

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lutathera 370 MBq/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldat milliliterenként 370 MBq lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotidot tartalmaz 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 20,5 ml és 25,0 ml közé van beállítva, hogy az infúzió beadásának időpontjában biztosítva legyen a szükséges mennyiségű radioaktivitás bejuttatása.

A lutécium (^{177}Lu) felezési ideje 6647 nap. A lutécium (^{177}Lu) β^- -sugárzás kibocsátásával stabil hafniumra (^{177}Hf) bomlik, amely legnagyobb mennyiségben 0,497 MeV-os maximális energiájú β^- (79,3%) 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 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), szomatostatin-receptor-pozitív gastroentero-pancreatikus neuroendocrin tumorainak (GEP-NET) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

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 Lutathera-kezelés megkezdése előtt szomatostatin-receptorra vonatkozó képalkotással (scintigraphiával vagy pozitron emissziós tomographiával [PET]) meg kell erősíteni a tumorszövet fokozott szomatostatin-receptor expresszióját, és ki kell mutatni, hogy a tumor halmozása legalább egyenlő a normál májzsövet halmozásával (tumor halmozási pontszám ≥ 2).

Adagolás

Felnőttek

Felnőtteknél a javasolt Lutathera-kezelés 4, egyenként 7400 MBq aktivitású infúziót tartalmazó séma. Az infúziók beadása közötti javasolt időtartam 8 hét, ami dózismódosítást igénylő toxicitás fellépése esetén 16 hétre meghosszabbítható (lásd 5. táblázat).

A vese védelme érdekében a lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid infúzió beadása előtt egy aminosav infúziót kell beadni intravénásan 4 óra alatt. Az aminosav-infúzió beadását 30 perccel a Lutathera infúzió elkezdése előtt kell megkezdeni.

Aminosavoldat

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

1. táblázat A standard aminosavoldat összetétele

Vegyület	Mennyiség
Lizin	25 g
Arginin	25 g
Nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%-os) oldatos injekció	1 l

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

2. táblázat A kereskedelemben kapható aminosavoldatok jellemzői

Tulajdonság	Jellemző
Lizintartalom	18 és 24 g között
Arginintartalom	18 és 24 g között
Térfogat	1,5–2,2 l
Ozmolaritás	< 1050 mOsmol

Tekintettel arra, hogy a kereskedelemben kapható oldatok esetén a fenti jellemzők biztosításához nagymennyiségű aminosavra és oldatra lehet szükség, ezért a kis beinjektálandó mennyiség és az alacsony ozmolaritás miatt a választandó készítmény az összeállított oldat.

A kezelés monitorozása

A kezelés során minden alkalmazás előtt biológiai vizsgálatokat kell végezni a beteg állapotának ismételt értékelése és a terápiás protokoll esetlegesen szükséges módosítása érdekében (dózis, az infúzió intervalluma, az infúziók száma).

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

- Májfunkciós vizsgálatok (alanin-aminotranszferáz [ALAT], aszpartát-aminotranszferáz [ASAT], albumin, bilirubin)
- Vesefunkciós vizsgálatok (kreatinin és kreatinin-clearance)
- Hematológiai vizsgálatok (hemoglobin [Hb], fehérvérsejtszám, vérlemezkeszám)

A vizsgálatokat legalább egyszer el kell végezni az infúzió beadása előtt 2–4 héten belül, valamint rövidebb idővel a beadás előtt. A vizsgálatok elvégzése javasolt az utolsó Lutathera-infúzió beadása utáni 3 hónapban négyhetente, majd az követően 6 havonta az esetleges késői mellékhatások észlelése érdekében (lásd 4.8 pont). A vizsgálati eredmények alapján szükség lehet a dózis módosítására.

Dózismódosítás

Bizonyos körülmények között szükség lehet a Lutathera-kezelés átmeneti megszakítására, az első beadást követően a dózis módosítására vagy akár a kezelés abbahagyására is (lásd 3-5. táblázat és 1. ábra).

3. táblázat A Lutathera-kezelés végleges abbahagyásának kritériumai

A Lutathera alkalmazását be kell fejezni azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés alatt az alábbi állapotokat észlelik, vagy fennáll azok kockázata:
Súlyos szívelégtelenség (NYHA III-as vagy IV-es stádium)
Terhesség
A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
Ha a készítmény specifikus mellékhatásai fennállnak vagy ismét megjelennek, például késleltetett 3-4-es fokozatú (G3-, G4) hematotoxicitás (lásd 5. táblázat).

4. táblázat A Lutathera-kezelés átmeneti megszakításának kritériumai

A Lutathera-kezelést az alábbi állapotok esetén átmenetileg meg kell szakítani:	
Kritérium	Művelet
Olyan interkurrens betegség (pl. húgyúti fertőzés) megjelenése, ami az orvos véleménye szerint fokozhatja a Lutathera-kezelés kockázatait.	A kezelést az állapot megoldódásáig vagy stabilizálódásáig fel kell függeszteni. A kezelés az állapot megoldódása vagy stabilizálódása után újramezhető.
Nagyobb sebészeti beavatkozás.	A Lutathera-kezelést a műtét után 12 héttel lehet újramezhető.
A Lutathera-val szembeni súlyos vagy bizonyos specifikus mellékhatás.	Lásd 5. táblázat.

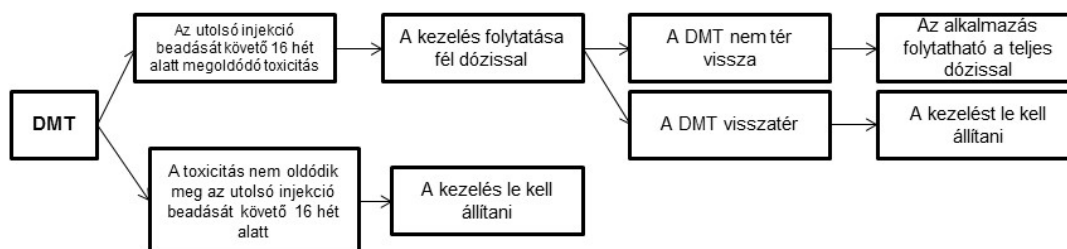
5. táblázat A dózismódosításra vonatkozó útmutatások

Az alábbi súlyos mellékhatások esetén a Lutathera adagját módosítani kell	
Súlyos mellékhatások A dózismódosítást szükségessé tevő toxicitás (DMT) kritériumai	Művelet
2-es vagy magasabb fokozatú thrombocytopenia (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none"> 1. A kezelést átmenetileg meg kell szakítani. 2. A biológiai paramétereket 2 hetente monitorozni kell, és szükség esetén megfelelő kezelést kell nyújtani; veseelégtelenségben fontos a megfelelő hidráció, ha az egyébként nem ellenjavallt. <ol style="list-style-type: none"> a. Ha a megfigyelt toxicitás az utolsó infúziót követően 16 héten keresztül fennáll, akkor a Lutathera-kezelést végleg be kell fejezni. b. Ha a megfigyelt toxicitás az utolsó infúzió beadását követő 16 héten belül megoldódik, akkor a Lutathera-kezelést fél dózissal (3700 MBq) folytatni lehet*. 3. Ha a fél dózist a beteg jól tolerálja (azaz nem jelentkezik ismét a dózismódosítást igénylő toxicitás), akkor a hátralévő kezelés teljes adaggal (azaz 7400 MBq-rel) folytatható. Ha azonban a Lutathera fél dózisa mellett is visszatér a dózismódosítást igénylő toxicitás, akkor a kezelést véglegesen be kell fejezni.
Bármilyen 3-as vagy magasabb fokozatú hematológiai toxicitás (CTCAE)**, kivéve a lymphopeniát.	
Renalis toxicitás < 40 ml/perces becsült kreatinin-clearance értékkel vagy a kiindulási szérum kreatininszint 40%-os emelkedése vagy a kiindulási kreatinin-clearance 40%-os csökkenése.	
Hepatotoxicitás az alábbiak bármelyike alapján: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubinaemia > 3-szor a normál érték felső határa, • vagy hypalbuminaemia < 30 g/l, csökkent prothrombin aránnyal < 70%. 	
Bármilyen egyéb CTCAE 3-as vagy 4-es fokozatú toxicitás,** amely esetlegesen a Lutathera-hoz köthető.	

* Az egyidejű aminosav-infúziót mindig teljes adagban kell beadni (lásd 4.4 pont).

** CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (A mellékhatások szokásos terminológiai kritériumai), National Cancer Institute

1. ábra A dózismódosításra vonatkozó útmutatások ábrája



Speciális betegcsoportok

Idős betegek

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 beadandó aktivitást alaposan át kell gondolni, mivel ilyen betegeknél fokozott sugárexpozíció fordulhat elő. A lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid farmakokinetikai profilját súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért a Lutatherával történő kezelés ezeknél a betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Mivel a készítmény nagyrészt a vesén keresztül választódik ki, ezért az enyhe - közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeket a kezelés alatt gyakrabban kell monitorozni.

A vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésére vonatkozó további részletek a 4.2 pont 5. táblázatban, valamint a 4.4 pontban található.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a beadandó aktivitást alaposan át kell gondolni, mivel ilyen betegeknél fokozott sugárexpozíció fordulhat elő. A lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid farmakokinetikai profilját súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért ilyen betegek számára a Lutathera-kezelés nem javasolt.

Az enyhe-közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegek kezelésére vonatkozó további részletek az 5. táblázatban és a 4.4 pontban láthatók.

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

A Lutathera intravénás alkalmazásra szolgál. Felhasználásra kész, egyszer használatos orvosi radiofarmakon készítmény.

A Lutathera-t körülbelül 30 perc alatt beadott lassú intravénás infúzióban kell alkalmazni az ellenkező oldalon intravénás infúzióban alkalmazott aminosavoldattal egyidejűleg. Ezt a gyógyszert tilos bolus injekció formájában beadni.

A premedikációként adott antiemetikumokat 30 perccel az aminosav-injekció előtt kell beadni.

A Lutathera javasolt beadási módja a gravitációs infúzió. A beadás alatt be kell tartani a javasolt óvintézkedéseket (lásd 6.6 pont).

A Lutathera-t közvetlenül az eredeti tartályból kell beadni. Az injekciós üveget felnyitni, illetve az oldatot másik tartályba átönteni tilos. A beadás alatt kizárólag egyszer használatos eszközök alkalmazhatók.

A készítményt kizárólag erre a célra behelyezett vénás branülön keresztül szabad beadni.

Előírások:

Az injekciós üveg tárolása

- Vagy egy polimetil-metakrilátból (PMMA) készült átlátszó sugárvédelmi tartályban, amelyben az injekciós üveg közvetlenül megfigyelhető vagy
- a Lutathera eredeti ólomtartályában.

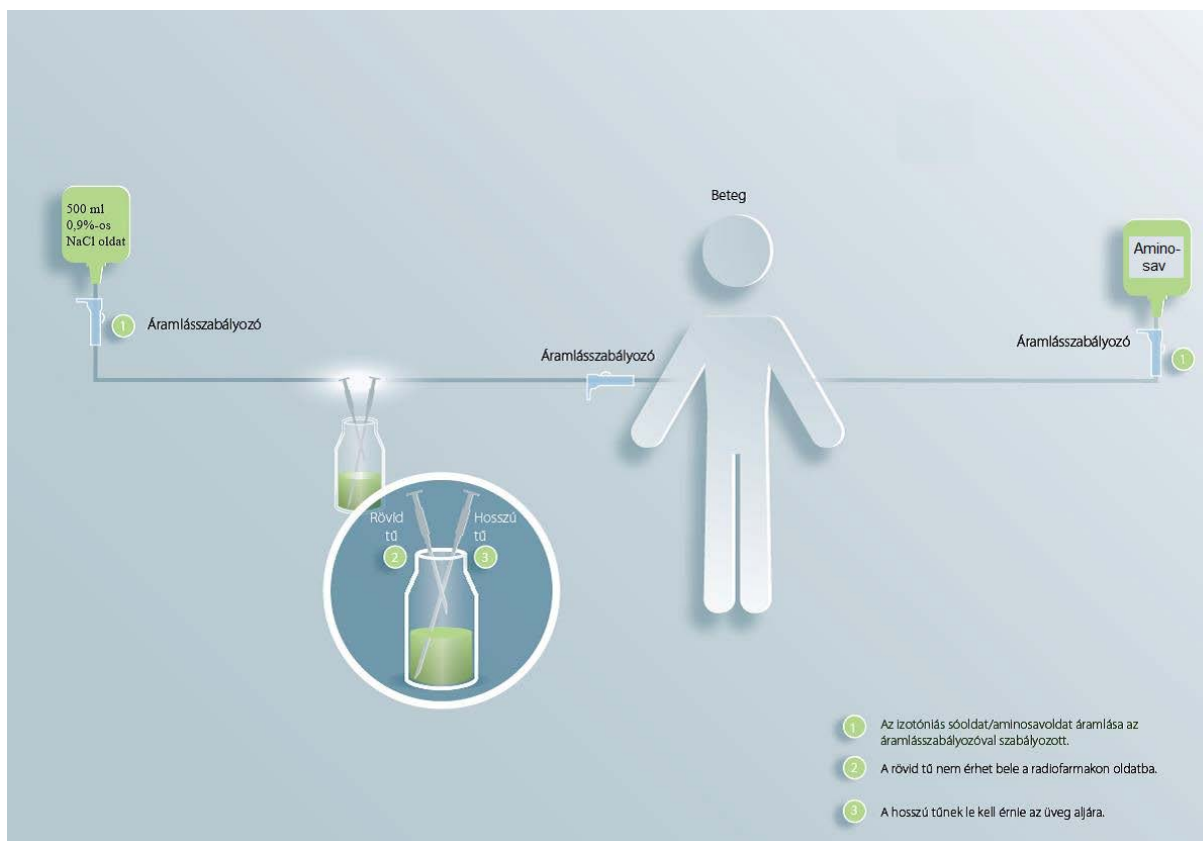
A helyiség és az eszközök előkészítése:

- A beadási helyiség:
 - A véletlen szennyeződés elkerülése érdekében a padlót és a bútorzatot le kell fedni papír törülközővel
- A beadandó gyógyszerek:
 - Egy injekciós üvegnyi Lutathera
 - Egy infúziós zsák nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció (500 ml)
 - Aminosavoldat zsák(ok)
 - Antiemetikumok
- A beadáshoz szükséges eszközök és felszerelés:
 - Két (2) infúziós állvány
 - Egy (1) hosszú tű (90–100 mm)
 - Egy (1) rövid tű
 - Két (2) gravitációs, áramlásszabályozóval ellátott, elzárható intravénás infúziós szerelék (egy a Lutathera, egy pedig az aminosavoldat beadásához)
 - Két (2) perifériás intravénás műanyag branül
 - Egy (1) steril, áramlásszabályozóval ellátott, elzárható csőszerelék
 - Egy csipesz (a Lutathera injekciós üveg kezelésére)
 - Kalibrált radioaktivitás mérő rendszer és Geiger számláló a Lutathera radioaktivitásának monitorozásához

A Lutathera injekciós üveg csatlakoztatása (lásd 2. ábra):

- A szerelékkel fel kell tölteni 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval, majd csatlakoztatni kell a beteg karvénájába előzőleg bevezetett branülhöz.
- Az infúziós szerelékkel csatlakoztatni kell a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós zsákhoz, és fel kell tölteni az elzárószerkezet kinyitásával.
- A rövid tűt be kell helyezni a Lutathera injekciós üvegbe úgy, hogy ne érjen bele a radiofarmakon oldatba. Ezáltal kiegyenlítődik a nyomás, és csökken a szivárgás kockázata.
- Ezt követően a rövid tűt csatlakoztatni kell a feltöltött infúziós szerelékhez.
- A hosszú tűt csatlakoztatni kell a feltöltött csőszerelékhez, majd be kell szűrni a Lutathera injekciós üvegbe úgy, hogy leérjen az injekciós üveg aljára. Ezáltal felszívható lesz a radiofarmakon teljes mennyisége.
- A radiofarmakon oldat áramlását áramlásszabályozóval szabályozni kell.

2. ábra Gravitációs infúziós módszer - csőcsatlakoztatási séma



A beadás menete (gravitációs módszer)

Az infúzió beadása alatt a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció megnöveli a nyomást a Lutathera injekciós üvegben, ami elősegíti, hogy a Lutathera beáramoljon a beteg perifériás vénájába behelyezett branülön keresztül.

Az infúzió beadása alatt javasolt az élettani paraméterek gondos monitorozása.

1. A beteg perifériás vénáiba egy-egy intravénás műanyag branült kell behelyezni, karonként egyet.
2. A branüloket csatlakoztatni kell az infúziós szerelvényekhez (egyet a Lutathera-hoz, egyet az aminosavoldathoz).
3. Az aminosavoldat beadásának megkezdése előtt 30 perccel a beteget antiemetikus premedikációban kell részesíteni.
4. Az aminosavoldat beadását a Lutathera infúzió beadása előtt 30 perccel kell megkezdeni, 250–550 ml/óra infúziós sebességgel (az oldat típusától függően). Az aminosavoldatot 4 óra alatt kell lefolytatni. A kereskedelemben kapható oldatok esetén 320 ml/óra alatti infúziós sebesség nem javasolt. Ha az aminosavoldat beadása alatt erős hányinger vagy hányás jelentkezik, akkor egy másik farmakológiai osztályba tartozó antiemetikumot kell kipróbálni.
5. A Lutathera injekciós üveg radioaktivitását közvetlenül a beadás előtt meg kell mérni egy kalibrált radioaktivitásmérő rendszerrel.
6. A Lutathera infúziót az aminosavoldat megkezdése után 30 perccel kell elindítani, körülbelül 400 ml/óra sebességgel (ez az infúziós sebesség csak referenciaérték, és a beteg vénájának állapotának függvényében módosítható). A Lutathera-t 20–30 perc alatt kell beadni. Az infúzió teljes időtartama alatt állandó nyomást kell fenntartani az injekciós üvegben. A Lutathera beadásakor először a beteg perifériás vénás branüljéhez csatlakoztatott csőszerelvényt kell megnyitni, majd ezt követően a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciós zsákhöz csatlakoztatott infúziós szerelvényt. Az infúziós állvány magasságát úgy kell beállítani, hogy az kompenzálja az injekciós üveg belsejében lévő nyomásemelkedést vagy -csökkenést. A beteg karjának mozgását (az extrém flexiót vagy extenziót, amely a véna kompressziójával járhat) ha lehetséges, el kell kerülni.

7. A Lutathera áramlását az injekciós üvegből a betegbe, az infúzió teljes időtartama alatt monitorozni kell. Az infúzió beadásának megkezdése után röviddel a Geiger számlálóval meg kell mérni a kibocsátott radioaktivitást a beteg mellkasa fölött, hogy igazolja a Lutathera jelenlétét a véráramban. Ezt követően körülbelül 5 percnél ismét meg kell mérni a kibocsátott radioaktivitást a beteg mellkasánál és az injekciós üvegnél. Az infúzió beadása alatt a kibocsátott radioaktivitásnak a beteg mellkasánál egyenletesen nőnie, míg a Lutathera injekciós üvegnél csökkennie kell.
8. A teljes beadás biztosításához a Lutathera injekciós üveget állandó nyomáson kell tartani. Az injekciós üvegben az oldat szintjének az infúzió teljes beadása alatt azonosnak kell maradnia. Az oldat szintjét a beadása alatt ismételtelen vizuálisan ellenőrizni kell (ha PMMA tartályt használnak) vagy ólom szállítótartály használata esetén a csipesz segítségével ki kell emelni az injekciós üveget, és úgy kell megtekinteni a szintet.
9. Az infúziót le kell állítani, ha az injekciós üvegnél a kibocsátott radioaktivitás néhány percig (vagy két egymást követő mérésnél) stabil marad. Ez az egyetlen paraméter, amely alapján meghatározható a folyamat vége. A teljes mennyiség beadásához szükséges 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldat mennyisége eltérő lehet.
10. A beadott aktivitás egyenlő az infúzió beadása előtt az injekciós üvegben mért aktivitás, mínusz az infúziós üvegben maradt aktivitással. A méréseket kalibrált rendszerrel kell elvégezni.

Az alábbi táblázatban látható a Lutathera-kezelés alatt szükséges eljárások összefoglalása a gravitációs módszer esetén:

6. táblázat Az antiemetikus aminosavoldat és a Lutathera beadása

Beadott anyagok	Kezdeti ideje (perc)	Az infúzió sebessége (ml/óra)	Időtartam
Antiemetikum	0	-	bolus
Aminosavoldat, helyben elkészített (1 l) vagy kereskedelemben kapható oldat (1,5–2,2 l)	30	250–550 (kereskedelemben kapható oldatok esetén nem több mint 320 ml/óra)	4 óra
Lutathera és 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció	60	400	20–30 perc

A gyógyszer alkalmazása előtti utasításokat lásd a 12. pontban.

A beteg előkészítésére vonatkozó információkat lásd a 4.4 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

Kockázatnak kitett betegek

Az alábbi állapotok esetén a betegek hajlamosabbak a mellékhatások kialakulására. Ezért e betegek gyakoribb monitorozása javasolt a kezelés alatt. Dózismódosítást szükségessé tevő toxicitás esetén lásd az 5. táblázatot.

- A vese vagy a húgyutak morfológiai eltérései;

- Vizeletinkontinencia;
- Enyhe - közepesen súlyos krónikus vesebetegség, ≥ 50 ml/perces kreatinin-clearance értékkel;
- Korábbi kemoterápia;
- Legalább 2-es fokozatú (CTCAE) hematológiai toxicitás a lymphopenián kívül;
- Csontmetastasis;
- Korábbi ^{131}I vegyületekkel végzett onkológiai radiometabolikus kezelések vagy egyéb, nem árnyékolt radioaktív forrásokkal végzett kezelés;
- Egyéb malignus tumorok az anamnézisben, kivéve, ha a beteg már legalább 5 éve remisszióban van.

A Lutathera hatásmechanizmusa és tolerálhatósági profilja alapján (lásd 4.8 pont), az alábbi esetekben nem javasolt a kezelés megkezdése:

- Korábbi külső sugárforrással végzett radioterápia, amely a csontvelő több mint 25%-át érintette;
- NYHA III vagy IV stádiumú súlyos szívelégtelenség;
- Veseelégtelenség < 50 ml/perces kreatinin-clearance érték esetén;
- Károsodott hematológiai funkciók Hb $< 4,9$ mmol/l (8 g/dl) vagy vérlemezkeszám < 75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) vagy leukocytaszám < 2 G/l ($2000/\text{mm}^3$) (kivéve lymphopenia esetén);
- Májkárosodás összbilirubin > 3 -szor a normálérték felső határa vagy albuminaemia < 30 g/l és csökkent prothrombin ratio $< 70\%$;
- Szomatosztatin-receptor negatív vagy egyes visceralis elváltozások esetén (tumor felvételi pontszám < 2) a szomatosztatin-receptor képalkotó vizsgálat alapján kell dönteni.

Ha a fentiek ellenére az orvos mégis megkezdi a kezelést, akkor a beteget egyértelműen fel kell világosítani a Lutathera alkalmazásával járó kockázatokról. Az adag az orvos döntése alapján a beteg állapotának megfelelően módosítható.

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.

Vesevédelem és vesekárosodás

Mivel a lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid majdnem kizárólag a vesén keresztül ürül ki, ezért kötelező egyidejűleg L-lizin és L-arginin tartalmú aminosavoldatot beadni. Az aminosavoldat csökkenti a lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid proximális tubulusokon keresztüli reabszorpcióját, ami jelentősen csökkenti a vese sugárexpozícióját (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 Lutathera dózismódosítása esetén az aminosavoldat mennyiségének csökkentése nem javasolt. A betegeket biztatni kell, hogy az aminosavoldat beadása alatt és az azt követő órákban a lehető leggyakrabban ürítsék húgyhólyagjukat.

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

A vesekárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

Májkárosodás

Mivel azok közül a betegek közül, akiknek Lutathera-kezelést rendeltek, soknak van májmetasztázisa, ezért gyakran fordul elő eltérés már a kiindulási májfunkcióban. Ezért a kezelés alatt javasolt szérum ALAT-, ASAT-, a bilirubin- és az albuminszint monitorozása (lásd 4.2 pont).

A májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban.

Hányinger és hányás

A kezeléssel kapcsolatosan jelentkező hányinger és hányás elkerülése érdekében az aminosavoldat infúzió előtt 30 perccel intravénás antiemetikum bolus injekciót kell beadni (lásd 4.2 pont).

Szomatosztatin analógok egyidejű alkalmazása

A betegség tüneteinek kontrollálása érdekében szükség lehet szomatosztatin analógok egyidejű alkalmazására. A hosszú hatású szomatosztatin analógok alkalmazása kerülendő a Lutathera beadását megelőző 30 napban. Szükség esetén a betegek kezelhetők rövid hatású szomatosztatin analógokkal a Lutathera alkalmazása előtti 4 hétben, a Lutathera beadása előtti 24 óráig.

A csontvelőfunkció és/vagy vérkép eltérései

A mellékhatások lehetősége miatt a vérképet monitorozni kell a kezelés elkezdésekor a kezelés alatt, és bármilyen esetleges toxicitás megoldódásáig (lásd 4.2 pont).

Myelodisplasiás szindróma és akut leukaemia

A Lutathera-kezelés után későn jelentkező myelodisplasiás szindróma (MDS) és akut leukaemia (AL) kialakulását figyelték meg (lásd 4.8 pont), a kezelés után körülbelül 28, (9–41, 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 kezeléseik száma, a korábbi kemoterápiás (főként alkilálószerrel végzett) kezeléseik és a korábbi sugárkezelés mind az MDS/AL potenciális kockázati és/vagy prediktív tényezői.

Hormonális krízisek

A Lutathera kezelést követően előfordulhat nagymennyiségű hormon- vagy biológiailag aktív anyag felszabadulás, 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.

Tumor lízis szindróma

A lutécium- (^{177}Lu)-tartalmú gyógyszerekkel történő kezelést követően tumor lízis 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 óvatossággal kell eljárni. A vesefunkciót és az elektrolit-egyensúlyt a kezelés megkezdésekor és annak folyamán ellenőrizni kell.

Sugárvédelmi előírások

A Lutathera-t kizárólag egy erre a célra behelyezett intravénás branülön keresztül szabad csak beadni. A branül megfelelő helyzetét az infúzió előtt és alatt ellenőrizni kell. A Lutathera-val kezelt 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 45 órán belül következik be. A nukleáris medicina szakorvos 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 beteget biztatni kell, hogy a Lutathera beadása után a lehető leggyakrabban ürítse a húgyhólyagját. A betegeknél meg kell mondani, hogy a kiürülés elősegítése érdekében igyanak nagy mennyiségű vizet (óránként 1 pohárral) az infúzió napján, illetve az azt követő napon. A beteget a naponta történő székletürítésre és szükség esetén hashajtó használatára is biztatni kell. A vizeletet és a székletet az országos 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 orvostechnikai 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 beteg elbocsátása előtt a nukleáris medicina szakorvos elmagyarázza a betegnek a szükséges sugárvédelmi szabályokat, és a családtagokkal és más személyekkel szembeni megfelelő magatartást, 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.

A más személyekkel létesített szoros kontaktust a Lutathera beadását követő 7 napban korlátozni kell, és gyermekek, illetve terhes nők esetében napi maximum 15 percre kell korlátozni legalább 1 méteres távolság megtartása mellett. A betegeknek 7 napig külön hálószobában kell aludniuk, és ezt az időtartamot gyermekek és terhes partnerek esetében 15 napra kell növelni.

Javasolt teendők extravasatio esetén

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

A beadáshoz használt minden szerelést meg kell tartani a reziduális radioaktivitás, a valójában beadott aktivitás, 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 álljon 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 injekció beadása, a vazodilatáció 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 orvosnak tájékoztatnia kell a beteget az extravasatiós sérüléssel kapcsolatos kockázatokról, és tanácsot kell adnia az esetleges kezeléssel 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 vizeletinkontinens 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 sugárzás-expozíciót rákos megbetegedések előidézésével és örökletes károsodások kialakulásának lehetőségével jár. 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.

Különleges figyelmeztetések

A készítmény legfeljebb 3,5 mmol (81,1 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, amit alacsony nátrium tartalmú diéta esetén figyelembe kell venni.

A környezetvédelmi kockázatokra vonatkozó óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A szomatosztatin és analógjai kompetitíven kötődnek a szomatosztatin-receptorokhoz. Ezért a hosszú hatású szomatosztatin analógok alkalmazása kerülendő a gyógyszer beadását megelőző 30 napban. Szükség esetén a betegek kezelhetők rövid hatású szomatosztatin analógokkal a Lutathera alkalmazása előtti 4 hétben a beadás előtti 24 óráig.

Rendelkezésre állnak azzal kapcsolatos eredmények, hogy a kortikoszteroidok az SST2 receptorok down-regulációját indukálhatják, ezért óvatosságból a Lutathera kezelés előtt kerülendő a nagy dózisú glükokortikoidok ismételt alkalmazása. A korábbi krónikus glükokortikoid-kezelésben részesülő betegeket alaposan ki kell vizsgálni, hogy megfelelő szomatosztatin-receptor expresszióval rendelkeznek-e. Nem ismert, hogy a Lutathera beadásakor fellépő hányinger és hányás megelőzésére egyidejűleg, intermittálóan alkalmazott glükokortikoszteroidokkal fellép-e kölcsönhatás. Ezért a glükokortikoidok preventív antiemetikus kezelésként való alkalmazása kerülendő. Abban az esetben, ha a hányinger és hányás kezelésére alkalmazott terápiák elégtelennek bizonyulnak, egyetlen adag kortikoszteroid beadható, feltéve, hogy nem a Lutathera-infúzió megkezdése előtt vagy annak befejezését követő 1 órán belül kerül beadásra.

Mivel a Lutathera nem gátolja, illetve nem indukálja jelentős mértékben a CYP450 enzimeket, a pre-klinikai vizsgálatokban nem lép specifikus interakcióba a P-glikoproteinnel (efflux transzporterrel), valamint az OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 és a BCRP transzporterekkel, ez alapján kicsi annak valószínűsége, hogy a Lutathera jelentős gyógyszerkölsönhatásokba lépne más gyógyszerekkel.

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 kezelés alatt, valamint azt követően még legalább 6 hónapon keresztül a kezelés befejezését követően a betegeknek nemüktől függetlenül megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük a terhesség elkerülésére.

Terhesség

A lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotiddal a reproduktív funkcióra vonatkozó állatkísérleteket nem végeztek. A terhes nőknél radionuklidokkal végzett eljárás alatt a magzatot is sugárterhelés éri. A Lutathera alkalmazása megállapított terhesség vagy annak gyanújának fennállása esetén, illetve, ha a terhességet nem zárták ki, ellenjavallt az ionizáló sugárzással járó kockázat miatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lutécium (^{177}Lu)-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

Egyik nemből sem végeztek állatkísérleteket a lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid termékenységre gyakorolt hatásainak megállapítására. A lutécium (^{177}Lu)-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. Betegek esetén a sperma- vagy petesejt-lefagyasztás egy átgondolható opció 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 mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. 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 ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

7. táblázat A klinikai vizsgálatok és a poszt-marketing surveillance alatt jelentett mellékhatások gyakorisága

Szervrendszer a MedDRA elnevezés szerint	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			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	Thrombocytopenia ² Lymphopenia ³ Anaemia ⁴	Leukopenia ⁵ Neutropenia ⁶	Refrakter cytopenia egy sejtvonalat érintő dysplasiával Nephrogen anaemia

Szervrendszer a MedDRA elnevezés szerint	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
tünetek	Pancytopenia		Csontvelőelégtelenség Thrombocytopeniás purpura
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Hypersensitivitás
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 Tumor lízis 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 Somnolencia 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
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 Felhasi fájdalom Dyspepsia Gastritis	Szájszárazság Flatulencia Ascities Gastrointestinalis fájdalom Stomatitis Haematochezia Hasi diszkomfort

Szervrendszer a MedDRA elnevezés szerint	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
			Bélelzáródás Colitis Akut pancreatitis Rectalis haemorrhagia Melaena Alhasi fájdalom Haematemesis Haemorrhagiás ascites Ileus
Máj és epebetegségek, illetve tünetek		Hyperbilirubinaemia ⁹	Csökkent hasnyálmirigy enzimszint 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 Izomspasmus	
Vese és húgyúti betegségek és tünetek		Akut vesekárosodás Haematuria Veseelégtelenség Proteinuria	Leukocyturia Vizeletinkontinencia Csökkent glomeruláris filtrációs ráta Vesebetegség Akut prerenalis 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
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		A vér emelkedett kreatinin szintje Emelkedett GGT* szint Emelkedett ALAT** szint Emelkedett ASAT*** szint A vér emelkedett ALP**** szintje	A vér csökkent kálium szintje A vér emelkedett karbamid szintje Emelkedett glikozilált hemoglobin szint Csökkent hematokrit érték Vizelet fehérje Fogyás A vér emelkedett kreatin-foszfokináz szintje A vér emelkedett laktát-dehidrogenáz szintje

Szervrendszer a MedDRA elnevezés szerint	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
			Emelkedett katekolaminszint, C-reaktív proteinszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Claviculatörés
Sebészeti és egyéb orvosi beavatkozások és eljárások		Transzfúzió	Hasüregi drenázs Dialysis Gastrointestinalis szondabehelyezés Sztentbehelyezés 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 Hypertensio és hypertensiv 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

* Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz szint

** Alanin-aminotranszferáz

** Aszpartát-aminotranszferáz

**** Alkalikus foszfatáz

Kiválasztott mellékhatások leírása

Csontvelőtoxicitás

Csontvelőtoxicitásról (myelo-/hematotoxicitásról) számoltak be, amely az összes sejtvonalat érintő, változatos, reverzibilis/átmeneti vérsejtszám-csökkenéssel járt (bármilyen kombinációjú citopenia, pl. pancytopenia, bicytopeniák, izolált monocytopeniák – anaemia, neutropenia, lymphocytopenia és thrombocytopenia). A megfigyelt jelentős szelektív B-sejtdepláció ellenére a peptid receptor radioaktív izotóp- (PRRT-) után nem fokozódott a fertőzések szövődmények száma.

A Lutathera-kezelést követően irreverzibilis hematológiai kórfolyamatokról számoltak be, pl. premalignus és malignus vérképzőszervi daganatokról (azaz myelodysplasiás szindrómáról és akut myeloid leukaemiáról).

Nephrotoxicitás

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 - közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél a Lutathera-kezelés előtt javasolt az egyéni előny/kockázat elemzés. A további részleteket lásd a 4.2 pontban (3. táblázat) és a 4.4 pontban. A Lutathera alkalmazása súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

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 (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 „egy adagos“ és „felhasználásra kész“ kiszerelésben kapható, és meghatározott radioaktivitással rendelkezik. Túlادagolás esetén a radioaktivitással kapcsolatos mellékhatások gyakoriságának fokozódása várható.

A Lutathera alkalmazásából eredő sugárzás-túlادagolás 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. Segít az alkalmazott effektív dózis megbecslése.

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

- Hematológiai monitorozás: fehérvérsejtszám, vérlemezkeszám és hemoglobinszint meghatározás
- Vérékémiai monitorozás: szérum kreatinin és glykaemia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb terápiás radiofarmakonok, ATC kód: V10XX04

Hatásmechanizmus

A lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid nagy affinitással kötődik a szomatosztatin-receptor 2-es altípusához (sst2). Ezáltal kötődik az sst2 receptorokat overexpresszáló malignus sejtekhez.

A lutécium-177 (^{177}Lu) β^- emittáló radionuklid maximális penetrációs tartománya a szövetekbe 2,2 mm (átlagos penetrációs tartománya 0,67 mm), amely elegendő a tumoros célsejtek elpusztításához anélkül, hogy a szomszédos egészséges sejtekre számottevő hatást gyakorolna.

Farmakodinámiás hatások

Az alkalmazott koncentrációban (összesen körülbelül 10 $\mu\text{g/ml}$ a szabad és radioaktívan jelölt forma), az oxodotreotid peptid nem fejt ki semmilyen klinikailag releváns farmakodinámiás hatást.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A NETTER-1 III-as fázisú, multicentrikus, rétegzett, nyílt címkés, randomizált, komparátor készítménnyel kontrollált, párhuzamos csoportos vizsgálat a Lutathera (8 hetente, összesen 4 alkalommal adott 7400 MBq aktivitás) és aminosavoldat, valamint a legjobb szupportív ellátás (best supportive care, BSC, 30 mg hosszú hatású oktreotid [LAR] 4 hetente a tünetek kontrollálására, a Lutathera alkalmazása előtti 4 hetes időszakban rövid hatású oktreotiddal helyettesítve) egyidejű alkalmazásának nagy dózisú LAR oktreotiddal (4 hetente 60 mg) történő összehasonlítására inoperábilis, progresszív, szomatosztatin-receptor-pozitív, középbél carcinoid tumoros betegeknel. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt, amelyet a szolid tumorokra vonatkozó válaszártékelő kritériumok (RECIST 1.1) alapján, független radiológiai vizsgálattal állapítottak meg. A másodlagos végpontok között volt az objektív válaszarány

(objective response rate, ORR), a teljes túlélés (overall survival, OS), a tumor progresszióig eltelt idő (time to tumour progression, TTP), a gyógyszer biztonságossága és tolerálhatósága, valamint az életminőség (quality of life, QoL).

Kétszázharmincegy (231) beteget randomizáltak a Lutathera (n=117) vagy az oktreotid LAR (n=114) csoportba. A demográfiai adatok, valamint a betegek és a betegségek jellegzetességei kiegyenlítettek voltak a csoportok között, a medián életkor 64 év volt, és a populáció 82,1%-a fehér bőrű volt.

A vizsgálati terv szerinti végleges PFS statisztikai elemzés időpontjában (meghatározott határidejének napja 2015. július 24.) a központilag megerősített progrediáló betegség vagy a halálesetek száma 21 volt a Lutathera karon, és 70 volt az oktreotid LAR karon (8. táblázat). A PFS jelentősen eltért ($p < 0,0001$) a két kezelési csoport között. A Lutathera-kezelésre vonatkozó medián PFS-t nem érték el az elemzés időpontjáig, az oktreotid LAR esetén ez 8,5 hónap volt. A kockázati arány Lutathera esetében 0,18 (95%-os CI: 0,11 - 0,29), ami azt jelenti, hogy a Lutathera-kezelés mellett 82%-kal csökken a betegség progressziójának vagy a halál bekövetkeztének az esélye az oktreotid LAR-hoz képest.

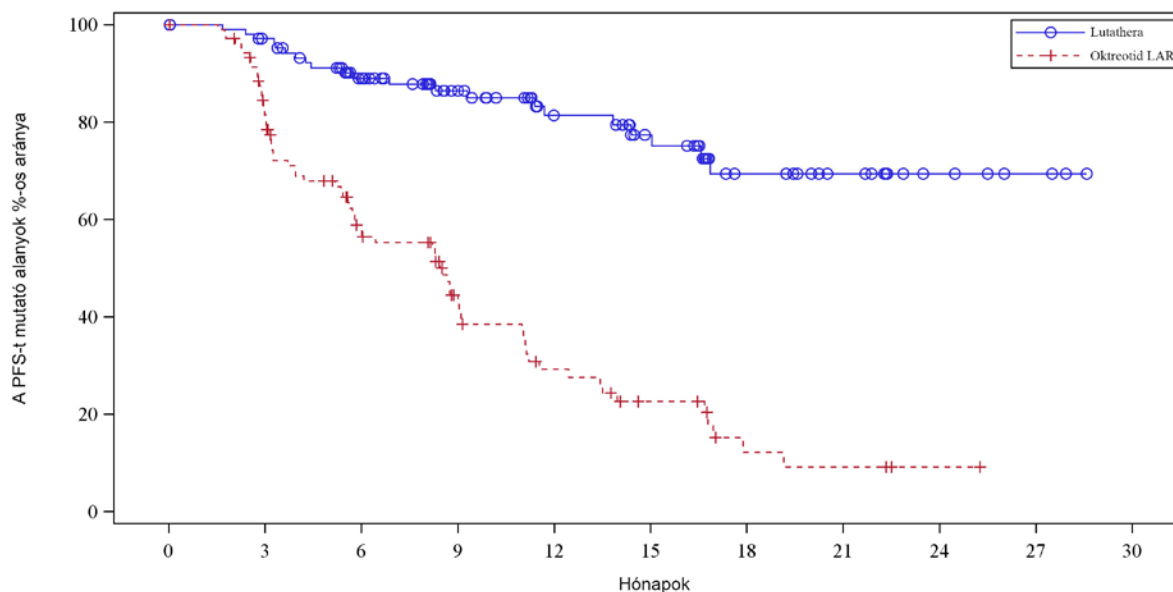
8. táblázat A NETTER-1 III-as fázisú vizsgálatban megfigyelt progressziómentes túlélés (PFS) a progresszív középhél carcinoid tumoros betegeknél – határidő dátuma 2015. július 24. (teljes elemzési halmaz (FAS), N=229)

	Kezelés	
	Lutathera	Oktreotid LAR
N	116	113
A betegek száma, akiknél jelentkezett az esemény	21	70
Kiléptetett betegek száma	95	43
Hónapok medián (95%-os CI)	Nem érték el	8,5 (5,8; 9,1)
A Lograng-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 (FAS-ra) vonatkozó, 2015. július 24-i határidejű PFS Kaplan-Meier görbéje a 3. ábrán látható.

3. ábra A progresszív középbeli carcinoid tumoros betegek PFS adatainak Kaplan-Meier görbéi - határidő dátuma 2015. július 24. (NETTER-1 III-as fázisú vizsgálat; teljes elemzési halmaz (FAS), N=229)



A post-hoc statisztikai analízis időpontjában (2016. június 30.) a betegségprogressziók és halálozások központilag igazolt száma 30 volt a Lutathera karon, és 78 esemény volt az oktreotid LAR karon (9. táblázat). A PFS szignifikáns eltérést mutatott ($p < 0,0001$) a kezelési csoportok között. A Lutathera esetén a medián PFS 28,4 hónap, míg az oktreotid LAR esetén 8,5 hónap volt. A Lutathera esetén a relatív kockázat 0,21 (95%-os CI: 0,14 – 0,33) volt, ami 79%-os csökkenést jelez a progresszió vagy elhalálozás vonatkozásában a Lutathera esetén, az oktreotid LAR-hoz képest.

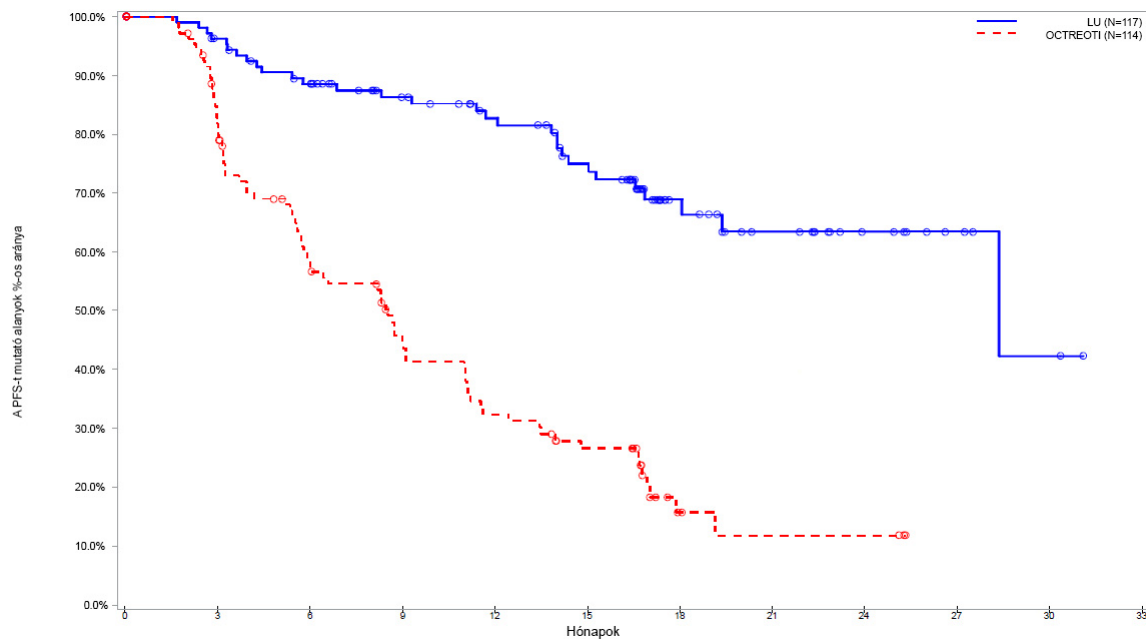
9. táblázat A NETTER-1 III-as fázisú vizsgálatban megfigyelt progressziómentes túlélés (PFS) a progresszív középbeli carcinoid tumoros betegeknél – határidő dátuma 2016. július 30. (teljes elemzési halmaz (FAS), N=231)

	Kezelés	
	Lutathera	Oktreotid LAR
N	117	114
A betegek száma, akiknél jelentkezett az esemény	30	78
Kiléptetett betegek száma	87	36
Hónapok medián (95%-os CI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
A Log-rank próba p-értéke	<0,0001	
Kockázati arány (95%-os CI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: a betegek száma, CI: konfidencia intervallum.

A teljes elemzési halmazra (FAS-ra) vonatkozó, 2016. július 30-i határidejű PFS Kaplan-Meier görbéje a 4. ábrán látható.

4. ábra A progresszív középbeli carcinoid tumoros betegek PFS adatainak Kaplan-Meier görbéi - határidő dátuma 2016. július 30. (NETTER-1 III-as fázisú vizsgálat; teljes elemzési halmaz (FAS), N=231)



A teljes túlélés tekintetében az időközi elemzés időpontjában (2015. július 24-én) 17 haláleset volt a Lutathera csoportban, és 31 az oktreotid LAR 60 mg csoportban, a kockázati arány pedig 0,459 volt a Lutathera javára, azonban nem érte el az időközi elemzés szignifikanciaszintjét (HR 99,9915% CI: 0,140; 1,506). A medián OS 27,4 hónap volt az oktreotid LAR csoportban, a Lutathera csoportban pedig nem érték el. Egy körülbelül egy év múlva (2016. június 30-án) végzett aktualizálás során hasonló tendencia mutatkozott, a Lutathera csoportban 28 halálesettel, az oktreotid LAR 60 mg csoportban 43 halálesettel, a HR 0,536 és a medián OS 27,4 az oktreotid LAR karon, és a Lutathera karon még mindig nem érték el. A végleges OS elemzést 158 kumulatív halálesetnél végzik el.

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 neuroendokrin tumor modulja (EORTC QLQ-GI.NET-21) segítségével értékelték.

A 84. hétre az eredmények az egészségi állapottal összefüggő teljes, globális életminőség javulását mutatták a Lutathera-kezelés mellett, az Octreotide LAR kar betegeihez képest.

Az I/II-es fázisú Erasmus vizsgálat egy egy központban zajló, egykaros, nyílt vizsgálat volt az aminosavoldattal együtt (4 alkalommal, 8 hetente 7400 MBq dózisban) adott Lutathera hatásosságának vizsgálatára szomatostatin-receptor-pozitív tumorban szenvedő betegeknél. A vizsgálatba bevont betegek átlagos életkora 58,4 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 tumorban szenvedő holland beteg adatain 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 10. táblázatban a tumortípus szerinti felosztással együtt.

10. táblázat A legjobb válasz, az ORR és a DoR az I/II-es fázisú Erasmus vizsgálat holland GEP és bronchialis NET tumorban 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*	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
Előbél**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28%	85%	22,3	0,0	38,0
Középbél	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27%	41%	15,3	10,5	17,7
Utóbél	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 választ mutatók aránya (CR+PR); DoR = A válasz időtartama

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

A PFS és az OS teljes medián értéke a teljes elemzési halmazt képző GEP és bronchialis NET tumorban szenvedő holland populációban (360 beteg), valamint a tumortípus szerinti felosztás a 11. táblázatban látható.

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

	N	PFS Idő (hónapok)			OS Idő (hónapok)		
		Medián	95%-os CI		Medián	95%-os CI	
Összes*	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
Előbél**	12	43,9	10,9			21,3	
Középbél	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Utóbél	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = Progressziómentes túlélés; OS = Teljes túlélés

* 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. A lutécium (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid-kezelés alatt egyidejű oktreotid LAR-kezelésben nem részesülő betegek alcsoportjában (25,4 hónap [95%-os CI 22,8-30,6]) a progressziómentes túlélésben nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget az oktreotid LAR kezelésben részesülő csoporthoz képest (30,9 hónap [95%-os CI 25,6-34,8]) (p = 0,747).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Lutathera vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a GEPNET indikációkban (kivéve neuroblastoma, neuroganglioblastoma, pheochromocytoma esetén). Lásd 4.2 pont.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

Halmozás a szervezetben

A lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid gyorsan eloszlik a szervezetben, a beadást követő 4 óra múlva 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 (^{177}Lu)-oxodotreotid gyorsan kiürül a vérből.

Egy humán plazmával végzett vizsgálat alatt, amelynek célja a nem radioaktív vegyület (lutécium (^{175}Lu)-oxodotreotid) plazmafehérje kötődésének megállapítása volt, a kötődés mértéke 50%-osnak mutatkozott.

A lutécium (^{175}Lu)-oxodotreotidból a lutécium transzkelációját a szérum proteinekbe nem figyelték meg.

Biotranszformáció

A NETTER-1 III-as fázisú vizsgálat dozimetriai, farmakokinetikai és EKG alvizsgálata keretében 20 betegtől vett vizeletminta elemzése alapján kimutatták, hogy a lutécium (^{177}Lu)-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 (^{177}Lu)-oxodotreotid radiokémiai tisztasága közel 100% a legtöbb analitikai mintában (a legalacsonyabb radiokémiai tisztaságérték 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 (^{177}Lu)-oxodotreotid beadása után 1 órával gyűjtött vizeletminták HPLC elemzése alapján kapott korábbi megállapítást, hogy a lutécium (^{177}Lu)-oxodotreotid nagyrészt (91%-ban) változatlan formában választódik ki.

Ezt az adatot alátámasztja a humán hepatocyták *in vitro* metabolizmusának vizsgálata is, ahol nem volt megfigyelhető a lutécium (^{175}Lu)-oxodotreotid metabolizációja.

Elimináció

Az Erasmus I/II-es fázisú és a NETTER-1 III-as fázisú vizsgálatok adatai alapján a lutécium (^{177}Lu)-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.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányokon végzett toxikológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy akár 4550 MBg/kg aktivitású egyszeri intravénás injekció is jól tolerálható, haláleset nem fordult elő. A normál vegyület (nem radioaktív lutécium (^{175}Lu)-oxodotreotid) egyszeri intravénás injekciója patkányoknál és kutyáknál 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (patkány) és 3200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (kutya) jól tolerálható volt mindkét állatfajnál, és haláleset nem fordult elő. Négy egymást követő alkalmazás esetén, 2 hetente 1250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nem sugárzó vegyületet adva patkányoknak, és 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 (^{175}Lu)-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

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

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 4.2 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.

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

A radioaktív gyógyszerek tárolását a radioaktív anyagokra vonatkozóan az adott országban érvényes jogszabályoknak megfelelően kell végezni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó, színtelen I-es típusú injekciós üveg bromobutil gumidugóval és alumíniumkupakkal lezárva. Az injekciós üveg 20,5–25,0 ml 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 tárolási előírások 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 és a tartály sértetlensége az előkészítés során bármikor megszűnik, 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 kontaminációja révén kockázattal jár. Ennek megfelelően a nemzeti szabályozással összhangban sugárvédelmi óvintézkedések betartása kötelező.

A testfelszín és a dózis aránya és az akkumulált dózis számos tényezőtől függ. A helyszínen és a munkavégzés alatt végzett mérések kritikus fontosságúak, és azokat gyakorolni kell a személyzetet érő dózis pontos és informatív meghatározásához. Tanácsos, hogy az egészségügyi személyzet korlátozza a Lutathera injekcióval kezelt betegekkel való szoros érintkezést. A beteg monitorozásához javasolt a televízió rendszerű monitor használata. A ¹⁷⁷Lu féléletideje miatt a belső szennyeződés elkerülése különösen javasolt. A radiofarmakkal (injekciós üveg/fecskendő) való közvetlen érintkezés megelőzésére jó minőségű védőkesztyű (latex/nitril) viselése szükséges. A sugárexpozíció minimalizálása érdekében az időbeli, távolságbeli és az árnyékolásra vonatkozó korlátozásokat (az injekciós üveg kezelésének csökkentése és a gyártó által rendelkezésre bocsátott anyag használata) be kell tartani.

A készítmény valószínűleg relatíve 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 személy közvetlen családtagjai vagy a nyilvánosság 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 országos szabályozásban foglalt óvintézkedéseket.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1226/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 26.

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, azonban a Lutathera javasolt 29 600 MBq (7400 MBq 4-szeri alkalmazása) kumulatív dózisa mellett, 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.

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 sémája (7400 MBq 4-szeri beadása) biztonságos.

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

Szerv	A szerv által elnyelt dózis (mGy/MBq) (n=20)	
	Átlag	SD
Mellékvese	0,04	0,02
Agy	0,03	0,02
Emlő	0,03	0,01
Epehólyagfal	0,04	0,02
A vastagbél alsó szakaszának fala	0,03	0,02
Vékonybél	0,03	0,02
Gyomorfal	0,03	0,02
A vastagbél felső szakaszának fala	0,03	0,02
Szívfal	0,03	0,02
Vese	0,65	0,29
Máj	0,49	0,62
Tüdő	0,03	0,01
Izom	0,03	0,02
Petefészek**	0,03	0,01
Hasnyálmirigy	0,04	0,02
Vörös csontvelő	0,03	0,03
Osteogen sejtek	0,15	0,27
Bőr	0,03	0,01
Lép	0,85	0,80
Here*	0,03	0,02
Csecsemőmirigy	0,03	0,02
Pajzsmirigy	0,03	0,02
Húgyhólyagfal	0,45	0,18
Méh**	0,03	0,01
Teljes test	0,05	0,03

*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

Minőségellenőrzés

Az oldatot a felhasználás előtt vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy a csomagolás nem sérült-e, illetve az oldat nem szennyezett-e. Kizárólag látható részecskéktől mentes, tiszta oldat használható fel. A megtekintést sugárvédelmi árnyékolás mellett kell elvégezni. Az injekciós üveget tilos felnyitni!

Ha az injekciós üveg sértetlensége a gyógyszer előkészítése alatt bármikor megszűnik, akkor a készítmény nem használható fel.

Az infúzió beadása előtt az injekciós üveg radioaktivitását egy megfelelő radioaktivitáskalibráló rendszer segítségével meg kell mérni, annak igazolásához, hogy a beadni kívánt mennyiség megfelelő az infúzió beadásakor tervezett beadandó mennyiségnek.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani (lásd 6.6 pont).

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. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Olaszország

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket 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.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

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

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali 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 kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Lutathera egyes tagállamokban történő forgalmazásának elindítása előtt a forgalomba hozatali 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 peptidreceptor radionuklid kezelés okoz, valamint, hogy tájékoztatást nyújtson saját maguk és az őket körülvevő emberek felesleges expozíciójának korlátozása érdekében szükséges óvintézkedésekről.

A forgalomba hozatali 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 peptidreceptor 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 ÁRNYÉKOLÓ TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

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

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Acetecetsav, nátrium-acetát, gentizinsav, aszkorbinsav, pentetinsav, 9 mg/ml nátrium-klorid oldatos injekció, 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)

Egy adagot tartalmazó injekciós üveg.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás.

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.

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

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 FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel,
01630 Saint Genis Pouilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1226/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

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 alkalmazás

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 SÚLYRA, 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 Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)

Olaszország

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Olaszország

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

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

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd 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 nukleáris medicina kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről nukleáris medicina 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?

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 szolgáló radioaktív gyógyszer. 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 kezelőorvos úgy gondolja, hogy 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
- 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 ritkán a Lutathera-kezelés befejezése után több évvel is kialakulhat.

A Lutathera fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha vese- vagy húgyúti fejlődési rendellenessége van
- ha vizeletinkontinenciában szenved

- ha enyhe- közepes mértékű krónikus vesebetegségben szenved
- ha már korábban részesült daganatellenes kezelésben (kemoterápiában)
- ha enyhe eltérések vannak a vérképében
- ha csontáttétje van
- ha korábban bármilyen izotópkezelésben részesült
- ha ez elmúlt 5 évben bármilyen egyéb daganatos betegsége volt

A Lutathera- (lutécium- (¹⁷⁷Lu)-oxodotreotid) kezelés tumor lízis 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 végez majd Önnél a szindróma nyomkövetése érdekében. Ha izomgörcsöt, izomgyengeséget, zavartságot vagy légszomjat tapasztal, tájékoztassa kezelőorvosát.

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Lutathera

Feltétlenül tájékoztassa nukleáris medicina kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a szomatostatin analógokat, glükokortikoidokat (más néven kortikoszteroidok), mivel ezek befolyásolhatják a kezelését. Ha Ön szomatostatin analógokat szed, akkor lehetséges, hogy megkérlik, hogy egy rövid időre függessze fel és/vagy módosítsa a kezelést.

Terhesség, szoptatás és termékenység

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

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

Tájékoztatnia kell nukleáris medicina kezelőorvosát 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 kezelőorvosával.

A Lutathera-kezelés alatt, valamint azt követően még a kezelés befejezését követő legalább 6 hónapon keresztül mindkét nem képviselőinek megfelelő óvintézkedéseket kell tenni a terhesség elkerülésére.

Termékenység

A gyógyszerből származó ionizáló sugárzás károsíthatja a termékenységet. Ha a kezelés után gyermeket szeretne, akkor javasolt a genetikai tanácsadás. A kezelés előtt felajánlhatják önnek a sperma- vagy petesejt-lefagyasztás 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 milliliterenként 0,14 mmol (3,2 mg) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. Hogyan kell alkalmazni a Lutathera-t?

A radioaktív gyógyszerek felhasználására, kezelésére és kidobására 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.

A javasolt adag egyszeri infúzióban beadott 7400 MBq (megabecquerel, a radioaktivitás egysége), 8 hetente, 4 alkalommal beadva.

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 tájékoztatja majd Önt, hogy mikor hagyhatja el az ellenőrzött területet vagy a kórházat.

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 injekciót fog kapni.

Az eljárás időtartama

Nukleáris medicina kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt az eljárás szokásos időtartamáról.

A gyógyszer infúziója 20–30 percig tart; de a teljes beadási eljárás körülbelül 5 órát vesz majd igénybe.

A kezelés monitorozása

A Lutathera-kezelés befolyásolhatja a vérsejteket, a máj és a vese működését (lásd 4. pont). Emiatt kezelőorvosa rendszeres időközönként vérvizsgálatokat végeztet majd annak érdekében, hogy megállapítsa az Ön kezelésre való további alkalmasságát, illetve, hogy a lehető legkorábban észlelje az esetleges mellékhatásokat. A vizsgálatok eredménye alapján lehetséges, hogy kezelőorvosa szükség esetén késlelteti vagy leállítja a kezelést.

A Lutathera alkalmazása után

Megkéri majd, hogy igyon elegendő mennyiségű vizet (óránként 1 pohárral), ürítsen vizeletet óránként az infúzió beadásának napján és az azt követő napon, igyekezzen, hogy legyen minden nap széklete, hogy a gyógyszer minél hamarabb kiürüljön a szervezetéből.

A másokat érő radioaktív sugárzás minimálisra történő csökkentése érdekében, a gyógyszer radioaktivitása miatt be kell tartania az alábbi óvintézkedéseket.

A területre vonatkozó jelenlegi ismeretek és tapasztalatok, valamint a gyógyszer gyógyszerészeti jellemzői alapján a családtagokra és a környezetében lévő többi emberre vonatkozó becsült egészségügyi kockázat alacsony. Ennek ellenére azonban, mások maximális biztonsága érdekében be kell tartania az alábbi szabályokat. Ezek a szabályok a radioaktív gyógyszerek sok éves alkalmazása alapján vannak meghatározva, és nemzetközi szervezetek ajánlásait is tartalmazzák.

Általános szabály

A Lutathera-kezelést követő 7 napon keresztül kerülnie kell az Önnel élő emberekkel a szoros kapcsolatot, minimum egy méter távolságot kell tartania.

A mellékhelyiség használata

A mellékhelyiséget ülő helyzetben kell használni, férfiaknak is. Elengedhetetlenül fontos a vécépapír használata minden alkalommal. Szintén fontos, hogy megmossa a kezét, hogy ne szennyeződjene a

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

Érintkezés gyermekekkel és terhes nőkkel

Erősen ajánlott a gyermekekkel és a terhes nőkkel való érintkezés kerülése a beadást követő 7 napon keresztül.

Partner és családtagok

A Lutathera alkalmazását követő 7 napban:

- Aludjon külön ágyban, legalább 1 méterre a többiektől. Ha partnere terhes, akkor ezt 15 napon keresztül tartsa be.

Szoptatás

A szoptatást abba kell hagyni. Ha a Lutathera-kezelésre szükség van a szoptatás alatt, akkor a gyermeket el kell választani.

Terhesség

Az ionizáló sugárzás a magzatra nézve káros, ezért a teherbeesés ellenjavallt. A fogamzóképes férfiaknak és nőknek a kezelés alatt és azt követően 6 hónapon keresztül hatékony fogamzásgátló eszközök segítségével meg kell akadályozniuk a gyermeknemzést.

Különleges segítséget igénylő betegek

Ágyhoz kötött vagy mozgáskorlátozott betegeknél javasolt egy gondozó segítségével igénybevétele. A fürdőszobában történő segítségnyújtáskor a gondozónak a beadást követő 7 napon keresztül vízhatlan, egyszer használatos kesztyűt kell viselnie. Speciális orvosi segédeszközök, pl. katéter, sztómazsák, ágytál, zuhanyrózsa vagy bármilyen olyan eszköz használatakor, amely szennyeződhet a testnedveivel, azokat azonnal ki kell üríteni a vécékagylóba, illetve az eszközt el kell mosni. Ha bárki segít Önnek a hányadék, vér, vizelet vagy széklet eltakarításában, akkor műanyag kesztyűt kell viselnie, majd azokat speciálisan erre a célra szolgáló műanyag zsákba kell dobni (az alábbi „Hulladékkezelési ajánlások” című részben foglaltak szerint).

Edények és fürdőszobai kiegészítők

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

- A használat után minden törülköződőt és/vagy vécépapírt azonnal le kell húzni a vécén.
- A mellékhelyiség használata után mindig mosson kezet.
- Minden nap zuhanyozzon le.
- Minden papírt, amely a testnedveivel, pl. vérrel, vizelettel vagy széklettel szennyeződött, húzzon le a vécén. A vécébe nem dobható anyagokat, pl. egészségügyi betétet és kötszereket speciálisan erre a célra szolgáló műanyag zsákba kell dobni (az alábbi „Hulladékkezelési ajánlások” című részben foglaltak szerint).
- 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.

Hulladékkezelési ajánlások

A specifikusan erre a célra szolgáló műanyag zsákot tartsa elkülönítve a több hulladéktól, illetve 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 zsák háztartási hulladékként kidobható.

Kórházi vagy sürgősségi ellátás

Amennyiben bármilyen okból sürgős orvosi ellátásra vagy nem tervezett kórházi kezelésre van szüksége a kezelést követő 3 hónapon belül, akkor mindenképpen tájékoztassa az egészségügyi

dolgozókat a radioaktív kezelés természetéről, dátumáról és dózisáról. Ennek megkönnyítése érdekében mindig tartsa magánál a zárójelentést.

Utazás

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

Nukleáris medicina kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, ha a gyógyszer beadását követően be kell tartania bármilyen egyéb különleges óvintézkedést. Ha kérdései vannak, forduljon nukleáris medicina kezelőorvosához.

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 kezelőorvos pontosan ellenőriz. Túladagolás esetén azonban megfelelő kezelésben fogják részesíteni.

Ha bármilyen további kérdése lenne a Lutathera alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg az eljárást felügyelő nukleáris medicina kezelőorvost.

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 hosszantartó is lehet és/vagy állandósulhat.

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

Egyéb esetleges mellékhatások lehetnek: hányinger, hányás (általában az első 24 órán belül) és étvágycsökkenés.

A sugárzás lehetséges késői (az első 24 óra után jelentkező) mellékhatása a fáradékonyság.

Ezek mellett a tumorsejtek kezelés hatására bekövetkező pusztulása és szétrohadása miatt fennáll a veszélye, hogy ezekből a sejtekből nagymennyiségű hormon szabadul fel, ami fokozza vagy kiváltja a neuroendokrin tumorról kapcsolatos tüneteket, pl. hasmenést, kipirulást, hőhullámokat, szívritmuszavarokat, légszomjat stb. Amennyiben ilyen tüneteket tapasztal, akkor haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, aki elrendelheti, hogy maradjon a kórházban megfigyelésre, illetve szükség esetén kezelésre.

Az alábbiakban szerepel a mellékhatások gyakoriság szerinti összefoglalása:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

Hányinger, hányás, fáradékonyság, alacsony vérlemezkészám (trombocitopénia), alacsony fehérvérsejtszám (limfopénia), alacsony vörösvértestszám (anémia), csökkent étvágy, az összes vörösvérsejtszámának csökkenése (páncitopénia)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 embert érinthet)

Alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia vagy neutropénia), izomfájdalom, részleges halántéktáji kopaszodás (alopecia), hasfeszülés (puffadás), hasmenés, szédülés, az injekció beadási helyén jelentkező reakció vagy duzzanat, ízérzészavar, fájdalom az injekció beadási helyén, fejfájás, magas vagy alacsony vérnyomás, perifériás ödéma, a veseműködésre utaló vérvizsgálatok kóros eredménye (emelkedett kreatininszint), hasi fájdalom (általános vagy felhasi), székrekedés, a májműködésre utaló vérvizsgálatok kóros eredménye, kipirulás és hőhullámok, emelkedett vércukorszint, ájulás, veseelégtelenség (akár akut formában is), kiszáradás, gyomorégés (diszpepszia), véres vizelet, a

vizeletvizsgálatok kóros eredménye (szérumfehérjék jelenléte), csökkent pajzsmirigyműködés, légszomj, gyomorhurut (gasztritisz), az epefesték (bilirubin) kórosan magas szintje a vérben (hiperbilirubinémia), a vizeletvizsgálatok kóros eredmény (hipomagnesémia és hiponatrémia), influenzaszerű tünetek, hidegrázás, csontvelődaganat (mielodiszpláziás szindróma), vérátömlesztés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 embert érinthet)

Fájdalom, alhasi fájdalom, hasi diszkomfort, gyomor-bélrendszeri fájdalom, kóros hasi folyadékgyülem, bélelzáródás (főként a csípőbélben), száj-garat fájdalom, a száj és az ajkak gyulladása, szájszárazság, szagérzékszavar, kóros hasnyálmirigyműködés, akut hasnyálmirigy-gyulladás, vastagbélgyulladás, véres széklet, szurokszéklet, szorongás, gyors és szabálytalan szívverés, szívdobogásérzés, kellemetlen mellkasi érzés, kötőhártyagyulladás, szembetegségek, száraz bőr, túlzott és profúz izzadás, testszerte jelentkező viszketés, trombocitopéniás purpura, helyi és arcduzzanat, bizsergő vagy tűszúrás szerű érzések (szűrő, égő, bizsergő vagy zibbadó érzés), csökkent agyműködés a májbetegség következtében, kóros vizeletvizsgálati eredmények (hipernatrémia, hipofoszfatémia, hiperkalcémia, hipokalcémia, hipalbuminémia, csökkent kálium szint, emelkedett karbamidszint, emelkedett glikozilált hemoglobinszint, csökkent hematokritérték, katekolaminok jelenléte, emelkedett C-reaktív proteinszint, emelkedett kreatin-foszfokináz szint, emelkedett laktát-dehidrogenáz szint), alacsony vércukorszint, bélgázok távozása, kóros vizeletvizsgálati eredmények (fehérvérsejtek jelenléte), emelkedett mellékpajzsmirigy-hormon szint a vérben, akut vagy krónikus kóros fehérvérsejtosztódás, sejtek feloldódása vagy szétesése (tumor lízis szindróma), láz, kiütés, sápadt bőr, hideg végtagok, alvászavarok (álmoság), hallucinációk, vizelettartási nehézség, értágulat, szédülés, rossz közérzet, a tumor szétesése miatti működészavarok, fogyás, csontvelődaganat (akut mieloid leukémia), csontvelőelégtelenség, húgyhólyaggyulladás (cisztitisz), halál, szívroham, tüdőgyulladás, szokatlan mennyiségű folyadékgyülem a tüdők körül (pleurális folyadék), fokozott mennyiségű köpet, vese- vagy prerenális működészavarok, izomgörcs, karcinoid krízis, szokatlan érzetek, fizikai korlátozottság, dezorientáció, kóros EKG lelet (QT-szakasz megnyúlás), kardiogén sokk, ortosztatikus hipotónia (felálláskor jelentkező szédülés), vénagyulladás, fulladásérzés, vérhányás, kóros epeáramlás a májból a nyombélbe (epepangás), májkárosodás vagy a vér pangása a májban, a vér és egyéb szövetek kóros mértékű savassága (metabolikus acidózis), kulcscsonttörés, kivételes esetekben műtéti/orvosi beavatkozásokról is beszámoltak (polipeltávolítás, sztentbehelyezés, gyomorszonda behelyezés, művesekezelés, hasüregi folyadéklecsapolás és tályogmegnyitás).

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről nukleáris medicina kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. 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 vonatkozóan az adott országban érvényes jogszabályoknak megfelelően történik.

A következő információ csak a szakorvosnak szól.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejáratidő (EXP) után ne alkalmazza a Lutathera-t.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A sugárvédelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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 a kalibrálás napján és időpontjában.
- Egyéb összetevők: acetecetsav, nátrium-acetát, gentizinsav, aszkorbinsav, dietilén-triamin pentaecetsav (DTPA), 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, 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 oldatos infúzió színtelen, gumidugóval lezárt és alumínium kapszulába zárt injekciós üvegben.

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

Az injekciós üveg műanyag zárral lezárt, ólom árnyékoló tartályban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

Franciaország

Gyártók

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 Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Olaszország

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Olaszország

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

AT, BE, BG, CZ, FR, HR, HU, IS, LU,

LV, LT, MT, NL, RO, SI, SK

Advanced Accelerator Applications

Tel/Tél/Тел/Сími: + 33 4 50 99 30 70

CY, EL

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

Τηλ: + 30 22920 63900

DE

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH

Tel: + 49 228 925 8830

IE/UK

Advanced Accelerator Applications UK Limited

Tel: + 44 1761 404 277

IT

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Tel: + 39 0125 561211

PL

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Tel: + 48 22 572 15 55

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

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

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!

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a lutécium- (^{177}Lu)-oxodotreotidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

A tumor lízis szindrómás esetek kumulatív áttekintése során a forgalomba hozatali engedély jogosultja talált egy esetet, amelyben egy peritoneális és mezenterialis metasztázisokkal rendelkező középbéli karcinoid tumoros betegnél szubileusz és hónapokig tartó elégtelen táplálkozás miatti dehidráció állt fenn. A betegnél ismeretlen dátummal és adagban kezdték meg a Lutathera alkalmazását. 10 napos Lutathera-kezelés után a beteg akut vesekárosodás miatt kórházba került. A fenti esetben az akut vesekárosodást a tumor lízis szindrómának tudták be. A beteget (a leletek szerint) öt adag raszburikázzal kezelték, aminek hatására teljesen meggyógyult. A PRAC álláspontja szerint az Alkalmazási előírás 4.4 pontjába egy tumor lízis szindrómára vonatkozó figyelmeztetést kell beilleszteni, más ^{177}Lu radioligandot tartalmazó gyógyszerek Alkalmazási előírásaihoz hasonlóan. A betegtájékoztatót is frissíteni kell ennek megfelelően.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A lutécium- (^{177}Lu)-oxodotreotidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a lutéciumot (^{177}Lu) -oxodotreotidra tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.