiai radiometabolikus kezelések vagy egyéb, nem árnyékolt radioaktív forrásokkal végzett kezelés;
- Egyéb malignus daganatok előzménye, kivéve ha a beteg állapotát már legalább 5 éve remisszióban lévőnek tekintik.

Férfi és női fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőbetegeknek azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatásos fogamzásgátlást a kezelés ideje alatt, valamint a Lutathera utolsó adagját követően még 7 hónapig (lásd 4.6 pont).

Azoknak a férfi betegeknél, akiknek a partnere fogamzóképes nő, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatásos fogamzásgátlást a kezelés ideje alatt, valamint a Lutathera utolsó adagját követően még 4 hónapig (lásd 4.6 pont).

Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések a vese védelme céljából egyidejűleg adott aminosavoldatra vonatkozóan

Hyperkalaemia

Arginint és lizint kapó betegeknél átmenetileg megemelkedhet a szérumban a káliumszintje, amely rendszerint az aminosavoldat-infúzió megkezdése után 24 órán belül visszatér a normális szintre. A csökkent kreatinin-clearance-ű betegeknél magasabb lehet az átmeneti hyperkalaemia kockázata (lásd: 4.4 pont, „Vesetoxicitás”).

Az aminosavoldattal végzett kezelés minden beadása előtt ellenőrizni kell a szérumban a káliumszintjét. Hyperkalaemia esetén ellenőrizni kell, hogy a beteg kórelőzményében szerepel-e már hyperkalaemia, valamint milyen gyógyszereket szed egyidejűleg. Az infúzió megkezdése előtt ennek megfelelően korrigálni kell a hyperkalaemiát.

Már fennálló, klinikailag jelentős hyperkalaemia esetén az aminosavoldat-infúzió előtt még egy monitorozással kell meggyőződni arról, hogy sikerült-e korrigálni a hyperkalaemiát. A beteget gondosan monitorozni kell a hyperkalaemia jeleire és tüneteire irányulóan; ezek például a dyspnoe, gyengeség, zsibbadás, mellkasi fájdalom és kardiológiai manifesztációk (ingerületvezetési rendellenességek és szívritmuszavar). A beteg otthonába bocsátása előtt elektrokardiogramot (EKG) kell készíteni.

Az infúzió során monitorozni kell az életfunkciókat, függetlenül a szérum kiindulási káliumszintjétől. Meg kell kérni a beteget, hogy tartsa fenn szervezete megfelelő hidráltságát és gyakran ürítsen vizeletet a beadás előtt, a beadás napján, valamint a beadást követő napon (például igyon 1 pohár vizet óránként), a szérumban található felesleges kálium kiürülésének megkönnyítése érdekében.

Ha hyperkalaemia tünetei lépnek fel az aminosavoldat-infúzió során, megfelelő ellenintézkedéseket kell tenni. Súlyos, tünetekkel járó hyperkalaemiában meg kell fontolni az aminosavoldat alkalmazásának abbahagyását annak alapján, hogy hogyan aránylik a vesevédelem nyújtotta előny az akut hyperkalaemia kockázatához.

Szívelégtelenség

A volumentúterheléssel összefüggő klinikai szövődmények lehetősége miatt elővigyázatosan kell alkalmazni az arginint és a lizint olyan betegeknél, akiknél a NYHA (New York Heart Association) osztályozása szerinti III. vagy IV. osztályú súlyos szívelégtelenség áll fenn. A NYHA osztályozása szerinti III. vagy IV. osztályú súlyos szívelégtelenséggel érintett betegeket csakis gondos előny-kockázat értékelés után szabad kezelni, figyelembe véve az aminosavoldat térfogatát és ozmolalitását.

Metabolikus acidózis

Beszámoltak metabolikus acidózisról teljes parenterális táplálási (TPT) protokollok részeként alkalmazott komplex aminosavoldatok esetén. A sav-bázis egyensúly eltolódása megváltoztatja a sejten kívüli és a sejten belüli kálium egyensúlyát, az acidózis kialakulása során pedig gyorsan megemelkedhet a plazma káliumszintje.

Különleges figyelmeztetések

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer legfeljebb 3,5 mmol (81,1 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 4%-ának felnőtteknél.

A környezetvédelmi kockázatokra vonatkozó óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szomatosztatin-analógok

A szomatosztatin és analógjai kompetitíven kötődnek a szomatosztatin-receptorokhoz és befolyásolhatják a Lutathera hatásosságát. Ezért a hosszú hatású szomatosztatin-analógok alkalmazása kerülendő a gyógyszer beadását megelőző 30 napban. Szükség esetén a betegek kezelhetők rövid hatású szomatosztatin-analógokkal, de legfeljebb 24 órával a Lutathera beadása előtti időpontig.

Glükokortikoidok

Rendelkezésre állnak azzal kapcsolatos eredmények, hogy a glükokortikoidok a szomatosztatin-receptor 2-es altípusának (SSTR2) down-regulációját indukálhatják, ezért elővigyázatosságból a Lutathera-kezelés közben kerülendő a nagy dózisú glükokortikoidok ismételt alkalmazása. A korábbi krónikus glükokortikoid-kezelésben részesülő betegeket alaposan ki kell vizsgálni, hogy megfelelő szomatosztatinreceptor-expresszióval rendelkeznek-e. Nem ismert, hogy a Lutathera beadása közben fellépő hányinger és hányás megelőzésére szakaszosan alkalmazott glükokortikoidok az SSTR2 downregulációját okozhatják-e. Elővigyázatosságból a glükokortikoidok preventív antiemetikus kezelésként való alkalmazása szintén kerülendő. Abban az esetben, ha a hányinger és hányás kezelésére az aminosavoldat-infúzió beadása előtt alkalmazott terápia elégtelennek bizonyul, egyetlen adag glükokortikoid beadható, feltéve, hogy nem a Lutathera-infúzió megkezdése előtt vagy annak befejezését követő 1 órán belül kerül beadásra.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Radioaktív gyógyszer fogamzóképes nőnél tervezett alkalmazása esetén fontos a terhesség kizárása. Minden nőt, akinek kimaradt egy menstruációja, terhesnek kell tekinteni, amíg ennek ellenkezője be nem bizonyosodik. Ha a potenciális terhességével kapcsolatban bizonytalan (ha a nőnek kimaradt egy menstruációja vagy a ciklusa nagyon rendszertelen stb.), ionizáló sugárzást nem használó alternatív technikát kell javasolni a betegnek (amennyiben létezik ilyen technika). A Lutathera alkalmazása előtt a terhességet egy megfelelő/validált teszt segítségével ki kell zárni.

Férfi és női fogamzásgátlás

A Lutathera magzati károsodást okozhat terhes nőknél.

A fogamzóképes nőbetegeknek azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatáson fogamzásgátlást a kezelés ideje alatt, valamint a Lutathera utolsó adagját követően még 7 hónapig.

Azoknak a férfi betegeknek, akiknek a partnere fogamzóképes nő, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak hatáson fogamzásgátlást a kezelés ideje alatt, valamint a Lutathera utolsó adagját követően még 4 hónapig.

Terhesség

A lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotiddal a reprodukív funkcióra vonatkozó állatkísérleteket nem végeztek.

A terhes nőknél radionuklidokkal végzett eljárás alatt a magzatot is sugárterhelés éri. A Lutathera alkalmazása megállapított terhesség vagy a terhesség gyanújának fennállása esetén, illetve, ha a terhességet nem zárták ki, ellenjavallt az ionizáló sugárzással járó kockázat miatt (lásd 4.3 pont). Fel kell hívni a terhes nők figyelmét a magzatot veszélyeztető kockázatra.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve az ionizáló sugárterhelés okozta kockázatot nem lehet kizárni.

A gyógyszerrel való kezelés ideje alatt a szoptatás kerülendő. Ha a Lutathera-kezelésre szükség van a szoptatás alatt, akkor a gyermeket el kell választani.

Termékenység

Nem végeztek állatkísérleteket a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid férfi vagy női termékenységre gyakorolt hatásainak megállapítása céljából. A lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid ionizáló sugárzása potenciálisan átmenetileg toxikus hatású lehet a női és a férfi gonádokra nézve is. Ha a beteg a kezelés után gyermeket szeretne, akkor javasolt a genetikai tanácsadás. A sperma- vagy petesejt-lefagyasztás egy lehetőség a betegek számára, amelyet mérlegelni lehet a kezelés előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lutathera nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ennek ellenére gépjárművezetés vagy gépek kezelése előtt a beteg általános állapotát, illetve a kezelés fennálló mellékhatásait is figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Lutathera teljes biztonságossági profilját a (NETTER-1 III-as fázisú és az Erasmus I/II-es fázisú, holland betegekkel végzett) klinikai vizsgálatok összesített adatai, valamint a kivételes körülmények által indokolt alkalmazási programok alapján határozták meg.

A Lutathera-kezelés alatt előforduló leggyakoribb mellékhatás a hányinger és a hányás, amelyek az infúzió megkezdésekor a betegek 58,9, illetve 45,5%-ánál jelentkeztek. A hányinger / hányás előfordulását befolyásolhatja a vese védelme érdekében egyidejűleg alkalmazott aminosavoldat emetikus hatása is.

A Lutathera csontvelőtoxicitása miatt a leginkább várható mellékhatások a hematológiai toxicitás körébe tartoznak: thrombocytopenia (25%), lymphopenia (22,3%), anaemia (13,4%) és pancytopenia (10,2%).

Az egyéb nagyon gyakori mellékhatások között van a fáradékonyság (27,7%) és az étvágycsökkenés (13,4%).

A NETTER-1 vizsgálat záró elemzésének időpontjában – az egyes vizsgálati karokon 76 hónapos medián követési időtartam elteltével – a biztonságossági profil konzisztens maradt a korábbiakban leírttal.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 5. táblázatban a mellékhatások a MedDRA-szervrendszerek szerinti felsorolása alapján szerepelnek. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

5. táblázat A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő felügyelet alatt jelentett mellékhatások gyakorisága

Szervrendszer (a MedDRA-elnevezés alapján)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitaferőzések			Conjunctivitis Légúti fertőzések Cystitis Pneumonia Herpes zoster Herpes zoster ophthalmicus Influenza Staphylococcus-fertőzések Streptococcalis bacteriaemia	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Refrakter cytopenia több sejtvonalat érintő dysplasiával (Myelodysplasiás szindróma)	Akut myeloid leukaemia Akut leukaemia Krónikus myelomonocytás leukaemia	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia ² Lymphopenia ³ Anaemia ⁴ Pancytopenia	Leukopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Refrakter cytopenia egy sejtvonalat érintő dysplasiával Nephrogen anaemia Csontvelőelégtelenség Thrombocytopeniás purpura	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Hypersensitivitás	Angioödéma
Endokrin betegségek és tünetek		Szekunder hypothyreosis	Hypothyreosis Diabetes mellitus Carcinoid krízis Hyperparathyreosis	
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés	Hyperglykaemia Dehydratio Hypomagnesaemia Hyponatremia	Hypoglykaemia Hypernatremia Hypophosphatemia Tumorlízis-szindróma Hypercalcaemia Hypocalcaemia Hypoalbuminaemia Metabolicus acidosis	
Pszichiátriai kórképek		Alvászavarok	Szorongás Hallucináció Dezorientáció	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Szédülés Dysgeusia Fejfájás ¹⁰ Letargia Syncope	Bizsergő érzés Hepaticus encephalopathia Paraesthesia Parosmia Somnolentia Gerincvelőkompresszió	
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Szembetegségek	
A fül és az egyensúlyérzékelő szerv betegségei és tünetei			Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		QT-megnyúlás az elektrokardiogramon	Pitvarfibrilláció Palpitatio Myocardialis infarctus Angina pectoris Cardiogen shock	

Szervrendszer (a MedDRA-elnevezés alapján)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Érbetegségek és tünetek		Hypertensio ⁷ Kipirulás Hőhullámok Hypotensio	Vasodilatatio Hideg végtagok Pallor Orthostaticus hypotensio Phlebitis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoe	Oropharyngealis fájdalom Pleurális effusio Fokozott köpetmennyiség Fulladásérzés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger Hányás	Hasi distensio Diarrhoea Hasi fájdalom Obstipatio A has felső részét érintő fájdalom Dyspepsia Gastritis	Szájszárazság Flatulentia Ascities Gastrointestinalis fájdalom Stomatitis Haematochesis Hasi diszkomfort Bélelzáródás Colitis Akut pancreatitis Rectalis haemorrhagia Melaena Alhasi fájdalom Haematemesis Haemorrhagiás ascites Ileus	
Máj és epebetegségek, illetve tünetek		Hyperbilirubinaemia ⁹	Csökkent hasnyálmirigyenzim-szint Hepatocellularis károsodás Cholestasis Hepaticus congestio Májelégtelenség	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Alopecia	Kiütések Száras bőr Arcduzzanat Hyperhidrosis Generalizált pruritus	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Musculoskeletalis fájdalom ⁸ Izomspazmus		
Vese és húgyúti betegségek és tünetek		Akut vesekárosodás Haematuria Veseelégtelenség Proteinuria	Leukocyturia Vizeletinkontinencia Csökkent glomeruláris filtrációs ráta Vesebetegség Akut prerenális veseelégtelenség Vesekárosodás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradékonyság ¹	Az injekció beadásának helyén jelentkező reakció ¹¹ Perifériás ödéma A beadás helyén jelentkező fájdalom Hidegrázás Influenzaszerű betegség	Duzzanat az injekció helyén Mellkasi diszkomfort Mellkasi fájdalom Láz Rossz közérzet Fájdalom Halál Szokatlan érzés	

Szervrendszer (a MedDRA-elnevezés alapján)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		A vér emelkedett kreatinin szintje Emelkedett GGT-szint* Emelkedett GPT-szint** Emelkedett GOT-szint*** A vér emelkedett ALP-szintje****	A vér csökkent káliumszintje A vér emelkedett karbamidszintje Emelkedett glikozilálthemoglobin-szint Csökkent hematokritérték Fehérje a vizeletben Fogyás A vér emelkedett kreatin-foszfokináz-szintje A vér emelkedett laktát-dehidrogenáz-szintje Emelkedett catecholaminszint, C-reaktív-protein-szint a vérben	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Claviculatórés	
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások		Transzfúzió	Hasüregi drenázs Dialysis Gastrointestinalis szondabehelyezés Szentbehelyezés Tályogdrenázs Csontvelővétel Polypectomia	
Szociális körülmények			Fizikai korlátozottság	

¹ Gyengeség és fáradékonyság

² Thrombocytopenia és csökkent vérlemezkeszám

³ Lymphopenia és csökkent lymphocytaszám

⁴ Anaemia és csökkent hemoglobinszint

⁵ Leukopenia és csökkent fehérvérsejtszám

⁶ Neutropenia és csökkent neutrophilszám

⁷ Hypertonia és hypertóniás krízis

⁸ Arthralgia, végtagfájdalom, hátfájás, csontfájdalom, lágyéki fájdalom, musculoskeletalis mellkasi fájdalom és nyakfájdalom

⁹ Emelkedett bilirubinszint a vérben és hyperbilirubinaemia

¹⁰ Fejfájás és migrén

¹¹ Az injekció helyén jelentkező reakció, az injekció helyén jelentkező túlérzékenység, az injekció helyén jelentkező induratio és duzzanat

*Gamma-glutamil-transzferáz

** Glutamát-piruvát-transzamináz (alanin-aminotranszferáz)

***Glutamát-oxalacetát transzamináz (aszpartát-aminotranszferáz)

****Alkalikus foszfatáz

Kiválasztott mellékhatások leírása

Myelosuppressio

Főként enyhe/közepesen súlyos csontvelőtoxicitásról (myelo-/hematotoxicitásról) számoltak be, amely az összes sejtvonalat érintő, változatos, reverzibilis/átmeneti vérszámcsökkenéssel járt (bármilyen kombinációjú citopenia, pl. pancytopenia, bicytopeniák, izolált monocytopeniák – anaemia, neutropenia, lymphocytopenia és thrombocytopenia). A megfigyelt jelentős szelektív B-sejt-depléció ellenére a peptidreceptor radionuklid terápia (PRRT) után nem fokozódott a fertőzések száma. A Lutathera-kezelést követően irreverzibilis hematológiai kórfolyamatokról számoltak be, pl. premalignus és malignus vérképzőszervi daganatokról (azaz myelodysplasiás szindrómáról és akut myeloid leukaemiáról).

A NETTER-1 vizsgálatban a vérlemezkeszám az első dózis után 5,1 hónapos medián időtartamot követően süllyedt a mélyponti értékére. Thrombocytopenia 59 betegnél lépett fel – de ez 68%-uknál visszatért a kiindulási értékre vagy a normál szintre. A vérlemezkeszám helyreállításáig eltelt medián időtartam 2 hónap volt. Tizenkilenc betegnél nem dokumentálták a vérlemezkeszám helyreállítását, közülük tizenöt főnél a vérlemezkeszám túljutott a mélyponti értéken.

Vesetoxicitás

A lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid a vesén keresztül választódik ki.

A glomeruláris filtrációs funkció klinikai vizsgálatokban megfigyelt hosszú távú progresszív romlása igazolja, hogy a Lutathera okozta nephropathia az expozíció után hónapok vagy évek alatt kialakuló progresszív, krónikus vesebetegség képében jelentkezik. Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Lutathera-kezelés előtt javasolt az egyéni előny/kockázat elemzés. A további részleteket lásd a 4.2 pontban (3. táblázat és „Vesekárosodás” alpont) és a 4.4 pontban. A Lutathera alkalmazása <30 ml/perces kreatinin-clearance-értékkel járó súlyos vesekárosodásban/veseelégtelenségben szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Neuroendokrin hormonális krízisek

A biológiailag aktív anyagok felszabadulása (valószínűleg a neuroendokrin tumorsejtek lízise) által kiváltott hormonális kríziseket ritkán figyeltek meg, és azok megfelelő orvosi kezelés után megoldódtak (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Lutathera túlادagolása nem valószínű, mivel a gyógyszer „egyadagos” és „felhasználásra kész” kiszerelésben kerül forgalomba, és meghatározott radioaktivitással rendelkezik, valamint a radioaktív gyógyszerek kezelésére engedéllyel rendelkező személyek adhatják be, kizárólag a beteg – arra képesített orvos által végzett – vizsgálata után. Túlادagolás esetén a radioaktivitással kapcsolatos mellékhatások gyakoriságának fokozódása várható.

A Lutathera alkalmazásából eredő sugárzástúlادagolás esetén a beteg szervezetében elnyelt dózist – ahol lehetséges – csökkenteni kell a radioaktív izotóp szervezetből történő eliminációjának fokozásával, amely az infúzió beadását követő 48 órában forszírozott diuresissel és gyakori hólyagürítéssel történhet. Segíthet az alkalmazott effektív dózis megbecslése.

Az alábbi laboratóriumi vizsgálatokat kell elvégezni a következő 10 hét során hetente:

- Hematológiai monitorozás: fehérvérsejtszám- (differenciált fehérvérsejtszámmal), vérlemezkészám- és hemoglobinszint-meghatározás
- Vérvémi monitorozás: szérumkreatinin és glykaemia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Terápiás célú radiofarmakonok, egyéb terápiás radiofarmakonok, ATC kód: V10XX04

Hatásmechanizmus

A lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid nagy affinitással kötődik a szomatosztatin-receptor 2-es altípusához (SSTR2). Ezáltal kötődik az SSTR2-t overexpresszáló malignus sejtekhez.

A lutécium-177 egy β⁻-emittáló radionuklid, amelynek szövetekbe történő maximális penetrációs tartománya 2,2 mm (átlagos penetrációs tartománya 0,67 mm). A lutécium-177 ezáltal a célba vett daganatsejtek pusztulását okozza anélkül, hogy a szomszédos egészséges sejtekre számottevő hatást gyakorolna.

Farmakodinámiás hatások

Az alkalmazott koncentrációban (összesen körülbelül 10 mikrogramm/ml a szabad és radioaktívan jelölt forma), az oxodotreotid-peptid nem fejt ki semmilyen klinikailag releváns farmakodinámiás hatást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

NETTER-1

A NETTER-1 III-as fázisú, multicentrikus, rétegzett, nyílt elrendezésű, randomizált, komparátor készítménnyel kontrollált, párhuzamos csoportos vizsgálat a Lutathera (egy adag 8 hetente [±1 hét], összesen 4 alkalommal adott 7400 MBq aktivitás) és egy aminosavoldat, valamint a legjobb szupportív ellátás (30 mg, hosszú hatású [long-acting release; LAR] oktreotid a Lutathera minden egyes dózisa után, majd a Lutathera-kezelés befejezését követően 4 hetenként a tünetek kontrollálására, a Lutathera alkalmazása előtti 4 hetes időszakban rövid hatású oktreotiddal helyettesítve) egyidejű alkalmazásának nagy dózisú oktreotid LAR-ral (4 hetente 60 mg) történő összehasonlítására inoperábilis, progresszív, szomatosztatin-receptor-pozitív, középbelet érintő carcinoid tumorral rendelkező betegeknél. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt, amelyet a szolid tumorokra vonatkozó válaszártékelési kritériumok (RECIST 1.1-es verzió) alapján, a vizsgálati készítmény kiosztását nem ismerő, független radiológiai értékelő bizottság által végzett vizsgálatallal állapítottak meg. A másodlagos hatásossági végpontok között volt az objektív válaszarány (objective response rate, ORR), a teljes túlélés (overall survival, OS), a tumor progressziójáig eltelt idő (time to tumour progression, TTP), a gyógyszer biztonságossága és tolerálhatósága, valamint az egészséggel összefüggő életminőség (health-related quality of life, HRQoL).

Az elsődleges elemzés időpontjában 229 beteget randomizáltak a Lutathera (n = 116) vagy a nagy dózisú oktreotid LAR (n = 113) csoportba. A demográfiai adatok és a betegség kiinduláskori jellegzetességei kiegyenlítették voltak a kezelési karok között, a medián életkor 64 év volt, és a populáció 82,1%-a fehér bőrű volt.

A PFS-re vonatkozó elsődleges elemzésének időpontjában (meghatározott határidejének napja 2015. július 24.) a központilag megerősített progrediáló betegség vagy a halálesetek száma 21 volt a Lutathera-karon, és 70 volt a nagy dózisú oktreotid LAR karon (6. táblázat). A PFS jelentősen eltért ($p < 0,0001$) a két kezelési kar között. A Lutathera-karra vonatkozó medián PFS-t nem érték el az adatok lezárásáig, míg a medián PFS a nagy dózisú oktreotid LAR esetén 8,5 hónap volt. A relatív hazard (hazard ratio; HR) a Lutathera-karon 0,18 (95%-os CI: 0,11; 0,29) a nagy dózisú oktreotid LAR karhoz viszonyítva, ami azt jelenti, hogy 82%-kal csökkent a betegség progressziójának vagy a halál bekövetkeztének az esélye a Lutathera-kar javára.

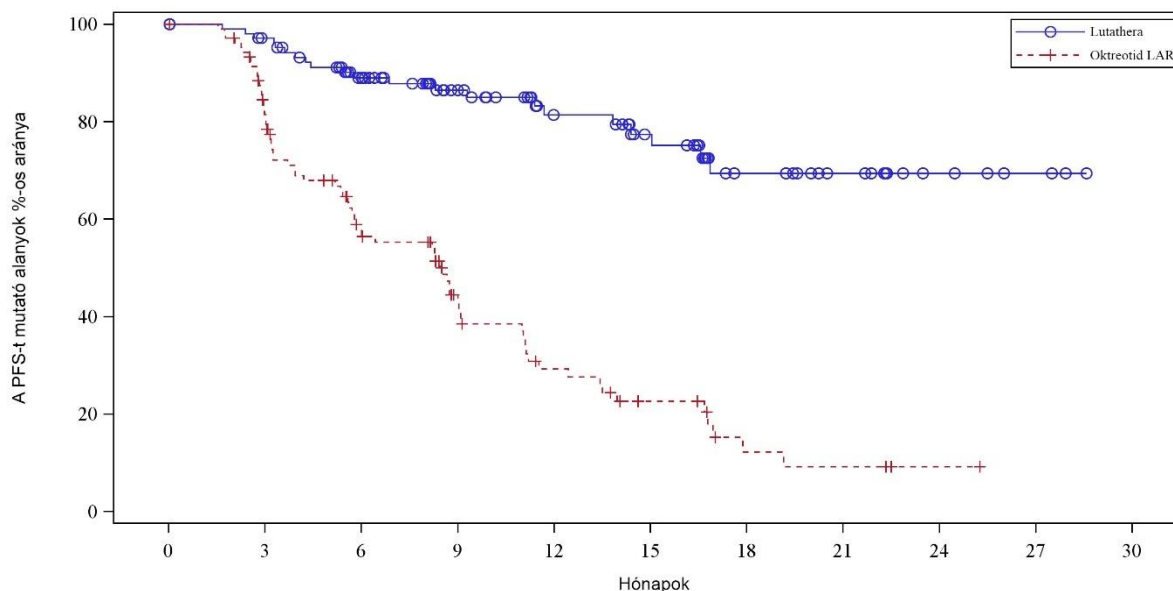
6. táblázat A NETTER-1 III-as fázisú vizsgálatban megfigyelt progressziómentes túlélés (PFS) a progresszív középbél-eredetű carcinoid tumoros betegeknél – az adatok lezárásának időpontja 2015. július 24. (teljes elemzési halmaz (FAS), N = 229)

	Kezelés	
	Lutathera és oktreotid LAR	Nagy dózisú oktreotid LAR
N	116	113
A betegek száma, akiknél jelentkezett az esemény	21	70
Kiléptetett betegek száma	95	43
Hónapok mediánja (95%-os CI)	Nem érték el	8,5 (5,8; 9,1)
A Log-rank-próba p-értéke	<0,0001	
Kockázati arány (95%-os CI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: a betegek száma, CI: konfidencia intervallum.

A teljes elemzési halmazra (full analysis set; FAS) vonatkozó, 2015. július 24-i határidejű PFS Kaplan–Meier-görbe a 2. ábrán látható.

2. ábra A progresszív, középbél-eredetű carcinoid tumoros betegek PFS-adatainak Kaplan-Meier-görbéi – az adatok lezárásának időpontja 2015. július 24. (NETTER-1 III-as fázisú vizsgálat; teljes elemzési halmaz (FAS), N=229)



A két további randomizált beteget is figyelembe vevő (N=231) post-hoc statisztikai analízis időpontjában (az adatok lezárásának dátuma 2016. június 30.) a betegségprogressziók és halálesetek központilag igazolt száma 30 volt a Lutathera-karon, és 78 esemény volt a nagy dózisú oktreotid LAR karon (7. táblázat). A PFS szignifikáns eltérést mutatott ($p < 0,0001$) a kezelési karok között. A Lutathera-kar esetén a medián PFS 28,4 hónap, míg a nagy dózisú oktreotid LAR karon 8,5 hónap volt a medián PFS. A relatív házard 0,21 (95%-os CI: 0,14; 0,33) volt a Lutathera-karra vonatkozóan a nagy dózisú oktreotid LAR karhoz viszonyítva, ami azt mutatja, hogy a betegségprogresszió vagy az elhalálozás kockázata 79%-kal csökkent a Lutathera-kar javára.

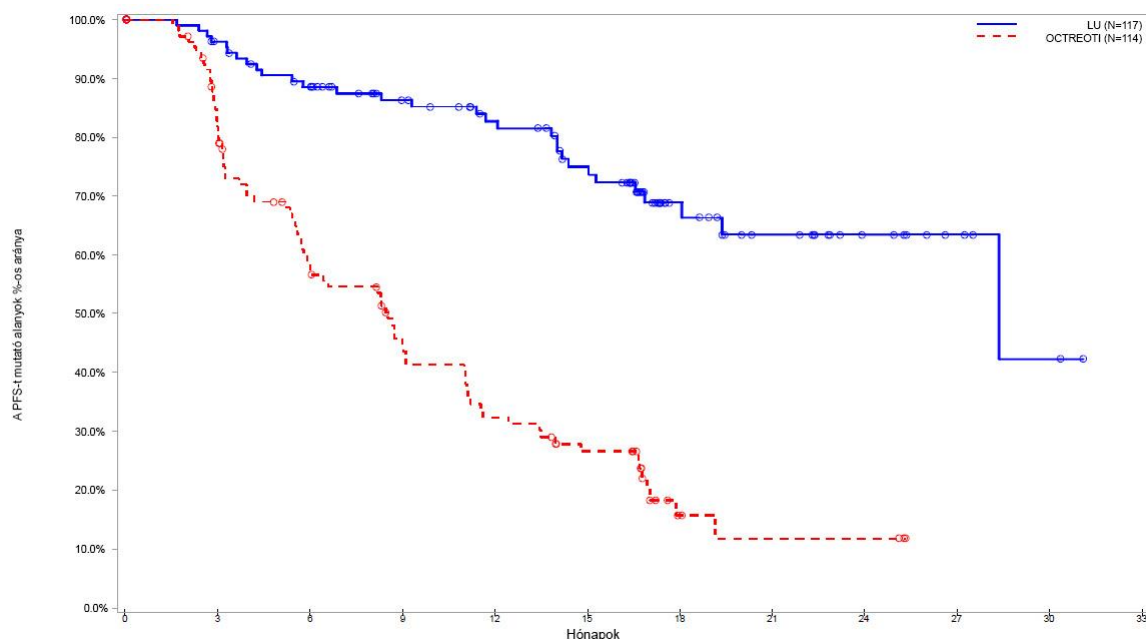
7. táblázat A NETTER-1 III-as fázisú vizsgálatban megfigyelt progressziómentes túlélés (PFS) a progresszív, középbél-eredetű carcinoid tumoros betegeknél – az adatok lezárásának időpontja 2016. július 30. (FAS, N=231)

	Kezelés	
	Lutathera és oktreotid LAR	Nagy dózisú oktreotid LAR
N	117	114
A betegek száma, akiknél jelentkezett az esemény	30	78
Kiléptetett betegek száma	87	36
Hónapok mediánja (95%-os CI)	28,4 (28,4; nem meghatározható)	8,5 (5,8; 11,0)
A Log-rank-próba p-értéke	<0,0001	
Kockázati arány (95%-os CI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: a betegek száma, CI: konfidencia intervallum.

A teljes elemzési halmazra (FAS-ra) vonatkozó, 2016. július 30-i határidejű PFS Kaplan-Meier-görbe a 3. ábrán látható.

3. ábra A progresszív, középbél-eredetű carcinoid tumoros betegek PFS-adatainak Kaplan-Meier-görbéi – az adatok lezárásának időpontja 2016. július 30. (NETTER-1 III-as fázisú vizsgálat; teljes elemzési halmaz (FAS), N=231)

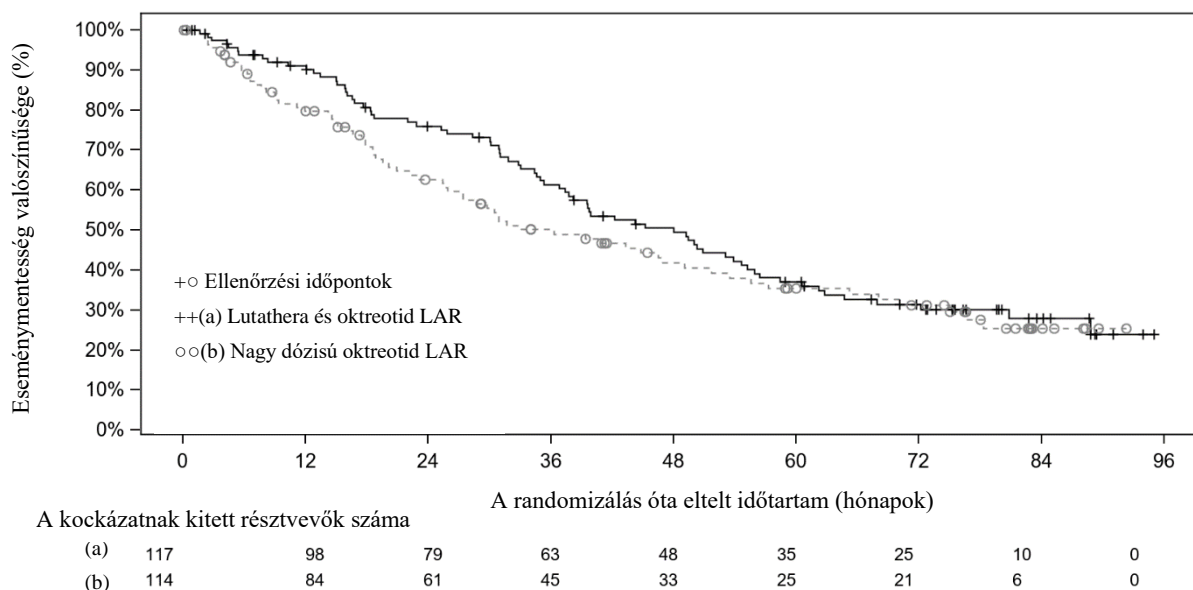


A teljes túlélés időközi elemzésének időpontjában (az adatok lezárásának időpontja: 2015. július 24.) 17 haláleset következett be a Lutathera-karon és 31 haláleset következett be a nagy dózisu oktreotid LAR karon, ami azt jelenti, hogy a kockázati arány 0,459 (99,9915%-os CI: 0,140; 1,506) volt a Lutathera-kar javára. A medián OS-t nem érték el a Lutathera-karon az adatok lezárásának időpontjában, míg a nagy dózisu oktreotid LAR karon 27,4 hónap volt. A teljes túlélés időközi eredményei nem érték el a statisztikai szignifikanciát. Hasonló tendenciát figyeltek meg egy körülbelül egy évvel később elvégzett aktualizálás során (az adatok lezárásának időpontja: 2016. július 30.), amelyben további két randomizált beteget is figyelembe vettek (N=231), ugyanis 28 haláleset következett be a Lutathera-karon és 43 haláleset következett be a nagy dózisu oktreotid LAR karon, ami azt jelenti, hogy a relatív hazard 0,536 volt a Lutathera-kar javára. A medián OS-t továbbra sem érték el a Lutathera-karon az adatok lezárásának időpontjában, míg a nagy dózisu oktreotid LAR karon 27,4 hónap volt.

A teljes túlélés záró elemzésének időpontjában – amelyre az utolsó beteg randomizálása után 5 évvel került sor (N=231, az adatok lezárásának időpontja: 2021. január 18.) – a követés időtartamának mediánja 76 hónap volt mindegyik vizsgálati karon. Hetvenhárom haláleset következett be a Lutathera-karon (62,4%) és 69 haláleset következett be a nagy dózisu oktreotid LAR karon (60,5%), ami azt jelenti, hogy a relatív hazard 0,84 (95%-os CI: 0,60; 1,17; nem rétegezett Log-rank-próba $p=0,3039$, kétoldalú) volt a Lutathera-kar javára. A medián OS klinikailag releváns mértékben, 11,7 hónappal hosszabbodott meg a Lutathera-karra randomizált betegeknél a nagy dózisu oktreotid LAR-ra randomizált betegekhez képest; a medián OS előbbieknél 48,0 hónap (95%-os CI: 37,4; 55,2), utóbbiaknál 36,3 hónap (95%-os CI: 25,9; 51,7) volt. A teljes túlélés végleges eredményei nem érték el a statisztikai szignifikanciát. A nagy dózisu oktreotid LAR karon a betegek 22,8%-a részesült későbbi radioligand-terápiában (beleértve a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotretidot) a randomizálást követő 24 hónapon belül, míg a betegek 36%-a részesült későbbi radioligand-terápiában a teljes túlélésre vonatkozó adatok lezárásának időpontjáig, ami más tényezőkkel egyetemben befolyásolhatta a teljes túlélést a betegek ezen alcsoportjában.

A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéjét a teljes elemzési halmaz (FAS) 2021. január 18-án lezárt adataira vonatkozóan a 4. ábra mutatja be.

4. ábra A progresszív középbel-eredetű carcinoid tumoros betegek OS-adatainak Kaplan-Meier-görbéi – az adatok lezárásának időpontja 2021. január 18. (NETTER-1 III-as fázisú vizsgálat; FAS, N=231)



Nem arányos hazárdok mellett egy kiegészítő szenzitivitási elemzést (korlátozott átlagos túlélési idő) végeztek a teljes túlélés záró elemzésének időpontjában a kezelés hatásának további becslése céljából (8. táblázat). A randomizálás után 60 hónappal az átlagos OS-előny 5,1 hónappal (95%-os CI: -0,5; 10,7) hosszabb volt a Lutathera-karon, mint a nagy dózisú oktreotid LAR karon.

8. táblázat A NETTER-1 III-as fázisú vizsgálatban megfigyelt OS a korlátozott átlagos túlélési idő (RMST) alapján, progresszív középbel-eredetű carcinoid tumoros betegeknél (FAS, N=231)

		Lutathera és oktreotid LAR N=117	Nagy dózisú oktreotid LAR N=114
24 hónap	Halálesetek, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	RMST (95%-os CI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Különbség (95%-os CI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 hónap	Halálesetek, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	RMST (95%-os CI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Különbség (95%-os CI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 hónap	Halálesetek, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	RMST (95%-os CI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Különbség (95%-os CI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 hónap	Halálesetek, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	RMST (95%-os CI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Különbség (95%-os CI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

Az egészségi állapottal összefüggő életminőséget (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) az EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) kérdőív (általános eszköz) és annak neuroendokrintumor-modulja (EORTC QLQ-GI.NET21) segítségével értékelték.

A 84. hétre az eredmények az egészségi állapottal összefüggő teljes, globális életminőség javulását mutatták a Lutathera-kezelési karon, a nagy dózisú oktreotid LAR-t kapó kar betegeihez képest.

ERASMUS

Az I/II-es fázisú Erasmus vizsgálat egy egy központban zajló, egykaros, nyílt vizsgálat volt az aminosavoldattal együtt adott Lutathera (4, egyenként 7400 MBq-es dózis, egy dózis 8 hetente) hatásosságának vizsgálatára szomatostatin-receptor-pozitív tumorban szenvedő betegeknél. A vizsgálatba bevont betegek medián életkora 59 év volt. A betegek többsége holland volt (811), a többiek (403) pedig különböző európai, illetve nem európai lakosok voltak. A fő elemzést a 811, különböző szomatostatin-receptor-pozitív neuroendokrin tumorban (NET) szenvedő holland beteg adatainak felhasználásával végezték el. Az ORR (a RECIST kritériumok alapján megállapított teljes válasz (complete response, CR) és részleges válasz (partial response, PR) összessége), valamint a válasz időtartama (duration of response, DoR) a teljes elemzési halmazt képező gastroenteropancreaticus (GEP) és bronchialis NET tumorban szenvedő holland populációra vonatkozóan (360 beteg) szerepel a 9. táblázatban a tumortípus szerinti felosztással együtt.

9. táblázat A legjobb válasz, az ORR és a DoR az I/II-es fázisú Erasmus-vizsgálat holland, GEP és bronchialis NET-ben szenvedő betegeinél – (teljes elemzési halmaz, FAS, N=360)

Tumor típusa	N	CR		PR		SD		ORR			DoR (hónapok)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%-os CI	Medián	95%-os CI	
Összes NET*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16,3	12,2	17,8
Bronchialis	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23,9	1,7	30,0
Pancreaticus	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16,3	12,1	21,8
Előbéli**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22,3	0,0	38,0
Középbéli	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15,3	10,5	17,7
Utóbéli	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17,8	6,2	29,9

CR = Teljes válasz; PR = Részleges válasz; SD = Stabil betegség; ORR = Objektív válaszarány (CR+PR); DoR= A válasz időtartama

* Előbél-, középbél- és utóbél-eredetű is; **Előbél-eredetű NET, kivéve bronchialis és pancreaticus

A PFS és az OS teljes medián értéke a teljes elemzési halmazt képző GEP és bronchialis NET-ben szenvedő holland populációban, valamint a tumortípus szerinti felosztás a 10. táblázatban látható.

10. táblázat Az I/II-es fázisú Erasmus vizsgálatban a GEP és bronchialis NET-ben szenvedő holland betegeknél megfigyelt progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) – (teljes elemzési halmaz, FAS, N=360)

	N	PFS Idő (hónap)			OS Idő (hónap)		
		Medián	95%-os CI		Medián	95%-os CI	
Összes NET*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchialis	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Pancreaticus	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Előbéli**	12	43,9	10,9	ND	NR	21,3	ND
Középbéli	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Utóbéli	13	29,4	18,9	35,0	NR	ND	ND

PFS = Progressziómentes túlélés; OS = Teljes túlélés; ND = nem észlelték, NR = nem teljesült

* Előbél-, középbél és utóbél; **Előbél-eredetű NET, kivéve bronchialis és pancreaticus

Az Erasmus I/II-es fázisú vizsgálatban 188 beteg (52%) kapott, 172 beteg (48%) pedig nem kapott egyidejű oktreotid LAR-kezelést a Lutathera-kezelés alatt. Nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget a progressziómentes túlélésben az egyidejű oktreotid LAR-kezelésben nem részesülő betegek alcsoportja (25,4 hónap [95%-os CI: 22,8; 30,6]), valamint az egyidejű oktreotid LAR-kezelésben részesülők alcsoportja (30,9 hónap [95%-os CI: 25,6; 34,8]) között (p = 0,747).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Lutathera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a GEP-NET indikációkban (kivéve neuroblastoma, neuroganglioblastoma és pheochromocytoma esetén) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Ezt a gyógyszert intravénásan alkalmazzák, így azonnal és biológiailag teljes mértékben hasznosul.

Eloszlás

A nem radioaktív vegyület (lutécium(¹⁷⁵Lu)-oxodotreotid) plazmafehérjéhez való kötődése mértékének megállapítására egy humán plazmával végzett vizsgálat azt mutatta, hogy a vegyület körülbelül 50%-a kötődik plazmafehérjékhez.

A lutécium-177 transzkelációját lutécium(¹⁷⁵Lu)-oxodotreotidból szérumproteinekbe nem figyelték meg.

Halmozás a szervekben

A lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid gyorsan eloszlik a szervekben, a beadást követő 4 órán belül megtalálható a vesékben, a tumoros elváltozásokban, a májban és a lépben, és bizonyos betegeknél a hypophysisben és a pajzsmirigyben is. Az egyidejűleg alkalmazott aminosavoldat csökkenti a vese felvételét, ami elősegíti a radioaktivitás kiürülését (lásd 4.4 pont). Biodisztribúciós vizsgálatok kimutatták, hogy a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid gyorsan kiürül a vérből.

Biotranszformáció

A NETTER-1 III-as fázisú vizsgálat dozimetriai, farmakokinetikai és EKG-alvizsgálata keretében 20 betegtől vett vizeletminta elemzése alapján kimutatták, hogy a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid alig metabolizálódik, és főként eredeti formájában választódik ki a vizelettel.

Az infúzió beadását követő 48 órában gyűjtött vizeletmintákon végzett nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás (high performance liquid chromatography, HPLC) elemzéssel megállapították, hogy a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid változatlan, közel 100%-ban van jelen a legtöbb analitikai mintában (a legalacsonyabb érték meghaladta a 92%-ot), ami arra utal, hogy a vegyület főként a vizelettel választódik ki, változatlan formában.

Az eredmények alátámasztják azt az I/II-es fázisú Erasmus vizsgálatban az 1,85 MBq lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid beadása után 1 órával gyűjtött vizeletminták HPLC-elemzése alapján kapott korábbi megállapítást, hogy a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid nagyrészt (91%-ban) változatlan formában választódik ki.

Ezeket az adatokat alátámasztja a humán hepatocyták *in vitro* metabolizmusának vizsgálata is, ahol nem volt megfigyelhető a lutécium(¹⁷⁵Lu)-oxodotreotid metabolizációja.

Elimináció

Az Erasmus I/II-es fázisú és a NETTER-1 III-as fázisú vizsgálatok adatai alapján a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid elsősorban a vesén keresztül választódik ki: a gyógyszer mintegy 60%-a 24 órán belül, és körülbelül 65%-a pedig a beadást követő 48 órán belül távozik a vizelettel.

Idősek

Idős betegeknél (≥ 75 év) a farmakokinetikai profilt nem határozták meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A gyógyszerinterakciók potenciál *in vitro* értékelése

Metabolikus és transzporteralapú interakció

Mivel a Lutathera nem gátolja, illetve jelentős mértékben nem indukálja a CYP450 enzimeket, továbbá a preklinikai vizsgálatokban nem lép specifikus interakcióba a P-glikoproteinnel (effluxtranszporterrel), illetve az OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3- és a BCRP-transzporterekkel, ez alapján kicsi annak a valószínűsége, hogy a Lutathera jelentős, anyagcsere vagy transzporter mediálta kölcsönhatásokat okozna.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon végzett toxikológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy akár 4550 MBq/kg aktivitású, egyszeri intravénás injekció is jól tolerálható, halálestet nem fordult elő. A normál vegyület (nem radioaktív lutécium(¹⁷⁵Lu)-oxodotreotid) egyszeri intravénás injekciója patkányoknál és kutyáknál 20 000 mikrogramm/ttkg-ig (patkány) és 3200 mikrogramm/ttkg-ig (kutya) terjedő dózisa jól tolerálható volt mindkét állatfajnál, és halálestet nem fordult elő. Négy egymást követő alkalmazás esetén, 2 hetente 1250 mikrogramm/ttkg nem sugárzó vegyületet adva patkányoknak, és 80 mikrogramm/ttkg-os adagot kutyáknak, toxicitás nem volt megfigyelhető. Ez a gyógyszer nem rendszeres vagy folyamatos alkalmazásra való.

Mutagenitási vizsgálatokat, illetve hosszú távú karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek. A stabil izotópot tartalmazó lutécium(¹⁷⁵Lu)-oxodotreotid hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálataiból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Ecetsav
Nátrium-acetát
Gentizinsav
Aszkorbinsav
Pentetinsav
Nátrium-klorid
Nátrium-hidroxid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 12. pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kalibrálás dátumától és időpontjától számított 72 órán belül.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az ionizáló sugárzástól való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó (ólomárnyékolás).

A radioaktív gyógyszerek tárolását a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti jogszabályoknak megfelelően kell végezni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó, színtelen, I-es típusú injekciós üveg brómbutil gumidugóval és alumíniumkupakkal lezárva. Az injekciós üveg 20,5–25,0 ml tartományon belüli mennyiségű oldatot tartalmaz, amelynek aktivitása az infúzió beadásának időpontjában 7400 MBq.

Az injekciós üveg ólomköpennyel rendelkezik a sugárvédelmi árnyékolás érdekében.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Általános figyelmeztetés

A radioaktív gyógyszereket kizárólag arra felhatalmazott személyek vehetik át, alkalmazhatják és adhatják be, erre a célra kijelölt klinikai körülmények között. Az anyagok kézhezvétele, tárolása, felhasználása, szállítása és ártalmatlanítása az illetékes hivatalos szerv által kiadott szabályok szerint és/vagy a megfelelő engedélyek birtokában kell, hogy történjen.

A radioaktív gyógyszereket a sugárbiztonsági és a gyógyszerészeti minőségi követelményeknek megfelelően kell elkészíteni. Megfelelő aszeptikus óvintézkedéseket kell tenni.

A gyógyszer alkalmazás előtti előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 12. pontban.

Ha az injekciós üveg vagy az ólomtartály az előkészítés során bármikor megsérül, akkor a készítmény nem használható fel.

Az alkalmazási folyamat alatt ügyelni kell arra, hogy a gyógyszer szennyeződésének és a kezelőket érő sugárzásnak a kockázata minimális legyen. A megfelelő sugárvédelem kötelező.

A gyógyszer kezelésekor vízhatlan kesztyűt kell viselni és megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni.

A radioaktív gyógyszerek alkalmazása más személyek számára külső sugárzásból eredő, illetve vizelet, hányadék stb. kifröccsenéséből származó kontamináció révén kockázattal jár. Ennek megfelelően, a nemzeti szabályozással összhangban lévő sugárvédelmi óvintézkedések betartása kötelező.

A készítmény valószínűleg viszonylag nagy sugárexpozícióval jár a legtöbb beteg számára. A 7400 MBq beadása jelentős környezeti veszélyforrást jelent.

Ez, a beadott aktivitástól függően aggályos lehet a kezelésben részesülő személlyel egy háztartásban élők vagy más emberek számára, ezért be kell tartani a sugárvédelmi előírásokat (lásd 4.4 pont). A szennyeződés elkerülése érdekében a beteg által eliminált radioaktivitásra vonatkozóan meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket a nemzeti szabályozással összhangban.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1226/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 26.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

11. VÁRHATÓ SUGÁRTERHELÉS

A Lutathera-kezelésre vonatkozó alábbi következtetéseket klinikai vizsgálatok keretében végzett sugárdozimetriai vizsgálatok alapján vonták le:

- A kritikus szerv a csontvelő. A Lutathera javasolt 29 600 MBq (7400 MBq 4-szeri alkalmazása) kumulatív dózisa mellett azonban sem az I/II-es fázisú Erasmus-, sem a III-as fázisú NETTER-1-vizsgálatban nem figyeltek meg a hematológiai toxicitás megjelenése és a teljes beadott radioaktivitás vagy a csontvelő által elnyelt dózis közötti korrelációt.
- A vese nem minősül kritikus szervnek, ha a megfelelő aminosavoldatot egyidejűleg infundálják (lásd 4.2 pont).

A III-as fázisú NETTER-1 dozimetriás alvizsgálatában és az I/II-es fázisú Erasmus vizsgálatban végzett dozimetriás elemzések eredményei összességében összhangban vannak, és arra utalnak, hogy a Lutathera adagolási rendje (7400 MBq 4-szeri beadása) biztonságos.

11. táblázat Becsült elnyelt dózisok a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid beadásakor, a III-as fázisú NETTER-1-vizsgálatban (Olinda output)

Szerv	A szerv által elnyelt dózis aktivitási egységenként (mGy/MBq) (n=20)	
	Átlag	SD
Mellékvese	0,037	0,016
Agy	0,027	0,016
Emlő	0,027	0,015
Epehólyagfal	0,042	0,019
A vastagbél alsó szakaszának fala	0,029	0,016
Vékonybél	0,031	0,015
Gyomorfal	0,032	0,015
A vastagbél felső szakaszának fala	0,032	0,015
Szívfal	0,032	0,015
Vese	0,654	0,295
Máj*	0,299	0,226
Tüdő	0,031	0,015
Izom	0,029	0,015
Petefészek***	0,031	0,013
Hasnyálmirigy	0,038	0,016
Vörös csontvelő	0,035	0,029
Osteogen sejtek	0,151	0,268
Bőr	0,027	0,015
Lép	0,846	0,804
Here**	0,026	0,018
Csecsemőmirigy	0,028	0,015
Pajzsmirigy	0,027	0,016
Húgyhólyagfal	0,437	0,176
Méh***	0,032	0,013
Teljes test	0,052	0,027

* n=18 (kettő beteget kizártak, ugyanis a máj által elnyelt dózist torzította a májattétek általi felvétel)

** n=11 (csak férfi betegek)

*** n=9 (csak nőbetegek)

Az egyes, nem célszerveket ért sugárdózist jelentősen befolyásolhatják a betegség patofiziológiája okozta elváltozások. Ezt az alábbi információk felhasználásakor figyelembe kell venni.

12. RADIOAKTÍV GYÓGYSZEREK ELKÉSZÍTÉSÉRE VONATKOZÓ ÚTMUTATÁSOK

Az előkészítésre vonatkozó utasítások

- A Lutathera oldat beadásakor alkalmazzon aseptikus eljárást és sugárzás elleni védelmet. Az injekciós üveget fogóval fogja meg, hogy minél kisebbre csökkentse a sugáréxpozíciót.
- Beadás előtt sugárvédelmi árnyékolás melletti szemrevételezéssel ellenőrizze a készítményt, nem tartalmaz-e szemcséket és nincs-e elszíneződve. Szemcsék és/vagy elszíneződés jelenléte esetén dobja ki az injekciós üveget.
- Ellenőrizze, nem sérült-e meg a csomag, és kalibrált radioaktivitásmérő rendszerrel határozza meg, jelen van-e bármilyen radioaktív szennyeződés. Ne használja fel a készítményt, ha az injekciós üveg vagy az ólomtartály megsérült.
- A Lutathera oldatot ne fecskendezze be közvetlenül semmilyen más intravénás oldatba.
- A Lutathera minden egyes beadása előtt és után ellenőrizze a beteg számára beadandó Lutathera radioaktivitását egy kalibrált radioaktivitásmérő rendszer segítségével annak igazolásához, hogy a beadott aktivitásmennyiség megfelel a tervezett beadandó mennyiségnek.
- Ne adja be a Lutathera-t intravénás bólus formájában.
- Röviddel az infúzió megkezdése után monitorozza a beteg által kibocsátott radioaktivitást kalibrált radioaktivitásmérő rendszer segítségével annak igazolásához, hogy beadásra került-e a dózis. Az infúzió beadása alatt a beteg által kibocsátott radioaktivitásnak egyenletesen nőnie, míg a Lutathera injekciós üvegnél mért radioaktivitásnak csökkennie kell.
- Az infúzió során a beteg életfunkcióinak gondos monitorozása ajánlott.

Intravénás alkalmazás

Utasítások gravitációs módszerrel (szorítóval vagy infúziós pumpa segítségével) történő beadáshoz

1. Helyezzen 2,5 cm-es, 20 G-s (rövid) tűt a Lutathera injekciós üvegébe és csatlakoztassa katéterrel 500 ml steril, 0,9%-os nátrium-klorid-oldathoz (amely a Lutathera oldat vivőanyagaként szolgál az infúzió beadása során). Figyeljen oda, hogy a rövid tű ne érjen hozzá az injekciós üvegben található Lutathera oldathoz, és ne csatlakoztassa ezt a rövid tűt közvetlenül a beteghez. Ne engedje, hogy a nátrium-klorid-oldat beáramolhasson a Lutathera injekciós üvegébe a Lutathera infúzió megindítása előtt, továbbá ne fecskendezze a Lutathera oldatot közvetlenül a nátrium-klorid-oldatba.
2. Helyezzen egy második, 9 cm-es, 18 G-s (hosszú) tűt a Lutathera injekciós üvegébe úgy, hogy ez a hosszú tű az infúzió beadásának teljes időtartama alatt leérjen a Lutathera injekciós üvegének aljára és biztonságosan rögzítve legyen. Csatlakoztassa a hosszú tűt a beteghez 0,9%-os, steril nátrium-klorid-oldattal előretöltött intravénás katéterrel – ezt használják arra, hogy a Lutathera infúziót beadják a betegnek.
3. Szorító vagy infúziós pumpa használatával szabályozza a nátrium-klorid-oldat beáramlását a rövid tűn keresztül a Lutathera injekciós üvegébe. A rövid tűn keresztül az injekciós üvegbe jutó nátrium-klorid oldat-viszi magával a Lutathera oldatot az injekciós üvegből a beteg szervezetébe, a hosszú tűhöz csatlakoztatott intravénás katéteren keresztül, 30 ± 10 perc teljes időtartam alatt, legfeljebb 400 ml/h beadási sebesség esetén. Az infúziót lassabban, <100 ml/h sebességgel kell megkezdeni az első 5-10 percben, és a továbbiakban a beteg vénája állapotának függvényében kell növelni. Az infúzió teljes időtartama alatt állandó nyomást kell fenntartani az injekciós üvegben.
4. Az infúzió során áttetsző, árnyékolt tartály használata esetén ismételt közvetlen vizuális ellenőrzéssel meg kell győződni arról, hogy az oldat szintje állandó marad a Lutathera injekciós üvegében, vagy ólom szállítótartály használata esetén egy fogó segítségével ki kell emelni az injekciós üveget, és úgy kell ellenőrizni az oldat szintjét.
5. Az infúzió során végig monitorozza a Lutathera áramlását az injekciós üvegből a betegbe.
6. Válassza le az injekciós üveget a hosszú tűs szerelétről és tegyen szorítót a nátrium-klorid oldatos szerelékre, ha a radioaktivitás mértéke legalább öt perce stabil.
7. Az infúzió beadása után végezzen intravénás átmosást 25 ml steril, 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal a beteg intravénás katéterén keresztül.

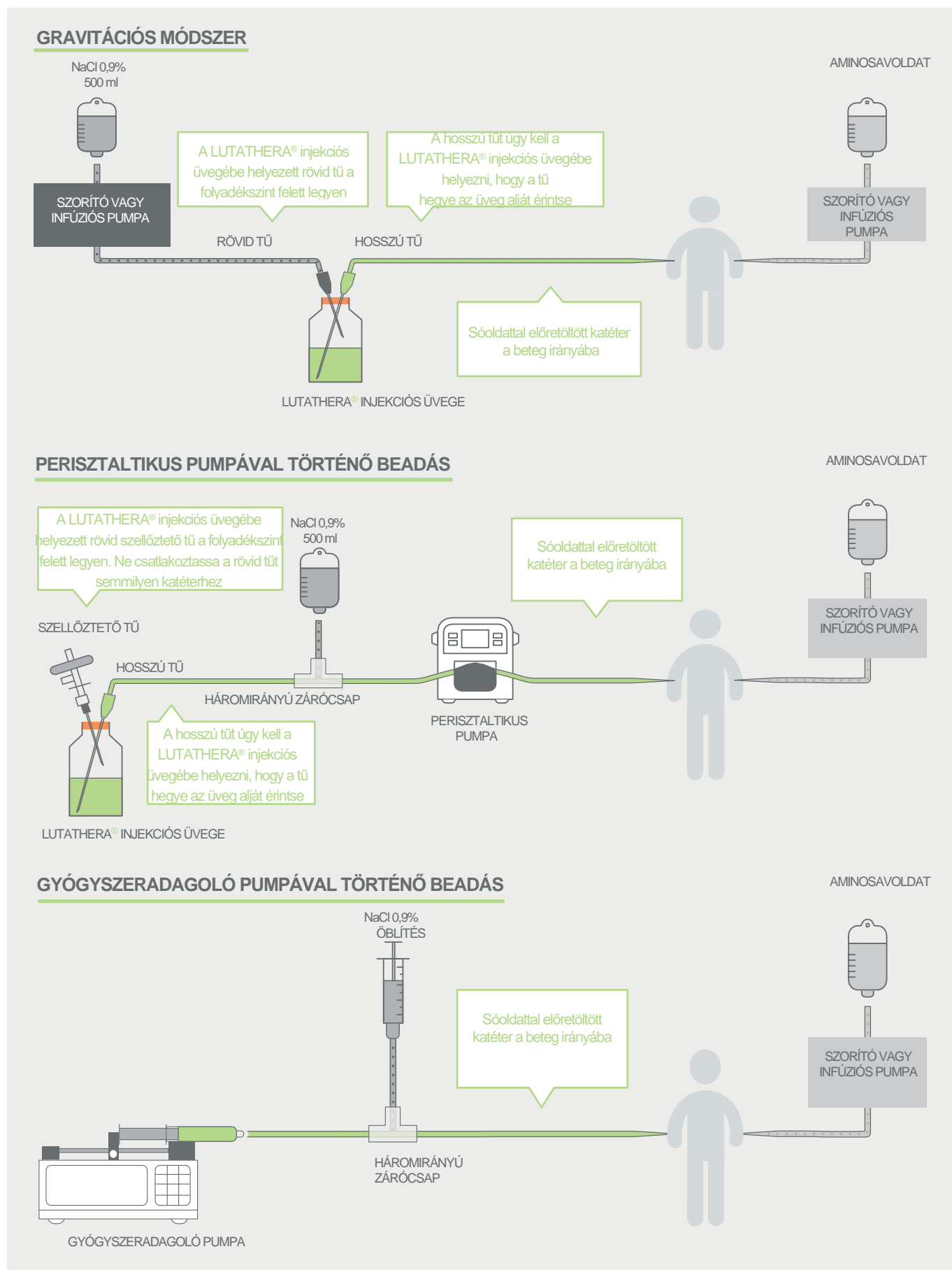
Utasítások perisztaltikus pumpával történő beadáshoz

1. Helyezzen szűrővel ellátott 2,5 cm-es, 20 G-s tűt (rövid szellőztető tűt) a Lutathera injekciós üvegébe. Figyeljen oda, hogy a rövid tű ne érjen hozzá az injekciós üvegben található Lutathera oldathoz, és ne csatlakoztassa a rövid tűt közvetlenül a beteghez vagy a perisztaltikus pumpához.
2. Helyezzen egy második, 9 cm-es, 18 G-s (hosszú) tűt a Lutathera injekciós üvegébe úgy, hogy a hosszú tű az infúzió beadásának teljes időtartama alatt leérjen a Lutathera injekciós üvegének aljára és biztonságosan rögzítve legyen. Megfelelő csőszerelék használatával csatlakoztassa a hosszú tűt és 0,9%-os nátrium-klorid-oldatot háromirányú zárócsappal ellátott szelephez.
3. Csatlakoztassa a háromirányú zárócsap kimenetét a perisztaltikus pumpa belépő oldalán található csőszerelékhez a pumpa gyártójának utasításai szerint.
4. Légtelenítse a szerelékét: nyissa fel a háromirányú zárócsapot, majd pumpálja a Lutathera oldatot a szereléken keresztül, amíg el nem éri a szelep kimenetét.
5. Légtelenítse az intravénás katétert, amelyet majd a beteghez fog csatlakoztatni: ehhez nyissa a háromirányú zárócsapot a 0,9%-os nátrium-klorid-oldat irányába, majd pumpálja a 0,9%-os nátrium-klorid-oldatot mindaddig, amíg ki nem lép a katéter csőszerelékének végén.
6. Csatlakoztassa a légtelenített intravénás katétert a beteghez, majd állítsa be a háromirányú zárócsapot úgy, hogy a Lutathera oldat legyen a perisztaltikus pumpához állítva.
7. Adja be a kívánt mennyiségű radioaktivitás bejuttatásához szükséges térfogatú Lutathera oldatot 30 ± 10 perc leforgása alatt.
8. A Lutathera-val beadni kívánt radioaktivitás bejuttatását követően állítsa le a perisztaltikus pumpát, majd módosítsa a háromirányú zárócsap helyzetét úgy, hogy a perisztaltikus pumpa a 0,9%-os nátrium-klorid-oldatra legyen állítva. Indítsa újra a perisztaltikus pumpát és végezzen intravénás átmosást 25 ml steril, 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal a beteg intravénás katéterén keresztül.

Utasítások gyógyszeradagoló pumpával történő beadáshoz

1. Vegyen ki a kívánt radioaktivitás beadásához megfelelő térfogatú Lutathera oldatot. Ehhez fecskendővédővel és eldobható, steril, 9 cm-es, 18G-s tűvel (hosszú tűvel) ellátott eldobható fecskendőt használjon. Az oldat kivételének elősegítéséhez szűrővel ellátott, 2,5 cm-es, 20G-s tű (rövid szellőztető tű) is használható a túlnyomásos injekciós üveg ellenállásának csökkentésére. Figyeljen oda, hogy a rövid tű ne érjen hozzá az injekciós üvegben található Lutathera oldathoz.
2. Illessze a fecskendőt az árnyékolt pumpához és helyezzen háromirányú zárócsapot a fecskendő és egy 0,9%-os steril nátrium-klorid-oldattal előretöltött intravénás katéter közé (a katétert használják arra, hogy a Lutathera infúziót beadják a betegnek).
3. Adja be a kívánt mennyiségű radioaktivitás bejuttatásához szükséges térfogatú Lutathera oldatot 30 ± 10 perc leforgása alatt.
4. A Lutathera-val beadni kívánt radioaktivitás bejuttatását követően állítsa le a gyógyszeradagoló pumpát, majd módosítsa a háromirányú zárócsap helyzetét úgy, hogy átmossa a fecskendőt 25 ml 0,9%-os steril nátrium-klorid-oldattal. Indítsa újra a gyógyszeradagoló pumpát.
5. A fecskendő átmosása után végezzen intravénás átmosást 25 ml steril, 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal a beteg intravénás katéterén keresztül.

5. ábra Az alkalmazás módjainak áttekintése



A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Lutathera egyes tagállamokban történő forgalmazásának elindítása előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának (MAH) egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmát és formáját, beleértve a kommunikációs médiumokat, a forgalmazási módokat és a program egyéb vonatkozásait is.

Az oktatási program célja, hogy növelje a betegek sugárterhelés kockázatával kapcsolatos tudatosságát, melyet a foglalkozási sugárterhelés és a gondatlanul végzett peptidreceptoros radionuklid-kezelés okoz, valamint, hogy tájékoztatást nyújtson saját maguk és az őket körülvevő emberek felesleges expozíciójának korlátozása érdekében szükséges óvintézkedésekről.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának gondoskodnia kell arról, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Lutathera forgalomba hozatalát végezték, minden olyan betegnek/gondozónak, aki várhatóan a beadandó Lutatherával kapcsolatba kerül, rendelkezésére álljon egy olyan betegtájékoztató anyag, amely a következőket tartalmazza:

- Betegtájékoztató
- Betegeknek szóló útmutató

A betegeknek szóló útmutatónak a következő kulcsfontosságú részeket kell tartalmaznia:

- A kezelés és az alkalmazási eljárás rövid ismertetése
- Információk azokról az óvintézkedésekről, amelyeket a betegnek az alkalmazási eljárás előtt, alatt és után a kórházban és otthon kell tennie, annak érdekében, hogy korlátozza saját maga és környezete felesleges sugárterhelést.
- Információ arról, hogy a peptidreceptoros radionuklid-kezelés súlyos mellékhatásokat okozhat a kezelés alatt vagy azt követően, illetve hogy bármilyen mellékhatást jelenteni kell az orvosnak.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÓLOM ÁRNYÉKOLÓTARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lutathera 370 MBq/ml oldatos infúzió
lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldat a kalibrálás időpontjában 370 MBq aktivitású lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotidot tartalmaz milliliterenként.
Aktivitáskoncentráció a kalibrálás időpontjában: 370 MBq/ml - {ÉÉÉÉ/HH/NN óó:pp UTC}

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-acetát, gentizinsav, aszkorbinsav, pentetinsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz. További információért kérjük, olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

Injekciós üveg száma: {X}

Térfogat: {Y} ml

Aktivitás az infúzió beadásakor: {Z} MBq - {ÉÉÉÉ/HH/NN óó:pp UTC}

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Egy adagot tartalmazó injekciós üveg.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH/NN óó:pp UTC}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
Az ionizáló sugárzástól való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó (ólomárnyékolás).

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1226/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem releváns.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem releváns.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lutathera 370 MBq /ml oldatos infúzió
lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Egy adagot tartalmazó injekciós üveg.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP: {ÉÉÉÉ/HH/NN óó:pp UTC}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Injekciós üveg száma: {X}
Térfogat: {Y} ml
Aktivitáskoncentráció a kalibrálás időpontjában: 370 MBq/ml - {ÉÉÉÉ/HH/NN óó:pp UTC}
Aktivitás az infúzió beadásakor: {Z} MBq - {ÉÉÉÉ/HH/NN óó:pp UTC}

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK



Gyártó

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

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lutathera 370 MBq/ml oldatos infúzió

lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon az eljárást felügyelő kezelőorvosához vagy más egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lutathera és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lutathera alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Lutathera-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lutathera-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lutathera és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lutathera?

A Lutathera lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotidot tartalmaz. Ez a gyógyszer kizárólag kezelési célból alkalmazható radioaktív gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lutathera?

A Lutathera bizonyos, a testből műtéttel teljesen el nem távolítható, szétterjedt (áttétes) vagy az aktuális kezelésre már nem reagáló daganatok (gasztroentero-pankreatikus neuroendokrin tumorok) kezelésére szolgál felnőtteknél.

Hogyan hat a Lutathera?

A gyógyszer csak akkor hatásos, ha a daganatsejtek felszínén szomatosztatin-receptorok találhatók. A Lutathera kötődik ezekhez a receptorokhoz, és közvetlenül a daganatsejtekbe bocsátja ki a radioaktivitást, ami miatt azok elhalnak.

A Lutathera alkalmazása radioaktív sugárzással jár. Az Ön kezelőorvosa és a nukleáris medicina szakorvos úgy ítélte meg, hogy Önnél a radioaktív gyógyszerrel végzett eljárásból származó klinikai előny meghaladja a sugárzásból adódó kockázatot.

2. Tudnivalók a Lutathera alkalmazása előtt

A Lutathera-t tilos alkalmazni

- ha allergiás az lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön terhes, úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha fennáll a terhesség lehetősége (de az nem igazolt).
- ha súlyos vesekárosodásban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lutathera alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, mivel a kezelés az alábbiakat okozhatja:

- másodlagos vérképzőszervi daganat (mielodiszpláziás szindróma vagy akut leukémia) amely ritka esetekben a Lutathera-kezelés befejezése után több évvel is kialakulhat.

Ha a felsoroltak bármelyike fennáll Önnél a Lutathera-kezelés előtt vagy alatt, szóljon kezelőorvosának vagy más egészségügyi szakembernek:

- ha jelenleg fennáll vagy korábban fennállt Önnél gyengeség, fáradtság, légszomj, összpontosítási nehézség, fertőzések, láz, a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy vérömleny, vagy nehezen elálló vérzés (ezek a csontvelő csökkent működésének jelei és tünetei).
- ha bármilyen egyéb típusú rákbetegség állt fenn Önnél az elmúlt 5 évben, csontáttétje volt, korábban már kapott rákellenes kezelést (kemoterápiát) vagy sugárkezelést.
- ha jelenleg fennáll vagy korábban fennállt Önnél láb- és bokaduzzanat, túl sok vagy nem elegendő vizelet, viszketés vagy légzési nehézség (ezek krónikus vesebetegség jelei és tünetei).
- ha jelenleg fennáll vagy korábban fennállt Önnél viszkető, besárgult bőr vagy a szem fehérréteg besárgulása; hányinger vagy hányás; fáradtság; étvágytalanság; fájdalom a has felső részén, a jobb oldalon; sötét vagy barna színű vizelet; illetve ha a szokásosnál könnyebben alakul ki Önnél vérzés vagy véraláfutás (ezek májbetegség jelei és tünetei).
- ha légszomj, gyengeség, zsibbadás, mellkasi fájdalom, szívdobogásérzés vagy rendellenes szívritmus áll fenn Önnél (ezek a vér magas káliumszintje, orvosi nevén hiperkalémia jelei és tünetei).
- ha légszomj, nehézlégzés fekvő helyzetben, illetve a láb vagy a lábfej duzzanata áll fenn Önnél (ezek a szívelégtelenség jelei és tünetei).
- ha nem megfelelően fejlődött a veséje vagy a húgyútjai.
- ha vizelettartási problémája van.

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy más egészségügyi szakembernek, ha a következők bármelyikét tapasztalja a Lutathera-kezelés megkezdése után:

- az arc vagy a torok duzzanata és/vagy nehézlégzés (ezek angioödéma jelei és tünetei).
- kipirulás, hasmenés, nehézlégzés ziháló légzéssel vagy köhögéssel, szédülés, ájuláshoz közeli érzés (neuroendokrin hormonális krízis jelei és tünetei), amelyek a Lutathera beadása utáni első 24 órán belül jelenhetnek meg.
- ha fáradtságot, étvágytalanságot, a szívverés megváltozását érzékeli, nehezen tud tisztán gondolkodni (metabolikus acidózis jelei és tünetei).
- ha izomgörcsöt, izomgyengeséget, zavartságot vagy légszomjat tapasztal (tumorlízis-szindróma jelei és tünetei). A Lutathera-kezelés (lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid-kezelés) tumorlízis-szindrómát okozhat a tumorsejtek gyors lebomlása miatt. Emiatt kóros vérvizsgálati laboreredmények, szabálytalan szívverés, veseelégtelenség vagy görcsrohamok léphetnek fel a kezelés megkezdése után egy héten belül. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztet majd Önnél a szindróma nyomkövetése érdekében.

Önnél nem fogják alkalmazni ezt a gyógyszert, kizárólag abban az esetben, ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy a kezelésből származó klinikai előny meghaladja a lehetséges kockázatokat:

- ha a csontvelő több mint 25%-át érintő külső besugárzásban részesült bármikor.
- ha súlyos szívbetegségben szenved.
- ha súlyos eltérések vannak a vérsejtszámában.
- ha súlyos májkárosodásban szenved.
- ha úgy tűnik, hogy a daganat nem tartalmaz elegendő szomatosztatin-receptort.

A Lutathera beadása előtt

- igyon sok vizet, hogy az infúzió beadása utáni órákban a lehető legtöbbször tudjon vizelni.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Beszéljen kezelőorvosával vagy nukleáris medicina szakorvosával, ha Ön 18 évesnél fiatalabb.

Egyéb gyógyszerek és a Lutathera

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy nukleáris medicina szakorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket, mivel ezek befolyásolhatják a kezelést. Ez kifejezetten vonatkozik a szomatostatin-analógokra vagy a glükokortikoidokra (más néven kortikoszteroidokra). Ha Ön szomatostatin-analógokat szed, akkor lehetséges, hogy megkérik, hogy egy rövid időre függessze fel és/vagy módosítsa a kezelést.

Ha nem biztos benne, hogy alkalmazza-e a fent említett gyógyszerek valamelyikét, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy nukleáris medicina szakorvosával.

A Lutathera ellenjavallt a terhesség alatt, az ionizáló sugárzás ugyanis veszélyes a magzatra. A gyógyszerrel való kezelés ideje alatt a szoptatás kerüendő. Ha a Lutathera-kezelésre szükség van a szoptatás alatt, akkor a szoptatást be kell fejezni.

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát és/vagy nukleáris medicina szakorvosát a Lutathera beadása előtt, ha fennáll a lehetősége annak, hogy Ön terhes lehet, ha kimaradt a menstruációja, vagy ha szoptat.

Kétség esetén fontos, hogy beszéljen az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvosával vagy más egészségügyi szakemberrel.

A nőbetegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Lutathera-kezelés során, valamint a kezelés befejezése után 7 hónapig.

A férfi betegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés során, valamint a kezelés befejezése után 4 hónapig.

Amennyiben Ön nő és teherbe tudna esni, kezelőorvosa vagy más egészségügyi szakember szükség esetén megvizsgálja, hogy terhes-e, valamint terhességi tesztet végez a Lutathera-kezelés megindítása előtt.

Ha teherbe esik (vagy úgy gondolja, hogy teherbe esett) a Lutathera-kezelés megkezdése után, azonnal értesítse kezelőorvosát és/vagy nukleáris medicina szakorvosát!

A gyógyszerből származó sugárzás károsíthatja a termékenységet. Javasolt a genetikai tanácsadás, ha a kezelés után gyermeket szeretne. A kezelés előtt felajánlhatják önnek a sperma- vagy a petesejt lefagyasztásának lehetőségét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Lutathera befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban gépjárművezetés és gépek kezelése előtt figyelembe kell vennie általános állapotát, és a kezelés esetleges mellékhatásait.

A Lutathera nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer legfeljebb 81,1 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 4% -ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Lutathera-t?

A radioaktív gyógyszerek felhasználására, kezelésére és ártalmatlanítására szigorú jogszabályok vonatkoznak. A Lutathera kizárólag különlegesen ellenőrzött területen belül kerül alkalmazásra. Ezt a gyógyszert csak olyan személyek kezelik és adják majd be Önnek, akik a biztonságos használatára vonatkozó képzésben részt vettek és erre jogosultak. Ezek a személyek különös gondossággal biztosítják a gyógyszer biztonságos alkalmazását, és tevékenységükről tájékoztatni fogják Önt.

Mennyi Lutathera-t kell beadni?

A készítmény ajánlott adagja egyszeri infúzióban beadott 7400 MBq (megabecquerel, a radioaktivitás mértékegysége), amelyet körülbelül 8 hetes időközönként adnak be összesen 4 alkalommal.

A Lutathera alkalmazása és az eljárás menete

A Lutathera-t közvetlenül a vénájába adják.

Mivel a gyógyszer radioaktív sugárzást bocsát ki, ezért a beadás alatt elkülönítik Önt a többi olyan betegtől, akik nem részesülnek ilyen kezelésben. Kezelőorvosa vagy más egészségügyi szakember tájékoztatja majd Önt, hogy mikor hagyhatja el a kórház ellenőrzött területét.

A Lutathera mellé egy aminosav-infúziót is kap majd, a veséi védelme érdekében. Emiatt hányinger és hányás léphet fel, ezért e tünetek enyhítésére a kezelés megkezdése előtt még egy hányáscsillapító injekciót is fog kapni.

A beadási eljárás időtartama

Nukleáris medicina szakorvosa vagy más egészségügyi szakember tájékoztatni fogja Önt az eljárás szokásos időtartamáról.

A Lutathera infúziója 30 ± 10 percig tart, de a teljes beadási eljárás körülbelül 5 órát vesz majd igénybe. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az állapotát a beadás közben.

A kezelés monitorozása

A Lutathera-kezelés befolyásolhatja a vérésejteket, a máj és a vese működését (lásd 4. pont). Emiatt kezelőorvosa rendszeres időközönként vérvizsgálatokat végeztet majd annak érdekében, hogy megállapítsa, adható-e Önnek ez a kezelés, illetve, hogy a kezelés során a lehető legkorábban észlelje az esetleges mellékhatásokat. Szükség esetén a szíve elektromos aktivitását is megvizsgálják, mielőtt hazaengednék a kórházból (az elektrokardiogramnak, más néven EKG-nak hívott vizsgálattal). A vizsgálatok eredménye alapján lehetséges, hogy kezelőorvosa szükség esetén késlelteti, módosítja vagy leállítja a kezelést.

A Lutathera alkalmazása után

Megkéri majd, hogy igyon elegendő vizet (például óránként 1 pohár vizet), ami lehetővé teszi, hogy a lehető leggyakrabban ürítsen vizeletet az infúzió beadásának napján és az azt követő napon, valamint igyekezzen, hogy legyen minden nap széklete, hogy a gyógyszer minél hamarabb kiürüljön a szervezetéből.

A másokat érő radioaktív sugárzás minimálisra csökkentése érdekében, a gyógyszer radioaktivitása miatt be kell tartania az alábbi óvintézkedéseket, kivéve, ha kezelőorvosa másként írta elő.

A területre vonatkozó jelenlegi ismeretek és tapasztalatok, valamint a gyógyszer jellemzői alapján az Önnel együtt élő emberekre és a környezetében lévő többi emberre vonatkozó becsült egészségügyi kockázat alacsony.

Érintkezés az Önnel egy háztartásban élőkkel

A Lutathera beadása utáni 7 napon keresztül korlátoznia kell az Önnel együtt élő emberekkel a közeli érintkezést, vagyis minimum 1 méter távolságot kell tartania tőlük. A Lutathera beadása után 7 napig ne aludjon mással egy szobában.

Érintkezés gyermekekkel és/vagy terhes nőkkel

A Lutathera beadása után erősen ajánlott a gyermekekkel és/vagy a terhes nőkkel való közeli (1 méternél közelebbi) érintkezés kevesebb mint napi 15 percre történő korlátozása 7 napon keresztül. A Lutathera beadása után 15 napig ne aludjon gyermekekkel és/vagy várandós nőkkel egy szobában.

A mellékhelyiség használata

Erősen ajánlott a naponta történő székletürítés, ha szükséges, hashajtó használatával. Ezen kívül gyakran igyon, és a lehető leggyakrabban ürítsen vizeletet a kezelés napján és az azt követő napon. Tartsa be kezelőorvosa vagy más egészségügyi szakember utasítását az elfogyasztandó folyadék mennyiségére vonatkozóan.

A szennyeződés elkerüléséhez különleges óvintézkedéseket kell betartania a kezelés utáni 7 nap során (ez minden betegre érvényes, nemtől függetlenül):

- Mindig ülő helyzetben használja a mellékhelyiséget.
- Elengedhetetlenül fontos a vécépapír használata minden alkalommal.
- A mellékhelyiség használata után mindig alaposan mosson kezet.
- A törülköződőt és/vagy vécépapírt használat után azonnal húzza le a vécén.
- A zsebkendőket és a testnedveit, például vért, vizeletet és székletet tartalmazó egyéb tárgyakat húzza le a vécén. Azokat a tárgyakat, amelyeket nem szabad lehúzni a vécén – például tisztasági betéteket és kötszereket – hulladékgyűjtésre szánt külön műanyag zacskóban kell gyűjteni (az alábbi „Hulladékkezelési ajánlások” című részben foglaltak szerint).

Zuhanyzás és mosás

A kezelést követő 7 napban az alábbi speciális óvintézkedéseket kell megtenni:

- Minden nap zuhanyozzon le.
- Alsóneműjét, pizsamáját, ágyneműjét és bármilyen izzadsággal, vérrel vagy vizelettel szennyezett ruhadarabját a családtagok holmijától elkülönítve mossa, normál mosási programon. Hipót vagy extra öblítést nem kell alkalmazni.

Mozgáskorlátozottak

Ágyhoz kötött vagy mozgáskorlátozott betegeknél javasolt gondozó személy segítségének igénybevétele. A fürdőszobában történő segítségnyújtáskor a gondozónak a beadást követő 7 napon keresztül vízhatlan, egyszer használatos kesztyűt kell viselnie. Az Ön testnedveivel esetleg szennyeződő speciális orvosi segédeszközöket (pl. katéter, sztómazsák, ágytál, zuhanyrózsa) azonnal ki kell üríteni a vécékagylóba, majd az eszközt el kell mosni. A hányadékot, vért, vizeletet vagy székletet eltakarító gondozónak műanyag kesztyűt kell viselnie, majd azokat erre a célra szolgáló külön műanyag zsákba kell dobni (az alábbi „Hulladékkezelési ajánlások” című részben foglaltak szerint).

Hulladékkezelési ajánlások

Minden kidobásra szánt dolgot hulladékgyűjtésre szánt külön műanyag zsákban kell kidobni, amelyet kizárólag erre a célra szabad felhasználni. A hulladékgyűjtés céljára szolgáló műanyag zsákot tartsa elkülönítve a többi háztartási hulladéktól, valamint gyermekektől és állatoktól is.

Egy kórházi dolgozó tájékoztatni fogja Önt arról, hogy hogyan kell kidobni ezeket a hulladéktároló zsákokat. Lehetséges, hogy megkérik, hogy a zsákot vigye vissza a kezelő intézménybe, illetve lehetséges, hogy 70 nap után a hulladékgyűjtésre szánt zsák a háztartási hulladékkal azonos módon kidobható.

Kórházi vagy sürgősségi ellátás

Amennyiben bármilyen okból sürgős orvosi ellátásra van szükséges, vagy ha váratlanul kórházba kerül a kezelést követő 3 hónapon belül, akkor mindenképpen tájékoztassa az egészségügyi szakembereket az Ön által kapott radioaktív kezelés természetéről, dátumáról és adagjáról. Ennek megkönnyítése érdekében mindig tartsa magánál a zárójelentést.

Utazás

A kezelés után legalább 3 hónapon keresztül mindig tartsa magánál a zárójelentését, akárhová utazik.

Egyéb óvintézkedések

Kezelőorvosa vagy más egészségügyi szakember tájékoztatni fogja Önt arról, ha a gyógyszer beadását követően be kell tartania bármilyen egyéb különleges óvintézkedést. Ha kérdései vannak, forduljon kezelőorvosához vagy nukleáris medicina szakorvosához.

Ha az előírtnál több Lutathera-t kapott

A túladagolás nem valószínű, mivel csupán egyetlen adag Lutathera-t fog kapni, amelyet az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvos vagy egyéb egészségügyi szakember pontosan ellenőriz. Túladagolás esetén azonban megfelelő kezelésben fogják részesíteni.

Ha bármilyen további kérdése van a Lutathera alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg az eljárást felügyelő nukleáris medicina szakorvost vagy más egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Lutathera mellékhatásai főként a radioaktivitáshoz köthetők.

A Lutathera-kezelés leggyakoribb mellékhatása a csontvelőkárosodás. Ez a különböző típusú vörösvérsejtek számának csökkenéséhez vezethet, elsősorban a vörösvértestek (a tüdőből az oxigént a szövetekhez szállító sejtek), a vérlemezkék (a véralvadásban szerepet játszó speciális sejtek) és egyéb vörösvérsejtek, például a fehérvérsejtek (amelyek a fertőzések leküzdéséért felelősek). Ez a mellékhatás sok betegnél előfordul, és gyakran átmeneti. Ritka esetekben azonban a vörösvérsejtszámcsökkenés hosszán tartó is lehet és/vagy állandósulhat.

Az egyes vörösvérsejtek számának csökkenése esetén vérzési hajlam, fáradtság, légszomj és fertőzés léphet fel. Ha ilyen előfordul Önnél, akkor kezelőorvosa késleltetheti, módosíthatja vagy leállíthatja a kezelést.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek

Ha bármilyen súlyos mellékhatást tapasztal, **azonnal szóljon kezelőorvosának.**

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- A szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy vérömleny, vagy a vérzés elállításának nehézsége (ezek az alacsony vérlemezkészám, orvosi nevén trombocitopénia jelei lehetnek)
- Fertőzések olyan jelekkel, mint a láz, torokfájás vagy szájfekély (ezek az alacsony fehérvérsejtszám, orvosi nevén limfopénia jelei lehetnek)
- Fáradtság, gyengeség, sápadt bőr vagy légszomj (ezek az alacsony vörösvértestszám, orvosi nevén anémia jelei lehetnek)
- Fáradtság, gyengeség, sápadt bőr, légszomj, a szokásosnál könnyebben kialakuló vérzés vagy vérömleny, vagy a vérzés elállításának nehézsége, valamint fertőzések olyan jelekkel, mint például a láz, hidegrázás, torokfájás vagy szájfekélyek (ezek az alacsony vörösvérsejtszám, orvosi nevén pancytopenia jelei lehetnek)

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Csontvelőrák, melynek következtében eltorzult alakú vagy rosszul működő vérsejtek jönnek létre anémia, limfopénia, neutropénia és/vagy trombocitopénia jelei és tünetei kíséretében (mielodiszpláziás szindróma)
- Fertőzések olyan jelekkel, mint a láz, torokfájás vagy szájfekély, fertőzések következtében (ezek az alacsony fehérvérsejtszám, orvosi nevén leukopénia és neutropénia jelei lehetnek)
- Testtömeg-gyarapodás, fáradtság, hajhullás, izomgyengeség, fázás (ezek a pajzsmirigy alulműködése, orvosi nevén másodlagos hipotireózis jelei lehetnek)
- Szomjúság, kevés vizelet ürítése, fogyás, száraz, kipirult bőr, ingerlékenység (ezek a kiszáradás jelei lehetnek)
- Átmeneti, önmagát korlátozó eszméletvesztés, amelyet spontán felépülés követ (ájulás)
- Szabálytalan szívverés (a szív elektromos tevékenységének megváltozása) (QT-megnyúlás az elektrokardiogramon)
- Szédülés, ájuláshoz közeli érzés (ezek alacsony vérnyomás (hipotónia) jelei lehetnek)
- A szokásosnál ritkább vizeletürítés vagy a szokásosnál jóval kisebb mennyiségű vizelet ürítése (ezek veseproblémák, azaz veseelégtelenség és akut vesekárosodás jelei lehetnek)

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- Torokfájás, orrfolyás, nehéz vagy fájdalmas légzés és láz (ezek légúti fertőzés jelei lehetnek)
- Köhögés, nehéz vagy fájdalmas légzés, sípoló légzés, légzéskor jelentkező mellkasi fájdalom, láz (ezek alsó légúti fertőzés lehetséges tünetei) (tüdőgyulladás)
- Apró, folyadékkal telt hólyagokkal járó kiütés a kivörösödött bőrön, potenciálisan súlyos vírusfertőzés (herpesz zoster) jelei
- A szem vírusfertőzése (szemészeti herpesz zoster)
- Staphylococcus általi fertőzések
- Baktériumok jelenléte a vérben (Streptococcus baktériumok megjelenése a véráramban)
- Tartós fáradtság, gyakori vagy súlyos fertőzések, könnyen kialakuló vérzés, fogyás (ezek csontvelőrák, azaz akut mieloid leukémia, akut leukémia és krónikus mielomonocitás leukémia tünetei lehetnek)
- Csontvelőrák, melynek következtében eltorzult alakú vagy rosszul működő vérsejtek jönnek létre vérszegénység jelei és tünetei kíséretében (úgynevezett refrakter citopénia egy sejtvonalat érintő diszpláziával)
- Veseproblémák által okozott vérszegénység (a vesefunkciók csökkenésekor fellépő vérszegénység)
- Csontfájdalom vagy csonttörés, fáradtság, gyakoribb és súlyosabb fertőzések, a vizeletürítés gyakoriságának megváltozása, zavartság, szomjúság, hányinger vagy hányás, fogyás (ezek csontvelő-elégtelenség tünetei lehetnek)
- Bőr alatti vérzés és/vagy vérömleny (ezek az alacsony vérlemezkesszám jelei lehetnek) (trombocitopéniás purpura)
- Kiütés, viszketés, csalánkiütés, légszomj vagy nehézlégzés, sípoló légzés vagy köhögés, ájuláshoz közeli érzés, szédülés, a tudati szint megváltozása, alacsony vérnyomás, amelyet akár az egész testre kiterjedő enyhe viszketés, bőrpír, arc-/torokduzzanat, az ajkak, a nyelv vagy a bőr eltekintése is kísérhet (ezek súlyos allergiás reakció, vagyis túlérzékenység jelei)
- Nagyfokú szomjúság, nagy mennyiségű vizelet ürítése, fogyás fokozott étvágy mellett, fáradtság (ezek magas vércukorszint, vagyis cukorbetegség jelei)
- Az arc kipirulása, bőrpír, valamint hirtelen melegségérzet az arcon, amelyet néha össze lehet keverni a menopauza során bekövetkező hőhullámokkal, hasmenés, szapora szívverés, sípoló légzés, hirtelen vérnyomásesés (ezek karcinoid krízis jelei lehetnek)
- Hányinger, izzadás, gyengeség, szédülés, remegés, fejfájás (ezek az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) jelei)
- Szapora és felületes légzés, zavartság, fáradtság, fejfájás, aluszékonyság, étvágytalanság, sárgaság, fokozott szívfrekvencia. Ezek az anyagcsere miatti elsavasodás jelei lehetnek, amely akkor következik be, ha a szervezet túl sok savat állít elő, illetve ha a vese nem távolít el elegendő savat a szervezetből (metabolikus acidózis)
- Olyan dolgok látása, érzékelése vagy hallása, amelyek valójában nincsenek ott (hallucináció)

- Májelégtelenség miatt megváltozott tudati szint (ez hepatikus enkefalopátia jele lehet)
- A gerincvelői idegekre nehezedő nyomás, amelyet daganat vagy más elváltozás okozhat (gerincvelői kompresszió)
- Szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció)
- Hirtelen kialakuló, megsemmisülés érzésével járó mellkasi fájdalom, fáradtság, szabálytalan szívverés (ezek szívroham, orvosi nevén miokardiális infarktus tünetei lehetnek)
- Megsemmisülés érzésével járó mellkasi fájdalom (szívprobléma tünete lehet) (angina pectorisz)
- Szívprobléma okozta összeesés, amelynek során elfordulhat, hogy a beteg nem kap levegőt, elsápad, hideg verejték veri ki és kiszárad a szája (kardiogén sokk)
- Szédülés, ájulás felállás esetén, a vérnyomás leesése álló helyzetben (ortosztatikus hipotónia)
- Egy visszer duzzanata és kivörösödése (érgyulladás jele)
- Mellkasi fájdalom, köhögés, csuklás, szapora légzés (ezek a tüdőt és a mellkas üregét beborító szövetrétegek között felhalmozódó folyadék, úgynevezett mellkasi folyadékgyülem jelei lehetnek)
- A has megduzzadása folyadékgyülem miatt (hasvízkór)
- Székrekedés, duzzadt has, hasi fájdalom (bélelzáródás)
- Hasmenés, hasi fájdalom, láz (ezek vastagbélgyulladás (kólitisz) jelei lehetnek)
- Hányás, böfögés, a has felső vagy alsó részét érintő fájdalom, amelyet akár hányinger és hányás is kísérhet (ezek a hasnyálmirigy-gyulladás, orvosi nevén akut pankreatitisz jelei lehetnek)
- Vérhányás (hematemezis)
- A has heveny fájdalma és megduzzadása folyadékgyülem miatt (vérzéses hasvízkór)
- Hasi fájdalom, általános rosszullét (ileusz)
- A hasnyálmirigy-enzimek csökkent vérszintje (csökkent hasnyálmirigy-enzimek)
- A bőr és a szem besárgulása, hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet (ezek a májat érintő problémák, a hepatocelluláris károsodás jelei)
- A szem vagy a bőr besárgulása (ezek a májat érintő problémák (epepangás) jelei)
- Májpangás
- Májelégtelenség
- Elégtelen vérellátás miatt kialakult akut veseelégtelenség
- Halál
- Kulcscsonttörés

Nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg

- Az arc vagy a torok duzzanata és/vagy nehézlégzés (ezek angioödéma jelei és tünetei)

További lehetséges mellékhatások

A további mellékhatásokat az alábbiakban soroljuk fel. Amennyiben ezek a mellékhatások súlyossá válnak, szóljon kezelőorvosának vagy más egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet

- Étvágytalanság
- Hányinger
- Hányás
- Fáradtság (kimerültség)

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- Nagyfokú szomjúság, nagy mennyiségű vizelet ürítése, fogyás fokozott étvágy mellett (ezek magas vércukorszint (hiperglikémia) jelei)
- Alvászavar
- Szédülés
- Megváltozott ízérzékelés (az ízérzés zavara)
- Fejfájás
- Erőtlenség, fáradtság érzete (levertség)
- Fejfájás, szédülés (ezek magas vérnyomás (hipertónia) jelei)
- Kipirulás és hőhullámok
- Légszomj, erőltetett légzés (diszpnóe)
- Hasi duzzanat, teltségérzet
- Hasmenés
- Gyomorfájdalom
- Székrekedés
- Fájdalom a has felső részén
- Emésztési zavar, fájdalom vagy kellemetlen érzet a has felső részének közepén (diszpepszia)
- Gyomorfájdalom, hányinger (gyomorhurut)
- Sárga bőr és szem, amely a bilirubin nevű epefesték rendellenesen magas vérszintjének tünete lehet
- Hajhullás (alopécia)
- Izomfájdalom, csontfájdalom vagy ízületi fájdalom
- Izomgörcs
- Véres vizelet
- Rendellenes vizeletvizsgálati eredmények (szérumfehérjék jelenléte)
- Bőrreakció, például bőrpír vagy duzzanat és fájdalom az injekció beadási helyén
- A kéz, a boka vagy a lábfej duzzanata (perifériás ödéma)
- Fájdalom az injekció beadási helyén
- Hidegrázás
- Fáradtság, hidegrázás, torokfájás, ízületi- vagy izomfájdalom (influenzaszerű betegség)

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- A szem viszketéssel, kipirosodással és duzzanattal járó váladékozása (ezek kötőhártya-gyulladás jelei)
- Fájdalmas és gyakori vizeletürítés (ezek húgyhólyaggyulladás, orvosi nevén cisztitisz tünetei lehetnek)
- Influenzatünetek, például fáradtság, hidegrázás, torokfájás, ízületi vagy izomfájdalom (influenza)
- Testtömeg-gyarapodás, fáradtság, hajhullás, izomgyengeség, hidegérzet (ezek a pajzsmirigy-alulműködés, orvosi nevén hipotireózis jelei)
- Ízületi- és csontfájdalom, fokozott vizeletürítés, hasi fájdalom, gyengeség, fáradtság (ezek a mellékpajzsmirigy túlműködésének, orvosi nevén hiperparatireózis jelei)
- Hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, a vizelet zavarossá válása, fáradtság és/vagy kellemetlen érzet az ízületekben, rendellenes laborértékek mellett – magas káliumszint, húgysavszint és foszforszint, valamint alacsony kalciumszint a vérben (ezek a daganatsejtek pusztulásának jelei) (tumorfájdalom-szindróma)
- Fokozott érzelmi megterhelés, gondterheltség (szorongás)
- A tájékozódás elvesztése
- Olyan érzés, mintha rovarok másznának a bőrén (hangyamászás érzete)
- Tűszúrászerű érzés (szűrő, égő, bizsergő vagy zsibbadó érzés) (parestézia)
- Elváltozott szaglás (parozmia)
- Álmoság (aluszékonyság)
- Szemészeti problémák
- Forgó jellegű szédülés (vertigó)

- Szapora vagy szabálytalan szívverés (szívdobogásérzés)
- Bőrpír és/vagy az arc kipirulása a vérerek kitágulása (vazodilatáció) miatt
- Hideg kéz és láb
- Sápadt bőr (sápadtság)
- Torokfájás (száj- és garatfájdalom)
- Fokozott köpettermelődés
- Fulladásérzés
- Száraz száj
- Bélgázképződés
- Gyomor-bélrendszeri fájdalom
- Ínygyulladással járó szájfekélyek (szájnyálkahártya-gyulladás)
- Élénkvörös vér a székletben
- Kellemetlen hasi érzés (hasi diszkomfort)
- Vérzés a végbélből (végbélvérzés)
- Fekete széklet (meléna)
- Alhasi fájdalom
- Kiütés
- Száraz bőr
- Duzzadt arc
- Fokozott izzadás (hiperhidrózis)
- Az egész testre kiterjedő (generalizált) viszketés
- Rendellenes vizeletvizsgálati eredmények (leukociták jelenléte)
- Akaratlan vizeletszivárgás (vizelettartási zavar)
- A vese problémáit jelző vizsgálati eredmények (csökkent glomeruláris filtrációs ráta)
- A vesét érintő probléma
- Vesekárosodás
- A bőr rendellenes megkeményedése, duzzanata vagy csomó kialakulása az injekció beadási helyén (duzzanat az injekció beadási helyén)
- Fáradtság, mellkasi kellemetlen érzet, fájdalom, szívdobogásérzés (ezek a szívvel kapcsolatos problémák jelei lehetnek) (mellkasi diszkomfort)
- Mellkasi fájdalom
- Láz
- Általános rosszullét
- Fájdalom
- Szokatlan érzés
- Fogyás
- A testi erő hiánya, gyengeség

A Lutathera-kezelés során előfordulhatnak rendellenes vérvizsgálati eredmények is mellékhatásként. Ezek információval szolgálhatnak kezelőorvosának arról, hogy az Ön egyes szervei megfelelően működnek-e.

Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- A következő enzimek magas szintje:
 - Gamma-glutamil-transzferáz, glutamát-piruvát-transzamináz, glutamát-oxálacetát-transzamináz, alkalikus foszfatáz a vérben
- A vér magas kreatininszintje
- A vér alacsony magnézium- és nátriumszintje

Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet

- A következő enzimek magas szintje:
 - Kreatin-foszfokináz a vérben, amely izomkárosodásra (például a szívizomzat károsodására) utalhat
 - Laktát-dehidrogenáz a vérben, amely egyes szervek állapotáról nyújt információkat
- A vér alacsony káliumszintje, foszfátszintje, kalciumszintje és albuminszintje
- A vér magas nátriumszintje, kalciumszintje, húgysavszintje, glikozilált hemoglobin-szintje, katekolaminszintje és C-reaktív-fehérje-szintje
- Alacsony vörösvértestszám (csökkent hematokrit-érték)
- Fehérje a vizeletben

A Lutathera-kezelés során műtéteket és orvosi eljárásokat is végezhetnek Önnél.

Gyakori

- Vérátömlesztés

Nem gyakori

- Folyadékot kell leszívni a hasúrból, azaz a hasfal és a szervek között található térből (hasúri leszívás)
- Át kell szűrni a vért, hogy megszabaduljon a káros salakanyagoktól, felesleges sótól és víztől (dialízis)
- Szent beültetése
- Tályog leszívása
- Gyomorszonda behelyezése
- Össejtek begyűjtése a csontvelőből
- Polipok eltávolítása a vastagbélből (polipektómia)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy nukleáris medicina szakorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lutathera-t tárolni?

Önnek nem kell tárolnia ezt a gyógyszert. A gyógyszer megfelelő körülmények közötti tárolása a szakorvos felelőssége. A radioaktív gyógyszerek tárolása a radioaktív anyagokra vonatkozó nemzeti jogszabályoknak megfelelően történik.

A következő információ csak a szakorvosnak szól:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárat dátum és idő (EXP) után ne alkalmazza a Lutathera-t.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az ionizáló sugárzástól való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó (ólomárnyékolás).

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lutathera?

- A készítmény hatóanyaga a lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid. Az oldatos infúzió milliliterenként 370 MBq lutécium(¹⁷⁷Lu)-oxodotreotidot tartalmaz milliliterenként a kalibrálás napján és időpontjában.
- Egyéb összetevők: ecetsav, nátrium-acetát, gentizinsav, aszkorbinsav, pentetinsav, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A Lutathera nátriumot tartalmaz” című részt).

Milyen a Lutathera külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lutathera tiszta, színtelen vagy sárgás oldatos infúzió, brómbutil gumidugóval és alumíniumkupakkal lezárt tiszta, színtelen, I-es típusú injekciós üvegben.

Az injekciós üveg 20,5–25,0 ml tartományon belüli mennyiségű oldatot tartalmaz, amelynek aktivitása az infúzió beadásának időpontjában 7400 MBq.

Az injekciós üveg ólomtartályban van elhelyezve a sugárvédelmi árnyékolás érdekében.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

M.G.P. spol. s r.o.
Tel: +420 602 303 094

Danmark

SAM Nordic
Sverige
Tel: +46 8 720 58 22

Lietuva

SAM Nordic
Švedija
Tel: +46 8 720 58 22

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH
Tel: +49 911 2730

Eesti

SAM Nordic
Rootsi
Tel: +46 8 720 58 22

Ελλάδα

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 22920 63900

España

Advanced Accelerator Applications Ibérica,
S.L.U.
Tel: +34 97 6600 126

France

Advanced Accelerator Applications
Tél: +33 1 55 47 63 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

SAM Nordic
Svíþjóð
Sími: +46 8 720 58 22

Italia

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

Κύπρος

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 22920 63900

Latvija

SAM Nordic
Zviedrija
Tel: +46 8 720 58 22

Nederland

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

Norge

SAM Nordic
Sverige
Tlf: +46 8 720 58 22

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z
o.o.
Tel.: +48 22 275 56 47

Portugal

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

România

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

Slovenija

Advanced Accelerator Applications
Francija
Tel: +33 1 55 47 63 00

Slovenská republika

MGP, spol. s r.o.
Tel: +421 254 654 841

Suomi/Finland

SAM Nordic
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 720 58 22

Sverige

SAM Nordic
Tel: +46 8 720 58 22

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Lutathera teljes Alkalmazási előírása külön dokumentumként mellékelve van, hogy az egészségügyi szakembereket további tudományos és gyakorlati információkkal lássa el a radioaktív gyógyszer alkalmazására és felhasználására vonatkozóan.

Kérjük, olvassa el az Alkalmazási előírást!