

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lutathera 370 MBq/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename tirpalo mililitre kalibravimo dieną ir kalibravimo laiku yra 370 MBq liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido.

Infuzijos dieną ir infuzijos laiku bendras vienadozio flakono radioaktyvumas yra 7 400 MBq. Atsižvelgiant į fiksuotą 370 MBq/ml volumetrinį aktyvumą kalibravimo dieną ir kalibravimo laiku, tirpalo tūris nustatomas tarp 20,5 ml ir 25,0 ml, siekiant užtikrinti reikiamą radioaktyvumo kiekį infuzijos dieną ir infuzijos laiku.

Liutecio (^{177}Lu) pusperiodis yra 6 647 dienos. Liutecis (^{177}Lu) skyla β^- emisijos būdu į stabilų hafniją (^{177}Hf), ir gausiausio β^- (79,3 %) maksimali energija yra 0,497 MeV. Vidutinė beta energija yra maždaug 0,13 MeV. Spinduliuojama ir maža gama energija, pavyzdžiui, 113 keV (6,2 %) ir 208 keV (11 %).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename tirpalo mililitre yra 0,14 mmol (3,2 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lutathera yra skirtas gydyti nerezekuojamus arba metastazavusius, progresuojančius, gerai diferencijuotus (G1 ir G2), somatostatino receptoriams teigiamus gastroenteropankreatinius neuroendokrininius navikus (GEP-NEN) suaugusiesiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lutathera gali būti skiriamas tik asmenų, kurie yra įgalinti dirbti su radiofarmaciniais preparatais tam skirtoje klinikinėje aplinkoje (žr. 6.6 skyrių), ir tik po to, kai pacientą įvertina kvalifikuotas gydytojas.

Prieš pradėdant gydymą Lutathera, reikia somatostatino receptorių vaizdinio tyrimo būdu (scintigrafija arba pozitronų emisijos tomografija [PET]) patvirtinti padidėjusią šių receptorių raišką naviko audinyje – kaupimasis navike turi būti bent jau ne mažesnis nei normalus kaupimasis kepenyse (kaupimosi navike balas ≥ 2).

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojamą gydymo Lutathera režimą suaugusiesiems sudaro 4 infuzijos po 7 400 MBq. Rekomenduojamas intervalas tarp vaistinio preparato skyrimų yra 8 savaitės, o esant dozę modifikuojančiam toksiškumui (DMT), intervalą galima pailginti iki 16 savaičių (žr. 5 lentelę).

Siekiant apsaugoti inkstus, reikia 4 valandas į veną lašinti aminorūgščių tirpalą. Aminorūgščių tirpalo infuziją reikia pradėti likus 30 minučių iki Lutathera infuzijos pradžios.

Aminorūgščių tirpalas

Aminorūgščių tirpalą galima paruošti kaip sudėtinį vaistinį preparatą vadovaujantis lignoninės sterilaus vaistinių preparatų ruošimo gera praktika ir laikantis 1 lentelėje nurodytos sudėties.

1 lentelė. Standartinio aminorūgščių tirpalo sudėtis

Sudedamoji dalis	Kiekis
Lizinas	25 g
Argininas	25 g
Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas	1 l

Arba galima naudoti kai kuriuos rinkoje platinamus aminorūgščių tirpalus, jeigu jų specifikacija atitinka nurodytąją 2 lentelėje.

2 lentelė. Rinkoje platinamų aminorūgščių tirpalų specifikacija

Parametras	Specifikacija
Lizino kiekis	Nuo 18 iki 24 g
Arginino kiekis	Nuo 18 iki 24 g
Tūris	Nuo 1,5 l iki 2,2 l
Osmoliariškumas	<1 050 mOsmol

Kadangi pirmiau nurodytoms specifikacijoms patenkinti gali būti reikalingi nemažo tūrio ir didelį kiekį aminorūgščių turintys rinkoje platinami tirpalai, pirmenybę rekomenduojama teikti paruoštam sudėtiniam tirpalui, nes jis pasižymi mažesniu osmoliariškumu ir pakanka sulašinti mažesnę jo kiekį.

Gydymo stebėjimas

Prieš kiekvieną skyrimą ir gydymo metu reikia atlikti biologinius tyrimus, skirtus pakartotinai įvertinti paciento būklę ir prireikus pakoreguoti terapinį protokolą (dozę, infuzijų intervalą, infuzijų skaičių). Prieš kiekvieną infuziją būtini bent šie laboratoriniai tyrimai:

- kepenų funkcijos (alanino aminotransferazė [ALAT], aspartato aminotransferazė [ASAT], albuminas, bilirubinas);
- inkstų funkcijos (kreatininas ir kreatinino klirensas);
- hematologijos (hemoglobinas [Hb], baltųjų kraujo kūnelių skaičius, trombocitų skaičius).

Šiuos tyrimus reikia atlikti mažiausiai vieną kartą per 2–4 savaites prieš skyrimą ir prieš pat skyrimą. Taip pat rekomenduojama atlikti šiuos tyrimus kas 4 savaites mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės Lutathera infuzijos ir paskui kas 6 mėnesius, kad būtų galima pastebėti po ilgesnio laiko galinčias pasireikšti nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Atsižvelgiant į tyrimų rezultatus gali tekti keisti dozę.

Dozės keitimas

Tam tikromis aplinkybėmis gali tekti laikinai sustabdyti gydymą Lutathera, pakoreguoti dozę po pirmo skyrimo arba netgi nutraukti gydymą (žr. nuo 3 lentelės iki 5 lentelės ir 1 pav).

3 lentelė. Gydomo Lutathera visiško nutraukimo kriterijai

Nebesirkkite Lutathera pacientams, kuriems gydymo metu pasireiškė arba yra rizika, kad gali pasireikšti, bet kuri iš toliau nurodytų būklių:
Sunkus širdies nepakankamumas (III arba IV klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją)
Nėštumas
Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei šio vaistinio preparato medžiagai.
Kai nesibaigia arba kartojasi specifinės nepageidaujamos reakcijos į šį vaistinį preparatą, tokios kaip uždelstas 3-4 klasės (G3-G4) hematologinis toksiškumas (žr. 5 lentelę).

4 lentelė. Gydomo Lutathera laikino sustabdymo kriterijai

Laikina sustabdykite gydymą Lutathera, esant toliau nurodytoms būklėms:	
Kriterijus	Veiksmas
Interkurentinės ligos (pvz., šlapimo takų infekcijos) pasireiškimas, kuris, gydytojo nuomone, gali padidinti su Lutathera skyrimu susijusias rizikas.	Laikina sustabdykite gydymą, kol liga baigsis arba stabilizuosis. Ligai pasibaigus arba stabilizavusis gydymą galima tęsti.
Didelė chirurginė operacija.	Po operacijos reikia palaukti 12 savaičių prieš skiriant Lutathera.
Didelės arba kai kurios specifinės nepageidaujamos reakcijos į Lutathera.	Žr. 5 lentelę.

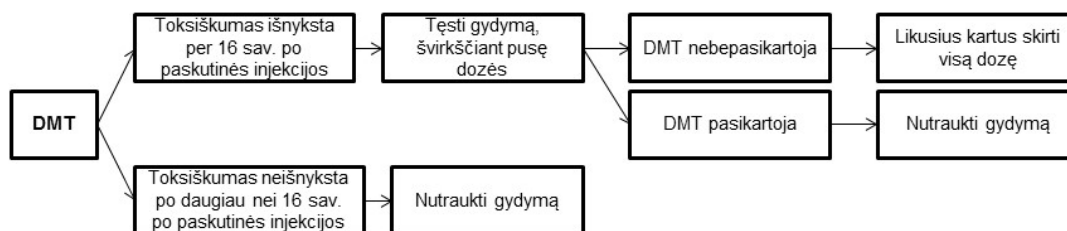
5 lentelė. Dozės keitimo instrukcijos

Pasireiškus toliau išvardytoms sunkioms nepageidaujamoms reakcijoms, keiskite Lutathera dozę	
Sunkios nepageidaujamos reakcijos Dozę modifikuojančio toksiškumo (DMT) kriterijai	Veiksmas
2 arba aukštesnės klasės trombocitopenija (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none"> Laikina sustabdykite gydymą. Stebėkite biologinius parametrus kas 2 savaites ir prireikus atitinkamai gydykite; esant inkstų nepakankamumui rekomenduojama gera hidratacija, jeigu nėra kontraindikacijų. <ol style="list-style-type: none"> Jeigu stebimas toksiškumas nesibaigia praėjus daugiau kaip 16 savaičių po paskutinės infuzijos, gydymą Lutathera reikia visiškai nutraukti. Jeigu stebimas toksiškumas baigiasi per 16 savaičių nuo paskutinės infuzijos, galima tęsti gydymą Lutathera, skiriant pusę dozės (3 700 MBq)*. Jeigu pusė dozės gerai toleruojama (t. y. DMT nebesikartoja), likusį gydymo kursą galima tęsti skiriant visą dozę (t. y. 7 400 MBq), bet jeigu po gydymo pusė dozės DMT pasikartoja, gydymą Lutathera reikia visiškai nutraukti.
Bet koks 3 arba aukštesnės klasės hematologinis toksiškumas (CTCAE)**, išskyrus limfopeniją.	
Inkstų toksiškumas, apibrėžiamas kaip kreatinino klirensas <40 ml/min arba kreatinino koncentracijos serume padidėjimas 40 %, lyginant su pradiniu vertinimu, ir daugiau nei 40 %, lyginant su pradiniu vertinimu, sumažėjęs kreatinino klirensas.	
Kepenų toksiškumas apibūdinamas kaip: <ul style="list-style-type: none"> • bilirubinemija, >3 kartus viršijanti viršutinę normos ribą • arba hypoalbuminemija <30 g/l su sumažėjusiu protrombino santykiu <70 %. 	
Bet koks kitas CTCAE 3 arba 4 klasės toksiškumas,** galimai susijęs su Lutathera.	

* Gretutinė aminorūgščių infuzija turi būti visada atliekama skiriant visą jos dozę (žr. 4.4 skyrių).

** CTCAE: bendri nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijai (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events), Nacionalinis vėžio institutas

1 pav. Dozės keitimo instrukcijų schema



Specifinės populiacijos

Senyvi pacientai

Klinikinė patirtis neparodė skirtumo tarp vyresnio amžiaus ir jaunesnio amžiaus pacientų patiriamo atsako. Vis dėlto, kadangi vyresnio amžiaus pacientams (≥ 70 metų) yra aprašyta didesnė hematologinio toksiškumo rizika, gydant šią populiaciją patartina atidžiai stebėti, kad prireikus būtų galima greitai pakoreguoti dozę (DMT).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Reikia atidžiai įvertinti planuojamą aktyvumą, nes šie pacientai gali patirti didesnę spinduliuotės ekspoziciją. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min), liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido farmakokinetika nebuvo tirta, todėl gydyti šių pacientų Lutathera negalima (žr. 4.3 skyrių). Kadangi žinoma, jog didelė dalis šio vaistinio preparato šalinama per inkstus, pacientus, kurių inkstų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, gydymo metu reikia stebėti dažniau.

Daugiau informacijos apie tai, kaip gydyti pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. 5 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyriuje.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Reikia atidžiai įvertinti planuojamą aktyvumą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nes šie pacientai gali patirti didesnę spinduliuotės ekspoziciją. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido farmakokinetika nebuvo tirta, todėl gydyti šių pacientų Lutathera nerekomenduojama.

Daugiau informacijos apie tai, kaip gydyti pacientus, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, žr. 5 lentelę ir 4.4 skyriuje.

Vaikų populiacija

Lutathera naudojimas vaikų populiacijoje gydyti GEP-NEN nėra aktualus (išskyrus neuroblastomą, neuroanglioblastomą, feochromocitomą).

Vartojimo metodas

Lutathera skirtas leisti į veną. Tai paruoštas vartoti radiofarmacinis vaistinis preparatas, skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Lutathera reikia sulašinti lėtos intraveninės infuzijos būdu per maždaug 30 minučių, sykiu priešingoje kūno puseje lašinant į veną aminorūgščių tirpalą. Šio vaistinio preparato negalima suleisti kaip boliuso.

30 minučių prieš aminorūgščių tirpalo infuzijos pradžią reikalinga premedikacija antiemetikais.

Lutathera infuzijai rekomenduojama naudoti gravitacinę lašinę. Skyrimo metu reikia imtis rekomenduojamų atsargumo priemonių (žr. 6.6 skyrių).

Lutathera reikia lašinti tiesiai iš gamintojo talpyklės. Negalima atidaryti flakono arba perkelti tirpalo į kitą talpyklę. Skyrimo metu reikia naudoti tik vienkartinės medžiagas.

Šį vaistinį preparatą reikia lašinti per į veną įvestą intraveninį kateterį, per kurį nelašinamas joks kitas vaistinis preparatas.

Reikalavimai

Flakono laikymas

- Laikyti arba iš polimetilmetakrilato (PMMA) pagamintoje talpyklėje, kuri yra skaidri nuo radioaktyvios spinduliuotės sauganti talpyklė, leidžianti tiesiogiai apžiūrėti flakoną,
- arba švino talpyklėje, kurioje Lutathera yra tiekiamas.

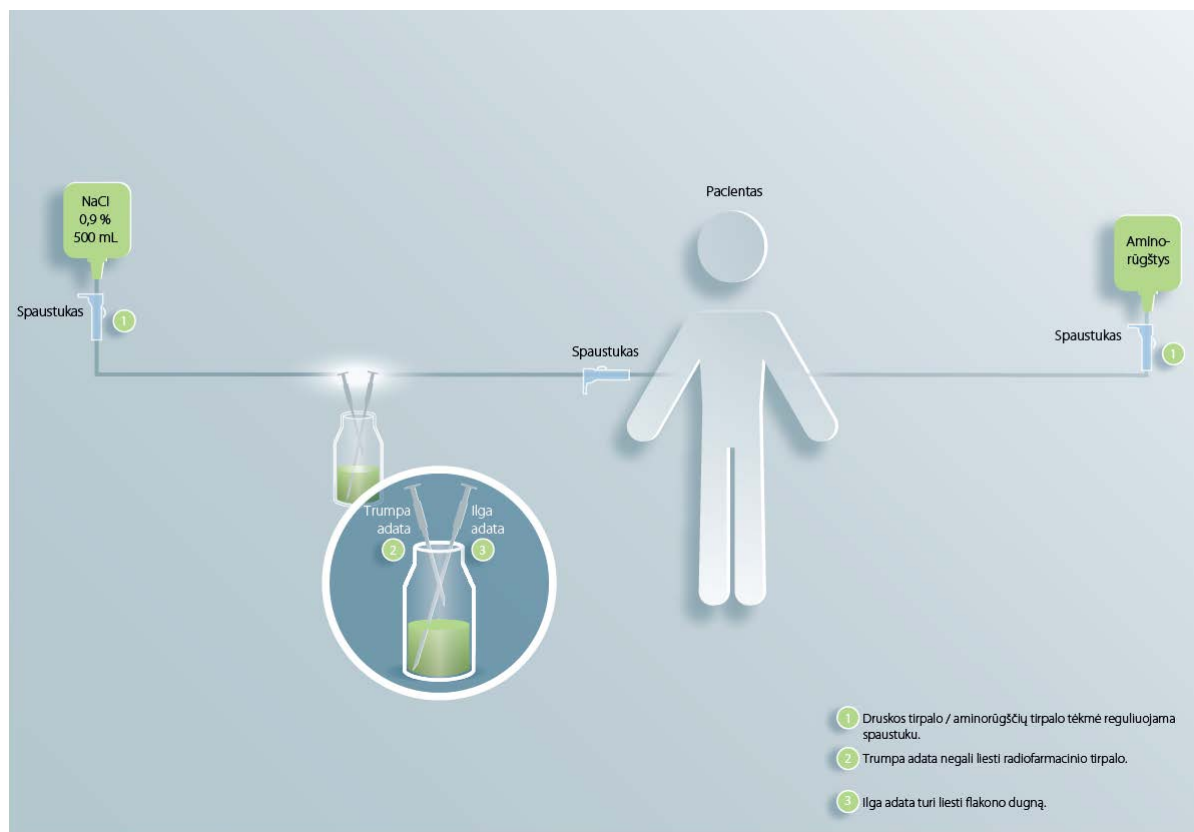
Patalpos ir įrangos paruošimas:

- Skyrimo patalpa:
 - Grindis ir baldus reikia apdengti vyniojamuoju popieriumi, kad būtų išvengta atsitiktinės taršos.
- Skiriami vaistiniai preparatai:
 - vienas Lutathera flakonas;
 - vienas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo maišelis (500 ml);
 - aminorūgščių tirpalo maišelis (-iai);
 - antiemetikai.
- Papildomi reikmenys ir įranga:
 - du (2) infuzijos stovai;
 - viena (1) ilga adata (90–100 mm);
 - viena (1) trumpa adata;
 - du (2) gravitacinės intraveninės infuzijos komplektai su spaustuku tėkmei reguliuoti arba sustabdyti (vienas skirtas Lutathera, o kitas – aminorūgščių tirpalui);
 - du (2) periferiniai intraveniniai plastikiniai kateteriai;
 - vienas (1) sterilus vamzdelis su spaustuku tėkmei reguliuoti arba sustabdyti;
 - žnyplės (Lutathera flakonui suimti);
 - kalibruota radioaktyvumo matavimo sistema ir Geigerio skaitiklis Lutathera radioaktyvumui stebėti.

Vamzdelio prijungimo prie Lutathera flakono procedūra (žr. 2 pav.):

- Vamzdelis turi būti iš pradžių užpildytas natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir tada sujungtas su veniniu kateteriu, prieš tai įvestu pacientui į ranką.
- Infuzijos komplektą reikia prijungti prie maišelio su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir atidarius spaustuką užpildyti.
- Trumpą adatą reikia įbesti į Lutathera flakoną taip, kad ji neliestų radiofarmacinio tirpalo. Tai padės išlyginti slėgį ir taip sumažinti protėkio riziką.
- Tada reikia sujungti trumpą adatą su užpildytu infuzijos komplektu.
- Ilgą adatą reikia sujungti su užpildytu vamzdeliu ir tada įbesti į Lutathera flakoną taip, kad ji liestų flakono dugną. Tai leis ištraukti visą radiofarmacinį tirpalą.
- Radiofarmacinio tirpalo tėkmę reikia reguliuoti spaustukais.

2 pav. Gravitacinės infuzijos metodas – vamzdelių sujungimo schema



Skirimo procedūra (gravitacinis metodas)

Infuzijos metu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo tėkmė padidina slėgį Lutathera flakone. Tai priverčia Lutathera tekėti į kateterį, kuris yra įvestas į paciento periferinę veną. Rekomenduojama infuzijos metu atidžiai stebėti gyvybinių funkcijų rodiklius.

1. Į paciento periferines venas reikia įvesti du intraveninius plastikinius kateterius – po vieną į abi rankas.
2. Kateterius reikia prijungti prie infuzijos komplektų (vienas skirtas Lutathera, kitas – aminorūgščių tirpalui).
3. 30 minučių prieš aminorūgščių tirpalo infuzijos pradžią reikalinga premedikacija antiemetikais.
4. Aminorūgščių tirpalą reikia pradėti lašinti likus 30 minučių iki Lutathera infuzijos, o lašinimo sparta turi būti nuo 250 iki 550 ml/h (priklausomai nuo tirpalo rūšies). Aminorūgščių tirpalą reikia sulašinti per 4 valandas. Jeigu naudojami rinkoje platinami tirpalai, rekomenduojama, kad sparta nebūtų mažesnė kaip 320 ml/h. Jeigu aminorūgščių tirpalo infuzijos metu pasireikštų sunkus pykinimas arba vėmimas, galima skirti kitos farmakologinės klasės antiemetiką.
5. Lutathera flakono radioaktyvumą reikia išmatuoti prieš pat infuziją, naudojant kalibruotą radioaktyvumo matavimo sistemą.
6. Lutathera infuziją reikia pradėti praėjus 30 minučių nuo aminorūgščių tirpalo infuzijos pradžios, o infuzijos sparta turi būti maždaug 400 ml/h (ši infuzijos sparta yra referencinė ir gali būti pakoreguota atsižvelgiant į paciento venų būklę). Lutathera reikia sulašinti per 20–30 minučių. Per visą infuziją flakono viduje turi būti palaikomas pastovus slėgis. Lutathera lašinimą reikia pradėti iš pradžių atidarant prie paciento periferinės venos prijungtą vamzdelį, o tada atidarant infuzijos komplektą, prijungtą prie maišelio su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Reikia koreguoti stovo aukštį, kad būtų kompensuotas slėgio flakono viduje padidėjimas arba sumažėjimas. Reikia stengtis, kiek įmanoma, nekeisti paciento rankos padėties (per daug sulenkus arba ištiesus ranką gali susispausti venos).
7. Reikia per visą infuziją stebėti, kaip Lutathera iš flakono teka į paciento veną. Netrukus po infuzijos pradžios reikia Geigerio skaitikliu išmatuoti radioaktyviąją spinduliuotę virš paciento krūtinės laštos, kad būtų įsitikinta, jog Lutathera pateko į kraujotaką. Paskui radioaktyviąją spinduliuotę reikia matuoti maždaug kas 5 minutes paciento krūtinės laštos ir flakono lygyje.

Vykstant infuzijai, radioaktyvioji spinduliuotė iš paciento krūtinės ląstos turi tolydžio didėti, o iš Lutathera flakono – mažėti.

8. Kad būtų sulašintas visas vaistinis preparatas, Lutathera flakone reikia išlaikyti vienodą slėgį. Tirpalo lygis flakone per visą infuziją turi išlikti vienodas. Tirpalo lygį skyrimo metu reikia kontroliuoti tiesioginės apžiūros būdu (jei naudojama PMMA talpyklė) arba žnyplėmis suėmus flakoną, jeigu naudojama švininė gabenimo talpyklė.
9. Infuziją reikia sustabdyti, kai radioaktyvioji spinduliuotė iš flakono tampa stabili kelias minutes (arba yra vienoda du matavimus iš eilės). Tai vienintelis parametras, pagal kurį sprendžiama, kada užbaigti procedūrą. Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekis, kurio reikia infuzijai atlikti, gali būti nevienodas.
10. Bendras skirto aktyvumo kiekis apskaičiuojamas iš aktyvumo flakone prieš infuziją atėmus flakone likusį aktyvumą po infuzijos. Matavimams reikia naudoti kalibruotą sistemą.

Toliau pateiktoje lentelėje apibendrinamos procedūros, reikalingos Lutathera terapijos metu naudojant gravitacinį metodą:

6 lentelė. Antiemetikų, aminorūgščių tirpalo ir Lutathera skyrimo procedūra

Skiriami vaistiniai preparatai	Pradžios laikas (min)	Infuzijos sparta (ml/h)	Trukmė
Antiemetikas	0	-	boliusas
Aminorūgščių tirpalas: arba specialiai paruoštas (1 l), arba rinkoje platinamas (1,5–2,2 l)	30	250–550 (rinkoje platinamų tirpalų negali būti <320 ml/h)	4 valandos
Lutathera su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu	60	400	20–30 minučių

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

Informacija apie pacientų paruošimą pateikiama 4.4 skyriuje.

Rekomendacijas, kaip elgtis ekstravazacijos atveju, žr. 4.4 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nustatytas arba įtariamas nėštumas arba kai nėštumo tikimybės negalima atmesti (žr. 4.6 skyrių).
- Inkstų nepakankamumas, kai kreatinino klirensas <30 ml/min

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Rizikos veiksnių turintys pacientai

Pacientai, kuriems yra bet kuri iš toliau nurodytų būklių, yra labiau linkę patirti nepageidaujamas reakcijas. Todėl rekomenduojama tokius pacientus gydymo metu stebėti dažniau. Dozę modifikuojančio toksiškumo atveju žr. 5 lentelę.

- Inkstų arba šlapimo takų morfologiniai pakitimai;
- šlapimo nelaikymas;
- lengva arba vidutinio sunkumo lėtinė inkstų liga, kai kreatinino klirensas ≥ 50 ml/min;
- anksčiau taikyta chemoterapija;
- 2 klasės arba didesnis hematologinis toksiškumas (CTCAE) prieš gydymą, išskyrus limfopeniją;
- metastazės kauluose;
- ankstesnės onkologinės radioaktyvių metabolitų terapijos, naudojant ^{131}I junginius, arba bet kokia kita terapija, naudojant neapsaugotus radioaktyvius šaltinius;

- anksčiau buvę kiti piktybiniai navikai, nebent nustatyta, kad pacientui yra remisija mažiausiai 5 metus.

Atsižvelgiant į Lutathera veikimo mechanizmą ir toleravimo savybes (žr. 4.8 skyrių), nerekomenduojama pradėti gydymo šiais atvejais:

- ankstesnė išorinė spindulinė radioterapija, apimanti daugiau kaip 25 % kaulų čiulpu;
- sunkus III arba IV klasės širdies nepakankamumas pagal NYHA klasifikaciją;
- inkstų nepakankamumas, kai kreatinino klirensas <50 ml/min;
- sutrikusi hematologinė funkcija, kai Hb <4,9 mmol/l (8 g/dl), trombocitai <75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) arba leukocitai <2 G/l ($2\,000/\text{mm}^3$) (išskyrus limfopeniją);
- kepenų funkcijos sutrikimas, kai bendras bilirubino kiekis >3 kartus viršija viršutinę normos ribą arba albuminemia <30 g/l ir sumažėjęs protrombino santykis <70 %;
- pacientai su somatostatino receptoriams neigiamomis arba mišriomis visceralinėmis pažaidomis (kaupimosi navike balas <2), sprendžiant pagal somatostatino receptorių vaizdinį vertinimą.

Jeigu gydytojas vis dėlto nusprendžia pradėti gydymą, pacientui reikia suteikti aiškią informaciją apie su Lutathera skyrimu susijusias rizikas. Gydytojas gali savo nuožiūra koreguoti dozavimą, atsižvelgdamas į paciento būklę.

Naudos ir rizikos individualiam pacientui pagrindimas

Kiekvienam pacientui spinduliuotės poveikis turi būti pagrįstas tikėtina nauda. Sušvirkščiamo vaistinio preparato aktyvumo rodiklis kiekvienu atveju turi būti kuo mažesnis – tik toks, kad pakaktų reikiamam terapiniam poveikiui pasiekti.

Inkstų apsauga ir inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidas šalinamas beveik vien per inkstų sistemą, būtina lygiagrečiai skirti aminorūgščių tirpalą, sudarytą iš aminorūgščių L-lizino ir L-arginino. Aminorūgščių tirpalas padės sumažinti liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido reabsorbciją per proksimalinius kanalėlius ir taip reikšmingai sumažins inkstams tenkančią spinduliuotės dozę (žr. 4.2 skyrių). Pranešama, kad lygiagrečiai skiriant aminorūgščių infuziją, sulašinamą per 4 valandas, inkstams tenkanti spinduliuotės ekspozicija vidutiniškai sumažėjo maždaug 47 %.

Jeigu Lutathera dozė pakoreguojama, aminorūgščių tirpalo kiekio mažinti nerekomenduojama. Pacientus reikia paskatinti ištuštinti savo šlapimo pūslę kuo dažniau aminorūgščių lašinimo metu ir artimiausiomis valandomis po lašinimo.

Inkstų funkciją, kuri nustatoma pagal kreatinino koncentraciją serume ir apskaičiuotą kreatinino klirensą, reikia vertinti prieš gydymą, per gydymą ir mažiausiai vienerius metus po gydymo (žr. 4.2 skyrių).

Informacijos apie naudojimą pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. 4.2 skyriuje.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi daugelis pacientų, kuriems taikoma Lutathera terapija, turi metastazių kepenyse, daugelio tokių pacientų kepenų rodikliai prieš gydymą gali būti padidėję. Todėl gydymo metu rekomenduojama stebėti ALAT, ASAT, bilirubino ir albumino koncentraciją serume (žr. 4.2 skyrių).

Informacijos apie naudojimą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, žr. 4.2 skyriuje.

Pykinimas ir vėmimas

Siekiant išvengti su gydymu susijusio pykinimo ir vėmimo, 30 minučių prieš aminorūgščių tirpalo infuzijos pradžią reikia suleisti antiemetinio vaistinio preparato intraveninę boliusą (žr. 4.2 skyrių).

Kartu vartojami somatostatino analogai

Ligos simptomams kontroliuoti gali reikėti lygiagrečiai vartoti šaltus somatostatino analogus. Reikia vengti skirti ilgalaikio poveikio somatostatino analogus per 30 dienų prieš Lutathera skyrimą. Jeigu reikia, pacientus galima gydyti trumpalaikio poveikio somatostatino analogais per 4 savaites iki Lutathera skyrimo, tačiau tokį gydymą reikia baigti likus 24 valandoms iki Lutathera skyrimo.

Kaulų čiulpu funkcijos ir (arba) kraujo ląstelių skaičiaus sutrikimai

Kadangi egzistuoja nepageidaujamo poveikio galimybė, kraujo ląstelių skaičius reikia nustatyti prieš gydymą ir stebėti gydymo metu bei tol, kol baigsis bet koks pasireiškęs toksiškumas (žr. 4.2 skyrių).

Mielodisplazinis sindromas ir ūminė leukemija

Po gydymo Lutathera pastebėtas vėlai pasireiškiantis mielodisplazinis sindromas (MDS) ir ūminė leukemija (ŪL) (žr. 4.8 skyrių): MDS pasireiškė po vidutiniškai 28 mėnesių (9–41), o ŪL – po 55 mėnesių (32–125) nuo gydymo pabaigos. Šių su terapija susijusių antrinių mieloidinių neoplazmų (t-MN) etiologija yra neaiški. Spėjama, kad potencialios rizikos ir (arba) MDS / ŪL prognozuojantys veiksniai gali būti >70 metų amžius, sutrikusi inkstų funkcija, gydymo pradžioje buvusios citopenijos, anksčiau taikytų terapijų skaičius, ankstesnis gydymas chemoterapiniais vaistiniais preparatais (ypač alkilinančiais vaistiniais preparatais) ir anksčiau taikyta spindulinė terapija.

Hormonų krizės

Po gydymo Lutathera galimos krizės dėl pernelyg gausaus hormonų arba biologiškai aktyvių medžiagų išsiskyrimo, todėl kai kuriais atvejais (pvz., jei paciento simptomai prastai kontroliuojami farmakologiškai) reikia apsvarstyti galimybę palikti pacientą stebėti per naktį ligoninėje. Hormonų krizės atveju rekomenduojami gydymo būdai yra didelės intraveninės somatostatino analogų dozės, intraveniniai skysčiai, kortikosteroidai ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimų koregavimas viduriuojantiems ir (arba) vemiantiems pacientams.

Apsaugos nuo spinduliuotės taisyklės

Lutathera visada reikia lašinti per intraveninę kateterį, per kurį nelašinamas joks kitas vaistinis preparatas. Prieš infuziją ir jos metu reikia vis patikrinti, ar kateterio padėtis tinkama.

Lutathera gydomas pacientas turi būti laikomas atskirai nuo kitų skyrimo metu ir tol, kol iš jo sklindanti radioaktyvi spinduliuotė siekia taikytinuose įstatymuose numatytą ribą – paprastai tai trunka 4–5 valandas po vaistinio preparato skyrimo. Branduolinės medicinos gydytojas turi nustatyti, kada pacientą jau galima išleisti iš kontroliuojamų ligoninės patalpų – tada, kai trečiųjų asmenų patiriama spinduliuotės ekspozicija nebeviršija teisės aktuose nustatytų ribų.

Pacientą reikia paskatinti po Lutathera skyrimo kuo dažniau šlapintis. Pacientams reikia nurodyti gerti pakankamai vandens (po 1 stiklinę kas valandą) infuzijos dieną ir kitą dieną, kad paspartėtų pašalinimas. Taip pat reikia paskatinti pacientą kasdien tuštintis ir, jeigu reikia, vartoti laisvinamuosius vaistinius preparatus. Šlapimą ir išmatas reikia šalinti vadovaujantis šalies reglamentais.

Jeigu paciento oda nėra užteršta (pavyzdžiui, dėl infuzijos sistemos protėkio arba dėl šlapimo nelaikymo), radioaktyvios taršos ant odos arba išvemtoje masėje nesitikima. Tačiau teikiant standartinę priežiūrą arba atliekant tyrimus medicinos prietaisais arba naudojant kitus odą liečiančius instrumentus (pvz., darant elektrokardiogramą (EKG)), rekomenduojama naudoti pagrindines apsaugos priemones, pavyzdžiui, mūvėti pirštines, uždėti medžiagą / elektrodą prieš pradėdant radiofarmacinio vaistinio preparato infuziją, atlikus matavimą pakeisti medžiagą / elektrodą ir galiausiai po naudojimo patikrinti įrangos radioaktyvumą.

Prieš išleisdamas pacientą, branduolinės medicinos gydytojas turi jam išaiškinti reikalingas apsaugos nuo spinduliuotės taisykles, kurių reikia laikytis bendraujant su šeimos nariais ir kitais asmenimis, taip pat bendro pobūdžio atsargumo priemones, kurių pacientas privalo laikytis užsiimdamas kasdiene veikla po gydymo (jos nurodytos tolesnėje pastraipoje ir pakuotės lapelyje), kad spinduliuotės poveikis kitiems žmonėms būtų kuo mažesnis.

7 paras po Lutathera skyrimo reikia vengti artimo kontakto su kitais žmonėmis, o jeigu tie žmonės yra vaikai arba nėščios moterys, būti šalia jų galima mažiau nei 15 minučių per parą, išlaikant mažiausiai 1 metro atstumą. Pacientas turi 7 paras miegoti atskirame miegamajame, o jeigu namuose yra nėščių moterų arba vaikų, tas laikotarpis turi būti pratęstas iki 15 parų.

Rekomenduojamos priemonės ekstravazacijos atveju

Reikia mūvėti vienkartinės vandeniui nepralaidžias pirštines. Būtina iš karto nutraukti vaistinio preparato infuziją ir pašalinti skyrimo prietaisą (kateterį ir kt.). Reikia pranešti branduolinės medicinos gydytojui ir radiofarmacinių vaistinių preparatų specialistui.

Visas skyrimo prietaiso medžiagas reikia išsaugoti, kad būtų galima išmatuoti likutinį radioaktyvumą ir pagal tai apskaičiuoti faktiškai skirtą radioaktyvumą ir galiausiai absorbuotą dozę. Ekstravazacijos plotą reikia apibrėžti neištrinamu rašikliu ir, jeigu įmanoma, nufotografuoti. Taip pat rekomenduojama užrašyti ekstravazacijos laiką ir apytiksliai įvertintą pratekėjusį kiekį.

Norint tęsti Lutathera infuziją, būtina naudoti naują kateterį, apsvarstant galimybę įvesti jį į veną priešingoje pusėje.

Toje pusėje, kurioje įvyko ekstravazacija, negalima lašinti daugiau vaistinio preparato. Siekiant paspartinti vaistinio preparato išsisklaidymą ir neleisti jam stagnuoti audinyje, rekomenduojama padidinti kraujotaką pakeliant pažeistą ranką. Atsižvelgiant į konkretų atvejį reikia apsvarstyti tokias priemones kaip išsiliejusio skysčio aspiracija, praplovimo injekcija, naudojant natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą, šilti kompresai arba šildymo pagalvėlė infuzijos vietoje vazodilatacijai paspartinti.

Reikia gydyti simptomus, ypač uždegimą ir (arba) skausmą. Atsižvelgiant į situaciją, branduolinės medicinos gydytojas turėtų informuoti pacientą apie su ekstravazaciniu sužalojimu susijusias rizikas ir patarti dėl galimo gydymo ir būtino stebėjimo reikalavimų. Ekstravazacijos sritį reikia stebėti iki pat paciento išrašymo iš ligoninės. Atsižvelgiant į pavojingumą, tokį atvejį gali reikėti deklaruoti kaip nepageidaujamą reakciją.

Šlapimo nelaikantys pacientai

Per pirmąsias 2 paras po šio vaistinio preparato skyrimo būtina taikyti specialias atsargumo priemones šlapimo nelaikantiems pacientams, kad būtų užkirstas kelias radioaktyvios taršos plitimui. Tai galioja ir bet kokių medžiagų, kurios gali būti užterštos šlapimu, tvarkymui.

Smegenyse metastazių turintys pacientai

Nėra gauta veiksmingumo duomenų apie pacientus, kuriems yra diagnozuotos metastazės smegenyse, todėl tokiems pacientams naudos ir rizikos santykį reikia įvertinti kiekvienam atskirai.

Antrinės piktybinės neoplazmos

Jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis siejamas su vėžio skatinimu ir paveldimų defektų atsiradimo rizika. Terapijos metu gauta spinduliuotės dozė gali padidinti vėžio ir mutacijų riziką. Būtina visada užtikrinti, kad spinduliuotės ekspozicijos pavojus būtų mažesnis už gydomos ligos keliamą pavojų.

Specialūs įspėjimai

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra iki 3,5 mmol (81,1 mg) natrio. Į tai reikia atsižvelgti pacientams, kuriems natrio kiekis maiste yra kontroliuojamas.

Apie atsargumo priemones dėl pavojaus aplinkai žr. 6.6 skyriuje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Somatostatinas ir jo analogai konkuruodami prisiriša prie somatostatino receptorių. Todėl reikia vengti skirti ilgalaikio poveikio somatostatino analogus per 30 dienų prieš šio vaistinio preparato skyrimą. Jeigu reikia, pacientus galima gydyti trumpalaikio poveikio somatostatino analogais per 4 savaites iki Lutathera skyrimo, tačiau tokį gydymą reikia baigti likus 24 valandoms iki skyrimo.

Yra duomenų, kad kortikosteroidai gali slopinti SST2 receptorių. Todėl atsargumo sumetimais gydymo Lutathera metu kartotinai skirti didelių gliukokortikosteroidų dozių nederėtų. Pacientus, kurie yra ilgą laiką vartoję gliukokortikosteroidus, reikia atidžiai įvertinti dėl pakankamos somatostatino receptoriaus ekspresijos. Nėra žinoma, ar yra kokia nors sąveika su gliukokortikosteroidais, kurie kartais pavartojami pykinimo ir vėmimo profilaktikai Lutathera skyrimo metu. Todėl gliukokortikosteroidų antiemetinei profilaktikai skirti negalima. Tais atvejais, kai panaudoti pykinimo ir vėmimo gydymo būdai yra nepakankamai veiksmingi, galima skirti vieną kortikosteroidų dozę, tačiau tai neturi būti daroma prieš Lutathera infuzijos pradžią ir nepraėjus vienai valandai po Lutathera infuzijos pabaigos.

Kadangi žmogaus CYP450 fermentų slopinimo arba reikšmingos indukcijos nėra, ir ikiklinikiniai tyrimai neparodė specifinės sąveikos su P-glikoproteinu (išmetimo nešikliu) ir nešikliais OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 bei BCRP, yra tik maža tikimybė, kad Lutathera galėtų sukelti kitokių reikšmingų vaistinių preparatų tarpusavio sąveikų.

4.6 Vaisingumas, nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Kai radiofarmacinio vaistinio preparato ketinama suleisti vaisingo amžiaus moteriai, svarbu nustatyti, ar ji nėra nėščia. Visas moteris, kurioms vėluoja menstruacijos, reikia laikyti nėščiomis, kol bus patvirtinta priešingai. Esant kokių nors abejonių dėl galimo nėštumo (jeigu moteriai vėluoja menstruacijos, jos yra labai nereguliarios ir pan.), pacientei reikia pasiūlyti alternatyvius metodus, kuriuos taikant jonizuojančioji spinduliuotė nenaudojama (jei tokių yra). Prieš naudojant Lutathera reikia atmesti nėštumo tikimybę, atliekant adekvatų / validuotą tyrimą.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Gydymo Lutathera metu ir mažiausiai 6 mėnesius po gydymo pabaigos reikia naudoti tinkamas priemones nėštumui išvengti. Tai taikytina abiejų lyčių pacientams.

Nėštumas

Poveikio gyvūnų reprodukinei funkcijai tyrimų su liutecio (^{177}Lu) oksodotretotidu neatlikta. Nėščiajai atliekant su radionuklidais susijusias procedūras spinduliuotės dozė tenka ir vaisiui. Dėl jonizuojančiosios spinduliuotės keliamo pavojaus Lutathera negalima naudoti nustačius, įtariant nėštumą arba kai nėštumo tikimybės negalima atmesti (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar liutecio (^{177}Lu) oksodotretotidas išsiskiria į motinos pieną. Negalima atmesti jonizuojančiosios spinduliuotės keliamo pavojaus žindomam kūdikiui. Per gydymo šiuo vaistiniu preparatu laikotarpį žindyti negalima. Jeigu žindymo laikotarpiu gydymas Lutathera tampa būtinas, kūdikį reikia nujunkyti.

Vaisingumas

Liutecio (^{177}Lu) oksodotretotido poveikio abiejų lyčių gyvūnų vaisingumui tyrimų neatlikta. Įmanoma, kad liutecio (^{177}Lu) oksodotretotido skleidžiama jonizuojančioji spinduliuotė gali daryti laikiną toksinį poveikį moterų ir vyrų lytinėms liaukoms. Jeigu pacientas nori susilaukti vaikų po gydymo, rekomenduojama pasikonsultuoti su genetiku. Viena iš galimybių, kurią galima aptarti su pacientais prieš gydymą, yra spermos arba kiaušinėlių užšaldymas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lutathera gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto prieš vairuojant arba valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į bendrą paciento būklę ir galimas gydymo sukeltas nepageidaujamas reakcijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Bendra Lutathera saugumo savybių apžvalga yra pagrįsta jungtiniais duomenimis iš klinikinių tyrimų (NETTER-1 III fazės ir Erasmus I/II fazės su pacientais olandais) ir iš labdaringų programų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos Lutathera gydytiems pacientams buvo pykinimas ir vėmimas; šios reakcijos infuzijos pradžioje pasireiškė atitinkamai 58,9 % ir 45,5 % pacientų. Aiškiai nustatyti pykinimo / vėmimo priežastingumą trukdo dėl inkstų apsaugos kartu skiriamos aminorūgščių infuzijos emetinis poveikis.

Dėl Lutathera toksiškumo kaulų čiulpams dažniausiai tikėtinos nepageidaujamos reakcijos buvo susijusios su hematologiniu toksiškumu: trombocitopenija (25 %), limfopenija (22,3 %), anemija (13,4 %), pancitopenija (10,2 %).

Kitos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešama labai dažnai, buvo nuovargis (27,7 %) ir sumažėjęs apetitas (13,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos 7 lentelėje pagal dažnį ir MedDRA organų sistemų klasę (OSK). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

7 lentelė. Per klinikinius tyrimus ir per stebėjimo laikotarpį po vaistinio preparato pateikimo rinkai praneštų nepageidaujamų reakcijų dažnis

MedDRA organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
Infekcijos ir infestacijos			Konjunktyvitas Kvėpavimo takų infekcija Cistitas Pneumonija Herpes zoster Oftalminė herpes zoster Gripas Stafilokokų infekcijos Streptokokų bakteremija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Refrakterinė citopenija su kelių eilių displazija (mielodisplazinis sindromas)	Ūminė mieloidinė leukemija Ūminė leukemija Lėtinė mielomonocitinė leukemija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija ² Limfopenija ³ Anemija ⁴ Pancitopenija	Leukopenija ⁵ Neutropenija ⁶	Refrakterinė citopenija su vienos eilės displazija Nefrogeninė anemija Kaulų čiulpų nepakankamumas Trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Endokrininiai sutrikimai		Antrinis hipotiroidizmas	Hipotiroidizmas Diabetes mellitus Karcinoidinė krizė Hiperparatiroidizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Hiperglikemija Dehidratacija Hipomagnezemia Hiponatremija	Hipoglikemija Hipernatremija Hipofosfatemija Naviko lizės sindromas Hiperkalcemija Hipokalcemija Hipoalbuminemija Metabolinė acidozė
Psichikos sutrikimai		Miego sutrikimai	Nerimas Haliucinacijos Dezorientacija
Nervų sistemos sutrikimai		Svaigulys Disgeuzija Galvos skausmas ¹⁰ Letargija Sinkopė	Formikacija Hepatinė encefalopatija Parestezija Parosmija Mieguistumas Stuburo smegenų kompresija
Akių sutrikimai			Akių sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai		Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas	Prieširdžių virpėjimas Palpitacijos Miokardo infarktas

MedDRA organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
			Krūtinės angina Kardiogeninis šokas
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija ⁷ Raudonis Karščio pylimas Hipotenzija	Vazodilatacija Periferinis šalimas Blyškumas Ortostatinė hipotenzija Flebitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dispneja	Ryklės skausmas Skystis pleuros ertmėje Skreplių pagausėjimas Dusimo pojūtis
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Vėmimas	Pilvo pūtimas Viduriavimas Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Viršutinės pilvo dalies skausmas Dispepsija Gastritas	Burnos sausumas Meteorizmas Ascitas Virškinimo trakto skausmas Stomatitas Hematochezija Nemalonūs pojūčiai pilve Žarnų obstrukcija Kolitas Ūminis pankreatitas Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Melena Apatinės pilvo dalies skausmas Vėmimas krauju Hemoraginis ascitas Žarnų nepraeinamumas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Hiperbilirubinemija ⁹	Padidėjusi kasos fermentų koncentracija Kepenų ląstelių pažeida Cholestazė Kepenų kongestija Kepenų nepakankamumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Alopecija	Išbėrimas Odos sausumas Veido tinimas Hiperhidrozė Generalizuotas niežėjimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Skeleto ir raumenų skausmas ⁸ Raumenų spazmai	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Ūminė inkstų pažeida Hematurija Inkstų nepakankamumas Proteinurija	Leukociturija Šlapimo nelaikymas Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis Inkstų sutrikimas Ūminis prerenalinis inkstų nepakankamumas Inkstų funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ¹	Reakcija injekcijos vietoje ¹¹ Periferinė edema Skausmas skyrimo vietoje Šaltkrėtis Į gripą panaši liga	Gumbas injekcijos vietoje Krūtinės diskomfortas Krūtinės skausmas Pireksija Negalavimas Skausmas Mirtis Nenormali savijauta
Tyrimai		Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs GGT* kiekis Padidėjęs ALAT** kiekis Padidėjęs ASAT*** kiekis Padidėjęs ALP**** kiekis kraujyje	Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje Padidėjęs glikozilinto hemoglobino kiekis Sumažėjęs hematokritas Baltymai šlapime Sumažėjęs svoris Padidėjęs kreatino fosfokinazės kiekis kraujyje

MedDRA organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažni	Dažni	Nedažni
			Padidėjęs laktato dehidrogenazės kiekis kraujyje Katecholaminai kraujyje Padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Raktikaulio lūžis
Chirurginės ir terapinės procedūros		Transfuzija	Pilvo ertmės drenažas Dializė Vamzdelio į virškinimo traktą įvedimas Stento įvedimas Absceso drenažas Kaulų čiulpų paėmimas Polipektomija
Socialinės aplinkybės			Fizinis neįgalumas

¹ Įskaitant asteniją ir nuovargį

² Įskaitant trombocitopeniją ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą

³ Įskaitant limfopeniją ir limfocitų skaičiaus sumažėjimą

⁴ Įskaitant anemiją ir hemoglobino kiekio sumažėjimą

⁵ Įskaitant leukopeniją ir baltųjų kūnelių skaičiaus sumažėjimą

⁶ Įskaitant neutropeniją ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimą

⁷ Įskaitant hipertenziją ir hipertenzinę krizę

⁸ Įskaitant artralgią, galūnių skausmą, nugaros skausmą, kaulų skausmą, šonų skausmą, krūtinės kaulų ir raumenų skausmą ir kaklo skausmą

⁹ Įskaitant bilirubino kiekio kraujyje padidėjimą ir hiperbilirubinemiją

¹⁰ Įskaitant galvos skausmą ir migreną

¹¹ Įskaitant reakcijas injekcijos vietoje, padidėjusį injekcijos vietos jautrumą, injekcijos vietos sukietėjimą, injekcijos vietos patinimą

* Gama-glutamilttransferazės kiekio padidėjimas

** Alanino aminotransferazė

*** Aspartato aminotransferazė

**** Šarminė fosfatazė

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kaulų čiulpų toksiškumas

Kaulų čiulpų toksiškumas (mielotoksiškumas / hematologinis toksiškumas) pasireiškė grįžtamuju / laikinu visų eilių kraujo ląstelių sumažėjimu (visų kombinacijų citopenijomis, t. y. pancitopenija, bicitopenijomis, atskiromis monocitopenijomis – anemija, neutropenija, limfocitopenija ir trombocitopenija). Nors buvo stebėtas reikšmingas selektyvių B ląstelių sumažėjimas, infekcinių komplikacijų dažnis po peptido receptorių radionuklidų terapijos (PRRT) nepadidėjo. Po gydymo Lutathera pranešta apie negrįžtamų hematologinių patologijų atvejus, t. y. ikipiktybines ir piktybines kraujo neoplazmas (t. y. atitinkamai apie mielodisplazinį sindromą ir ūminę mieloidinę leukemiją).

Nefrotoksiškumas

Liutečio (¹⁷⁷Lu) oksidotreotidas šalinamas per inkstus.

Klinikiniuose tyrimuose buvo nustatyta ilgalaikė glomerulų filtracijos funkcijos progresuojančio prastėjimo tendencija, ir tai patvirtina, kad su Lutathera susijusi nefropatija yra lėtinė inkstų liga, kuri progresuoja per tolesnius mėnesius ar metus po ekspozicijos. Prieš gydant Lutathera pacientus, kurių inkstų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, reikia kiekvienu atveju įvertinti naudos ir rizikos santykį. Papildomos informacijos žr. 4.2 skyrių (3 lentelė) ir 4.4 skyrių. Lutathera negalima skirti pacientams, kurių inkstų funkcija yra sunkiai sutrikusi (žr. 4.3 skyrių).

Hormonų krizės

Hormonų krizės dėl biologiškai aktyvių medžiagų išsiskyrimo (tikriausiai dėl neuroendokrininio naviko ląstelių lizės) stebėtos retai ir išnykdavo skyrus tinkamą medicininį gydymą (4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Lutathera perdozavimas mažai tikėtinas, nes šis vaistinis preparatas tiekiamas kaip „vienadozis“ ir „paruoštas vartoti“ vaistinis preparatas, turintis iš anksto nustatytą radioaktyvumo kiekį. Perdozavimo atveju tikėtinas su radiologiniu toksiškumu susijusių nepageidaujamų reakcijų padažnėjimas.

Jeigu pacientui suleidžiama per didelę spinduliuotės dozė Lutathera pavidalu, jei įmanoma, absorbuotąją dozę paciento organizme reikia mažinti spartinant radionuklido šalinimą iš organizmo dažnai šlapinantis arba priverstinai sukeltiant diurezę ir dažnai ištuštinant šlapimo pūslę per pirmąsias 48 valandas po infuzijos. Naudinga įvertinti taikytą veiksmingą dozę.

Tolesnes 10 savaičių reikia kas savaitę tikrinti šiuos dalykus:

- Hematologinis stebėjimas: baltieji kraujo kūneliai, trombocitai ir hemoglobinas.
- Kraujo cheminių rodiklių stebėjimas: kreatinino lygis kraujyje ir glikemija.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti terapiniai radiofarmaciniai preparatai, ATC kodas – V10XX04

Veikimo mechanizmas

Liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidas lengvai jungiasi prie 2 potipio somatostatino receptorių (sst2). Jis prisijungia prie piktybinių ląstelių, kurioms būdinga padidėjusi sst2 receptorių raiška. Liutecis-177 (^{177}Lu) yra β^- spindulius skleidžiantis radionuklidas, kurio maksimali skvarba audinyje yra 2,2 mm (vidutinė skvarba sudaro 0,67 mm), ir to pakanka sunaikinti naviko ląsteles, o šalia esančios normalios ląstelės patiria tik ribotą poveikį.

Farmakodinaminis poveikis

Esant naudojamai koncentracijai (iš viso maždaug 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, tiek laisvos, tiek radioaktyviai pažymėtos formos), peptido oksodotreotidas nedaro jokio kliniškai reikšmingo farmakodinaminio poveikio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

III fazės tyrimas NETTER-1 buvo daugiacentris, stratifikuotas, atviras, atsitiktinių imčių, lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas lygiagrečių grupių tyrimas, lyginantis gydymą Lutathera (4 dozės po 7 400 MBq kas 8 savaites), skiriant jį kartu su aminorūgščių tirpalu ir geriausia palaikomąja priežiūra (GPP; 30 mg ilgalaikio atpalaidavimo formos (angl. *long acting release*, LAR) oktretido kas 4 savaites simptomams kontroliuoti, likus 4 savaitėms iki Lutathera skyrimo jis buvo pakeistas trumpalaikio poveikio oktretidu), su didelių dozių oktretidu LAR (60 mg kas 4 savaites) pacientams, turintiems neoperuojamų, progresuojančių, somatostatino receptoriams teigiamų vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidinių navikų. Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), sprendžiant pagal nepriklausomų radiologinių vertintojų atliktą vertinimą pagal solidinių navikų gydymo poveikio 1.1 versijos kriterijus (angl. *response evaluation criteria in solid tumours – RECIST 1.1*). Antrinės vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (OAD), bendras išgyvenamumas (BI), laikas iki naviko progresavimo (NP), vaistinio preparato saugumas ir toleravimas bei gyvenimo kokybė (GK).

Du šimtai trisdešimt vienas (231) pacientas buvo randomizuotas gauti arba Lutathera (n=117), arba oktretidą LAR (n=114). Demografiniai rodikliai, pacientų ir ligos charakteristikos tarp grupių buvo labai gerai subalansuotos, amžiaus mediana buvo 64 metai ir 82,1 % bendros populiacijos sudarė baltųjų rasės atstovai.

Galutinės protokole numatytos IbLP statistinės analizės metu (duomenų rinkimo pabaigos data buvo 2015 m. liepos 24 d.) centralizuotai patvirtintų reiškinių, tokių kaip ligos progresavimas arba mirtis, skaičius buvo 21 Lutathera grupėje ir 70 oktreotido LAR grupėje (8 lentelė). IbLP tarp gydymo grupių skyrėsi reikšmingai ($p < 0,0001$). Lutathera grupėje IbLP mediana analizės metu nebuvo pasiekta, o oktreotido LAR grupėje ji siekė 8,5 mėnesių. Lutathera santykinė rizika buvo 0,18 (95 % PI: 0,11–0,29), o tai reiškia, kad Lutathera vartojusiems pacientams, lyginant su oktreotidą LAR vartojusiais pacientais, rizika patirti ligos progresavimą arba mirtį buvo 82 % mažesnė.

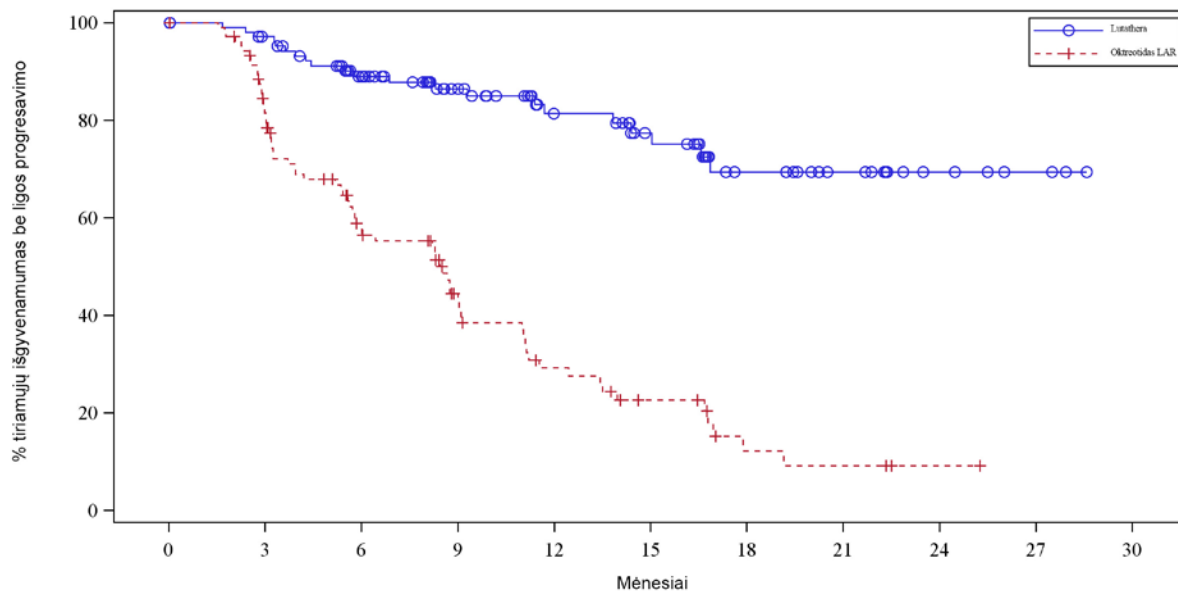
8 lentelė. III fazės tyrime NETTER-1 su pacientais, turinčiais progresuojančių vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidinių navikų, stebėtas IbLP – duomenų rinkimo pabaigos data: 2015 m. liepos 24 d. (visas analizės rinkinys (VAR), N=229)

	Gydymas	
	Lutathera	Oktreotidas LAR
N	116	113
Reiškinių patyrę pacientai	21	70
Cenzūruoti pacientai	95	43
Mediana mėnesiais (95 % PI)	Nepasiekta	8,5 (5,8 ; 9,1)
Log-rank testo p vertė	<0,0001	
Santykinė rizika (95 % PI)	0,177 (0,108 ; 0,289)	

N: pacientų skaičius, PI: pasikliautinis intervalas.

Viso analizės rinkinio (VAR) IbLP Kaplan-Meier kreivės duomenų rinkimo pabaigos datą, kuri buvo 2015 m. liepos 24 d., pavaizduotos 3 pav

3 pav. Pacientų su progresuojančiu vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidiniu naviku IbLP Kaplan-Meier kreivės – duomenų rinkimo pabaigos data: 2015 m. liepos 24 d. (III fazės tyrimas NETTER-1; VAR, N=229)



Duomenų rinkimo *post hoc* statistinei analizei pabaigos datą (2016 m. birželio 30 d.) centralizuotai patvirtintų ligos progresavimo arba mirties atvejų skaičius buvo 30 Lutathera grupėje ir 78 oktreotido LAR grupėje (9 lentelė). IbLP tarp gydymo grupių reikšmingai skyrėsi ($p < 0,0001$). Lutathera grupėje IbLP mediana buvo 28,4 mėnesių, o oktreotido LAR grupėje ji buvo 8,5 mėnesių. Santykinė rizika Lutathera grupėje buvo 0,21 (95 % PI: 0,14 – 0,33), o tai reiškia, kad Lutathera vartojusiems pacientams, lyginant su oktreotidą LAR vartojusiais pacientais, rizika patirti ligos progresavimą arba mirtį buvo 79 % mažesnė.

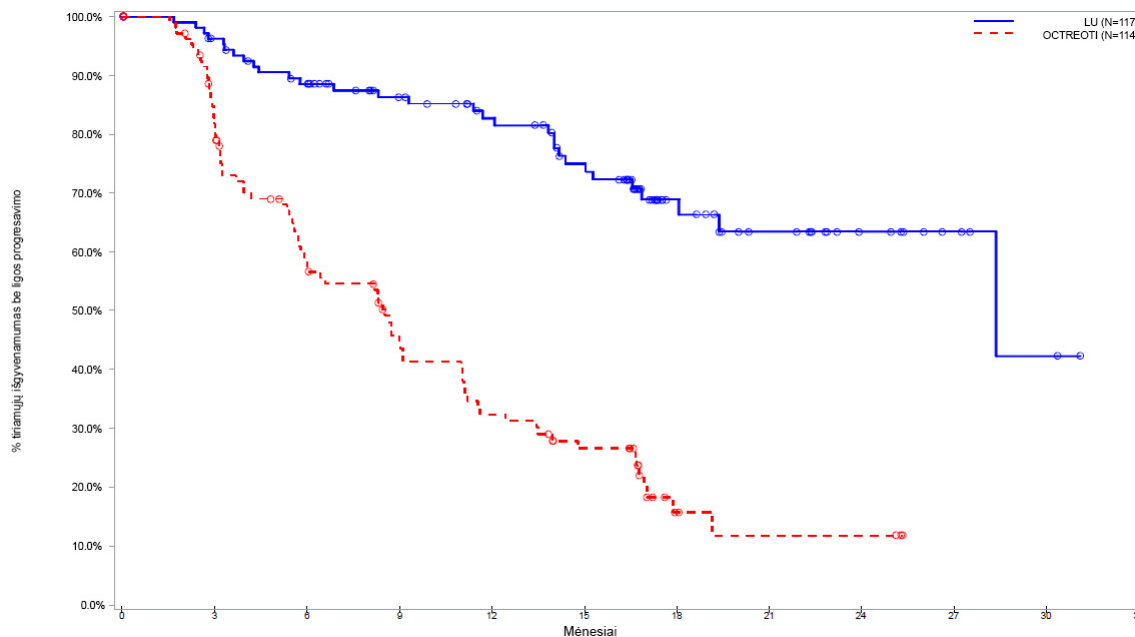
9 lentelė. III fazės tyrime NETTER-1 su pacientais, turinčiais progresuojančių vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidinių navikų, stebėtas IbLP – duomenų rinkimo pabaigos data: 2016 m. birželio 30 d. (visas analizės rinkinys (VAR), N=231)

	Gydymas	
	Lutathera	Oktreotidas LAR
N	117	114
Reiškinų patyrę pacientai	30	78
Cenzūruoti pacientai	87	36
Mediana mėnesiais (95 % PI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Log rank testo p vertė	<0,0001	
Santykinė rizika (95 % PI)	0,214 (0,139 ; 0,331)	

N: pacientų skaičius, PI: pasikliautinis intervalas.

Viso analizės rinkinio (VAR) IbLP Kaplan Meier kreivės duomenų rinkimo pabaigos data, kuri buvo 2016 m. birželio 30 d., pavaizduotos 4 pav.

4 pav. Pacientų su progresuojančiu vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidiniu naviku IbLP Kaplan-Meier kreivės – duomenų rinkimo pabaigos data: 2016 m. birželio 30 d. (III fazės tyrimas NETTER-1; VAR, N=231)



Vertinant bendrą išgyvenamumą (BI), tarpinės analizės metu (2015 m. liepos 24 d.) buvo įvykę 17 mirčių Lutathera grupėje ir 31 mirtis oktreotido LAR 60 mg grupėje, o santykinė rizika buvo 0,459 Lutathera naudai, tačiau tarpinės analizės reikšmingumo lygio ji nepasiekė (SR 99,9915 % PI: 0,140, 1,506). BI mediana buvo 27,4 mėnesių oktreotido LAR grupėje, o Lutathera grupėje ji nebuvo pasiekta. Perskaičiavus duomenis maždaug po vienerių metų (2016 m. birželio 30 d.) tendencijos buvo panašios: 28 mirtys Lutathera grupėje ir 43 mirtys oktreotido LAR 60 mg grupėje, SR siekė 0,536, BI mediana buvo 27,4 mėnesių oktreotido LAR grupėje, o Lutathera grupėje ji vis dar nebuvo pasiekta. Galutinę BI analizę numatoma atlikti, kai mirčių skaičius pasieks 158.

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (SSGK) buvo įvertinta naudojant Europos vėžio tyrimų organizacijos gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30) (bendrinis įrankis) ir jo modulį, skirtą neuroendokrininiams navikams (EORTC QLQ-GI.NET-21). Rezultatai rodo, kad Lutathera gydytų pacientų grupėje bendroji su sveikata susijusi gyvenimo kokybė iki 84 savaitės buvo geresnė nei oktreotidu LAR gydytų pacientų grupėje.

Erasmus I/II fazės tyrimas buvo vienacentris vienos grupės atviras tyrimas, skirtas įvertinti Lutathera (4 dozių po 7 400 MBq kas 8 savaites), skiriamo kartu su aminorūgščių tirpalu, veiksmingumą pacientams, turintiems somatostatino receptoriams teigiamų navikų. Vidutinis į tyrimą įtrauktų pacientų amžius buvo 58,4 metų. Dauguma pacientų buvo olandai (811), o kiti (403) – įvairių Europos ir ne Europos šalių gyventojai. Pagrindinė analizė buvo atlikta su 811 pacientų olandų, turinčių įvairių somatostatino receptoriams teigiamų navikų. VAR olandų populiacijos, turinčios gastroenteropankreatinių (GEP) ir bronchinių NEN (360 pacientų) OAD (įskaitant visišką atsaką (VA) ir dalinį atsaką (DA) pagal RECIST kriterijus) ir atsako trukmė (AT) pagal naviko tipą pateikiami 10 lentelėje

10 lentelė. Geriausias atsakas, OAD ir AT, stebėti Erasmus I/II fazės tyrime su pacientais olandais, turinčiais GEP ir bronchinių NEN (VAR, N=360)

Naviko tipas	N	VA		DA		SL		OAD			AT (mėnesiais)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95 % PI	Mediana	95 % PI	
Visi*	360	11	3 %	151	42 %	183	51 %	162	45 %	40 % 50 %	16,3	12,2	17,8
Bronchų	19	0	0 %	7	37 %	11	58 %	7	37 %	16 % 62 %	23,9	1,7	30,0
Kasos	133	7	5 %	74	56 %	47	35 %	81	61 %	52 % 69 %	16,3	12,1	21,8
Priekinės virškinimo trakto dalies**	12	1	8 %	6	50 %	4	33 %	7	58 %	28 % 85 %	22,3	0,0	38,0
Vidurinės virškinimo trakto dalies	183	3	2 %	58	32 %	115	63 %	61	33 %	27 % 41 %	15,3	10,5	17,7
Galinės virškinimo trakto dalies	13	0	0 %	6	46 %	6	46 %	6	46 %	19 % 75 %	17,8	6,2	29,9

VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas; SL = stabili liga; OAD = objektyvus atsakas (VA+DA); AT = atsako trukmė
* Įskaitant priekinę, vidurinę ir galinę virškinimo trakto dalį; ** Priekinės virškinimo trakto dalies NEN, išskyrus bronchų ir kasos

VAR olandų populiacijos, turinčios GEP ir bronchinių NEN (360 pacientų), bendra IbLP ir BI mediana pagal naviko tipą pateikiama 11 lentelėje

11 lentelė. IbLP ir BI, stebėti Erasmus I/II fazės tyrime su pacientais olandais, turinčiais GEP ir bronchinių NEN (VAR, N=360)

	N	IbLP Laikas (mėnesiais)			BI Laikas (mėnesiais)		
		Mediana	95 % PI		Mediana	95 % PI	
Visi*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronchų	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Kasos	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Priekinės virškinimo trakto dalies**	12	43,9	10,9		21,3		
Vidurinės virškinimo trakto dalies	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Galinės virškinimo trakto dalies	13	29,4	18,9	35,0			

IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; BI = bendras išgyvenamumas
* Įskaitant priekinę, vidurinę ir galinę virškinimo trakto dalį; ** Priekinės virškinimo trakto dalies NEN, išskyrus bronchų ir kasos

Per Erasmus I/II fazės tyrimą gydant Lutathera 188 pacientai (52 %) gavo ir gydymą oktreetidu LAR, o 172 pacientai (48 %) tokio gretutinio gydymo negavo. Statistiškai reikšmingo IbLP skirtumo tarp

pogrupio, kurio pacientai negavo oktreotido LAR (25,4 mėnesių [95 % PI 22,8–30,6]), ir pogrupio, kurio pacientai gavo gretutinį gydymą oktreotidu LAR (30,9 mėnesių [95 % PI 25,6–34,8]), nenustatyta ($p=0,747$).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lutathera tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis GEP-NEN gydyti (išskyrus neuroblastomą, neuroganglioblastomą, feochromocitomą). Žr. 4.2 skyrių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Šis vaistinis preparatas yra skiriamas į veną ir tampa iš karto ir visiškai biologiškai prieinamas.

Kaupimasis organuose

Liutecio (^{177}Lu) oksodotretido pasiskirstymo praėjus 4 valandoms po skyrimo duomenys rodo, kad šis vaistinis preparatas sparčiai kaupiasi inkstuose, navikinėse pažaidose, kepenyse ir blužnyje, o kai kuriems pacientams ir hipofizėje bei skydliaukėje. Kartu skiriamas aminorūgščių tirpalas mažina kaupimąsi inkstuose, paspartindamas radioaktyvios medžiagos šalinimą (žr. 4.4 skyrių). Biologinio pasiskirstymo tyrimai rodo, kad liutecio (^{177}Lu) oksodotretidas sparčiai pasišalina iš kraujo.

Su žmogaus plazma atlikta analizė, kuria buvo siekiama nustatyti neradioaktyvaus junginio (liutecio (^{175}Lu) oksodotretido) jungimosi prie plazmos baltymų laipsnį, parodė, kad prie plazmos baltymų prisijungia maždaug 50 % junginio.

Liutecio transchelacija iš liutecio (^{175}Lu) oksodotretido į serumo baltymus nebuvo pastebėta.

Biotransformacija

NETTER-1 III fazės dozimetrijos, farmakokinetikos ir EKG antriniame tyrime išanalizavus 20 pacientų šlapimo mėginius paaiškėjo, kad liutecio (^{177}Lu) oksodotretidas yra prastai metabolizuojamas ir per inkstus daugiausiai išskiriamas kaip nesuskilęs junginys.

Šlapimo mėginių, kurie buvo imami iki 48 valandų po infuzijos, efektyviosios skysčių chromatografijos (angl. high performance liquid chromatography – HPLC) analizė parodė, kad liutecio (^{177}Lu) oksodotretido radiocheminis grynumas daugumoje išanalizuotų mėginių buvo arti 100 % (pati mažiausia radiocheminio grynumo vertė buvo didesnė nei 92 %), ir tai rodo, kad junginys pasišalina su šlapimu daugiausiai kaip nesuskilęs junginys.

Šie duomenys patvirtina tai, kas buvo anksčiau nustatyta Erasmus I/II fazės tyrime, per kurį vieno paciento, gavusio 1,85 MBq liutecio (^{177}Lu) oksodotretido dozę, praėjus 1 valandai po liutecio (^{177}Lu) oksodotretido skyrimo paimto šlapimo mėginio HPLC analizė parodė, kad didžioji vaistinio preparato dalis (91 %) buvo pašalinta nepakitusi.

Šiuos radinius patvirtina metabolizmo žmogaus hepatocituose *in vitro* duomenys, kuriuose liutecio (^{175}Lu) oksodotretido metabolinio skilimo neužfiksuota.

Eliminacija

Remiantis duomenimis, surinktais per Erasmus I/II fazės ir NETTER-1 III fazės tyrimus, liutecio (^{177}Lu) oksodotretidas daugiausiai eliminuojamas per inkstus: per 24 valandas po skyrimo su šlapimu pasišalina apie 60 % vaistinio preparato, o per 48 valandas – apie 65 % vaistinio preparato.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 75 metų) farmakokinetikos profilis nenustatytas. Duomenų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologiniai tyrimai su žiurkėmis parodė, kad viena iki 4 550 MBq/kg dydžio intraveninė injekcija buvo gerai toleruojama, mirčių neužfiksuota. Skiriant šaltąjį junginį (neradioaktyvų liutecio (^{175}Lu) oksodotretidą) kaip vieną intraveninę injekciją žiurkėms ir šunims dozėmis, kurios siekė iki 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (žiurkėms) ir 3 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (šunims), abi rūšys gerai toleravo junginį ir mirčių neužfiksuota. Skiriant šaltąjį junginį keturis kartus iš eilės kas 2 savaites po 1 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ žiurkėms ir

po 80 µg/kg šunims, toksiškumo nepastebėta. Šis vaistinis preparatas nėra skirtas reguliariam arba nuolatiniam vartojimui.

Mutageniškumo tyrimų ir ilgalaikio poveikio kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Šaltojo junginio (neradioaktyvaus liutecio (¹⁷⁵Lu) oksodotreotido) įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Acto rūgštis
Natrio acetatas
Gentizo rūgštis
Askorbo rūgštis
Pentetinė rūgštis
Natrio chloridas
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 4.2 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

72 valandos nuo kalibravimo dienos ir laiko.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo jonizuojančiosios spinduliuotės (švino apsauga).

Radiofarmacinius vaistinius preparatus reikia laikyti vadovaujantis nacionaliniais teisės aktais dėl radioaktyviųjų medžiagų.

6.5 Talpyklė ir jos turinys

Skaidrus bespalvis I tipo stiklo flakonas, uždarytas brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio gaubteliu. Kiekviename flakone yra nuo 20,5 iki 25,0 ml tirpalo, kuris atitinka 7 400 MBq aktyvumą infuzijos dieną ir infuzijos laiką.

Dėl apsaugos nuo spinduliuotės flakonas yra įdėtas į švino talpyklę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tik vienkartiniam naudojimui.

Bendrasis įspėjimas

Radiofarmacinius vaistinius preparatus gali gauti, tvarkyti ir suleisti tik įgalioti asmenys nustatytais klinikinėmis sąlygomis. Jų gavimo, laikymo, naudojimo, perdavimo ir šalinimo tvarka priklauso nuo oficialios kompetentingos organizacijos nustatytų taisyklių ir (arba) išduotų atitinkamų leidimų.

Radiofarmacinius vaistinius preparatus reikia ruošti laikantis ir radiacinės saugos, ir vaistinių preparatų kokybės reikalavimų. Reikia imtis atitinkamų atsargumo priemonių sterilumui užtikrinti.

Vaistinio preparato paruošimo prieš skiriant instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

Jeigu kuriuo nors metu ruošiant šį vaistinį preparatą pažeidžiamas šios talpyklės ir flakono vientisumas, jo vartoti negalima.

Suleidimo procedūros turi būti atliekamos taip, kad būtų kuo mažesnė vaistinio preparato užteršimo ir procedūras atliekančių žmonių apšvitinimo rizika. Privaloma naudoti tinkamą ekraną. Imant vaistinį preparatą būtina mūvēti vandeniui nepralaidžias pirštines ir naudoti tinkamus aseptinius darbo metodus.

Radiofarmacinių vaistinių preparatų skyrimas dėl išorinės spinduliuotės arba taršos per išsipylusį šlapimą, išvemtą turinį ir pan. kelia riziką kitiems asmenims. Todėl būtina naudoti nacionaliniuose teisės aktuose numatytas apsaugas nuo spinduliuotės priemonės.

Paviršinės dozės rodikliai ir sukauptoji dozė priklauso nuo daugelio veiksnių. Kad personalui tenkanti spinduliuotės dozė būtų nustatoma kuo tiksliau ir sistemingiau, labai svarbu atlikti matavimus vietoje ir darbo metu. Sveikatos priežiūros specialistams patariama riboti artimo kontakto su pacientais, kuriems buvo suleista Lutathera, trukmę. Rekomenduojama stebėti tokius pacientus per stebėjimui skirtus televizorius. Atsižvelgiant į ¹⁷⁷Lu pusperiodį ypač rekomenduojama saugotis vidinės taršos. Siekiant išvengti tiesioginio kontakto su radiofarmaciniu vaistiniu preparatu (flakonu / švirkštu), būtina mūvēti apsaugines aukštos kokybės (pagamintas iš latekso arba nitrilo) pirštines. Kad spinduliuotės ekspozicija būtų kuo mažesnė, visada vadovaukitės trukmės, atstumo ir ekranavimo principais (kuo mažiau manipuliuojami flakonu ir naudodami gamintojo pateiktas medžiagas).

Per šį vaistinį preparatą daugumai pacientų tikriausiai teks santykinai didelę spinduliuotės dozę. 7 400 MBq dozės skyrimas gali sukelti reikšmingą pavojų aplinkai. Atsižvelgiant į gautą spinduliuotės dozę, tai gali būti aktualu gydomų asmenų artimiesiems šeimos nariams arba kitiems žmonėms, todėl reikia laikytis apsaugos nuo spinduliuotės taisyklių (4.4 skyrius). Siekiant išvengti taršos, reikia imtis nacionaliniuose teisės aktuose numatytų tinkamų atsargumo priemonių dėl iš pacientų organizmo pašalintų radioaktyvių medžiagų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą arba atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1226/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugsėjis 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

11. DOZIMETRIJA

Remiantis klinikiniuose tyrimuose atliktais spinduliuotės dozimetrijos vertinimais, buvo padarytos toliau pateiktos išvados dėl gydymo Lutathera:

- Kritinis organas yra kaulų čiulpai, tačiau skyrus rekomenduojamą sukauptą 29 600 MBq dydžio (4 skyrimai po 7 400 MBq) Lutathera dozę, Erasmus I/II fazės tyrimuose ir NETTER-1 III fazės tyrime koreliacijos tarp hematologinio toksiškumo ir bendro skirto radioaktyvumo kiekio arba kaulų čiulpų absorbuotos dozės nepastebėta.
- Jeigu tuo pačiu metu atliekama tinkamo aminorūgščių tirpalo infuzija, inkstai nėra laikomi kritiniu organu.

NETTER-1 III fazės dozimetrijos antriniame tyrime ir Erasmus I/II fazės tyrimuose atliktų dozimetrijos analizių rezultatai iš esmės sutampa, o tai rodo, kad Lutathera dozavimo režimas (4 skyrimai po 7 400 MBq) yra saugus.

12 lentelė. Absorbuotos liutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotretotido dozės įverčiai iš NETTER-1 III fazės tyrimo (Olinda rezultatai)

Organas	Organo absorbuota dozė (mGy/MBq) (n = 20)	
	Vidurkis	SN
Antinksčiai	0,04	0,02
Smegenys	0,03	0,02
Krūtys	0,03	0,01
Tulžies pūslės sienelė	0,04	0,02
Apatinės storosios žarnos dalies sienelė	0,03	0,02
Plonoji žarna	0,03	0,02
Skrandžio sienelė	0,03	0,02
Viršutinės storosios žarnos dalies sienelė	0,03	0,02
Širdies siena	0,03	0,02
Inkstai	0,65	0,29
Kepenys	0,49	0,62
Plaučiai	0,03	0,01
Raumuo	0,03	0,02
Kiaušidės**	0,03	0,01
Kasa	0,04	0,02
Raudonieji kaulų čiulpai	0,03	0,03
Osteogeninės ląstelės	0,15	0,27
Oda	0,03	0,01
Blužnis	0,85	0,80
Sėklidės*	0,03	0,02
Čiobrialiaukė	0,03	0,02
Skydliaukė	0,03	0,02
Šlapimo pūslės sienelė	0,45	0,18
Gimda**	0,03	0,01
Visas kūnas	0,05	0,03

*n=11 (tik pacientai vyrai)

**n=9 (tik pacientės moterys)

Atskiriems organams, kurie gali nebūti tiksliniai terapijos organai, tenkanti spinduliuotės dozė gali reikšmingai pasikeisti dėl ligos proceso sukeltų patofiziologinių pokyčių. Naudojant toliau pateiktą informaciją, tai reikia turėti omenyje.

12. RADIOFARMACINIŲ PREPARATŲ RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Kokybės kontrolė

Prieš naudojant tirpalą reikia apžiūrėti, ieškant pažeidimo arba taršos požymių. Galima naudoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra matomų dalelių. Tirpalo apžiūrą reikia atlikti naudojant radiacinės saugos ekraną. Flakono negalima atidaryti.

Jeigu kuriuo nors metu ruošiant šį vaistinį preparatą pažeidžiamas šio flakono vientisumas, jo naudoti negalima.

Prieš infuziją reikia išmatuoti radioaktyvumo kiekį flakone, naudojant tinkamą radioaktyvumo kalibravimo sistemą, kad būtų patvirtinta, jog faktinis radioaktyvumas, kuris bus skirtas, yra lygus suplanuotam kiekiui infuzijos metu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų (žr. 6.6 skyrių).

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Via Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)
Italija

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikiant Lutathera rinkai kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija sutarti dėl edukacinės programos turinio ir formato, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Edukacinė programa skirta didinti pacientų žinias apie pavojų, kurį kelia radiologinis toksiškumas dėl profesinės apšvitos ir netyčinės apšvitos peptido receptorių radionuklidų terapijos metu, ir teikti informaciją apie būtinas atsargumo priemones, kurios padeda išvengti savo pačių ir aplinkinių žmonių nereikalingos apšvitos.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje bus prekiaujama Lutathera, visi Lutathera planuojami gydyti pacientai ir (arba) jų globėjai būtų aprūpinti pacientų mokomąja medžiaga arba jiems būtų suteikta prieiga prie tokios medžiagos. Medžiagą turi sudaryti:

- pakuotės lapelis;
- paciento gidas.

Paciento gidą turi sudaryti šie pagrindiniai elementai:

- trumpas supažindinimas su gydymo ir skyrimo procedūra;
- informacija apie atsargumo priemones, kurių pacientas turi imtis prieš skyrimo procedūrą, procedūros metu ir po jos ligoninėje ir namie, kad išvengtų nereikalingos savo paties ir aplinkinių žmonių apšvitos;
- informacija, kad PRRT gali sukelti pavojingą šalutinį poveikį gydymo metu arba po gydymo ir kad apie bet kokį šalutinį poveikį reikia pasakyti gydytojui.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

APSAUGINĖ ŠVINO TALPYKLĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lutathera 370 MBq/ml infuzinis tirpalas
Liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename mililitre kalibravimo metu yra 370 MBq liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido.
Volumetrinis aktyvumas kalibravimo metu: 370 MBq/ml – {DD MM YYYY hh:mm UTC}

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Acto rūgštis, natrio acetatas, gentizo rūgštis, askorbo rūgštis, pentetinė rūgštis, natrio chloridas 9 mg/ml injekcijoms, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
Flakono Nr.: {X}
Tūris: {Y} ml
Aktyvumas infuzijos metu: {Z} MBq – {DD MM YYYY hh:mm UTC}

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vienadozis flakonas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)



8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {DD MM YYYY hh:mm UTC}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo jonizuojančiosios spinduliuotės (švino apsauga).

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1226/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Lutathera 370 MBq/ml infuzinis tirpalas
Liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Vienadozis flakonas.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {DD MM YYYY hh:mm UTC}

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Flakono Nr.: {X}
Tūris: {Y} ml
Volumetrinis aktyvumas kalibravimo metu: 370 MBq/ml – {DD MM YYYY hh:mm UTC}
Aktyvumas infuzijos metu: {Z} MBq – {DD MM YYYY hh:mm UTC}

6. KITA



Gamintojas

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

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l
Via Piero Maroncelli 40/42
47014
Meldola (FC)

Italija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italija

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Lutathera 370 MBq/ml infuzinis tirpalas

Liutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums paskiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją, kuris prižiūrės procedūrą.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lutathera ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lutathera
3. Kaip vartoti Lutathera
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lutathera
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lutathera ir kam jis vartojamas

Lutathera yra radiofarmacinis vaistas, naudojamas gydyti tam tikros rūšies navikus (gastroenteropankreatinius neuroendokrininius navikus), kurių neina visiškai pašalinti iš organizmo chirurgiškai, kurie išplito po organizmą (metastazavo) ir nebereaguoja į dabar Jums skiriamą gydymą. Šis vaistas veiksmingas tada, kai ant naviko ląstelių paviršiaus yra somatostatino receptorių. Lutathera prisijungia prie šių receptorių ir skleidžia radioaktyviąją spinduliuotę tiesiai į naviko ląsteles, sukeldamas jų žūtį.

Naudojant Lutathera gaunamas tam tikras radioaktyviosios spinduliuotės kiekis. Jūsų gydytojas ir branduolinės medicinos gydytojas mano, kad šios procedūros su radiofarmaciniu vaistu klinikinė nauda Jums viršija radioaktyviosios spinduliuotės keliamą riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lutathera

Lutathera vartoti negalima

- jeigu yra alergija liutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia;
- jeigu Jūsų inkstai smarkiai pažeisti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš Jums skiriant Lutathera, pasikalbėkite su gydytoju, nes šis vaistas gali sukelti:

- antrinį kraujo vėžį (mielodisplazinį sindromą arba ūminę leukemiją), kuris retais atvejais gali pasireikšti praėjus keleriems metams po gydymo Lutathera.

Vartodami Lutathera būkite ypač atsargūs

- jeigu Jūsų inkstai arba šlapimo takai nėra tinkamai išsivystę;
- jeigu nelaikote šlapimo;

- jeigu sergate lengva arba vidutinio sunkumo lėtine inkstų liga;
- jeigu anksčiau buvote gydomi nuo vėžio (chemoterapija);
- jeigu Jūsų kraujo ląstelių skaičius nesmarkiai pakitęs;
- jeigu turite metastazių kauluose;
- jeigu Jums anksčiau buvo taikyta kokių nors radionuklidų terapija;
- jeigu sirgote kitos rūšies vėžiu per pastaruosius 5 metus.

Jums nebus skiriamas šis vaistas (nebent Jūsų gydytojas mano, kad gydymo klinikinė nauda nusveria galimą pavojų):

- jeigu Jums anksčiau buvo skirta išorinė radioterapija, nutaikyta į daugiau kaip 25 % Jūsų kaulų čiulpų;
- jeigu Jūsų širdies veikla smarkiai sutrikusi;
- jeigu Jūsų kraujo ląstelių skaičius smarkiai pakitęs;
- jeigu Jūsų kepenų veikla smarkiai sutrikusi;
- jeigu atrodo, kad Jūsų navike nėra pakankamai somatostatino receptorių.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams nenustatytas. Jei esate jaunesnis kaip 18 metų amžiaus, pasakykite tai branduolinės medicinos gydytojui.

Kiti vaistai ir Lutathera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite branduolinės medicinos gydytojui. Tarp tokių vaistų paminėtini somatostatino analogai, gliukokortikoidai (taip pat vadinami kortikosteroidais), nes jie gali trukdyti gydymui. Jeigu vartojate somatostatino analogus, Jūs gali paprašyti trumpam laikotarpiui pristabdyti ir (arba) adaptuoti gydymą.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš Jums paskiriant šį vaistą pasitarkite su branduolinės medicinos gydytoju.

Lutathera negalima skirti nėščioms moterims. Gydymo šiuo vaistu metu negalima žindyti kūdikio. Jeigu būtina gydyti Lutathera per žindymo laikotarpį, kūdikį reikia nujunkyti.

Jeigu yra galimybė, kad esate nėščia, jeigu neprasidėjo menstruacijos arba žindote kūdikį, prieš skiriant Lutathera informuokite branduolinės medicinos gydytoją.

Jeigu abejojate, svarbu pasitarti su branduolinės medicinos gydytoju, kuris prižiūrės procedūrą.

Gydymo Lutathera metu ir mažiausiai 6 mėnesius po gydymo pabaigos reikia naudoti tinkamas priemones nėštumui išvengti. Tai taikytina abiejų lyčių pacientams.

Vaisingumas

Gali būti, kad šio vaisto skleidžiama jonizuojančioji spinduliuotė paveiks vaisingumą. Jeigu norite susilaukti vaikų po gydymo, rekomenduotina pasikonsultuoti su genetiku. Jums prieš gydymą gali būti pasiūlyta užšaldyti spermą arba kiaušinėlius.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Lutathera galėtų turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, vis dėlto prieš vairuojant arba valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į bendrą Jūsų būklę ir galimas gydymo sukeltas nepageidaujamas reakcijas.

Lutathera sudėtyje yra natrio

Viename šio vaisto mililitre yra 0,14 mmol (3,2 mg) natrio. Į tai turi atsižvelgti pacientai, kuriems natrio kiekis maiste yra kontroliuojamas.

3. Kaip vartoti Lutathera

Yra griežti įstatymai dėl radiofarmacinių vaistų vartojimo, naudojimo ir utilizavimo. Lutathera bus naudojamas tik specialiose kontroliuojamose patalpose. Šį vaistą tvarkys ir Jums sulašins tik tie žmonės, kurie išmokyti ir kvalifikuoti jį naudoti saugiai. Šie asmenys atidžiai pasirūpins, kad šis vaistas būtų naudojamas saugiai, ir nuolat informuos Jus apie savo veiksmus.

Rekomenduojama dozė yra 7 400 MBq (megabekerelių – radioaktyvumo matavimo vienetų) per vieną infuziją, o tokių infuzijų numatomos 4 kas 8 savaites.

Lutathera lašinimas ir procedūros eiga

Lutathera lašinamas tiesiai į veną.

Kadangi šis vaistas skleidžia radioaktyviąją spinduliuotę, skyrimo procedūros metu Jus izolios nuo kitų pacientų, kuriems toks gydymas nėra skiriamas. Gydytojas Jums pasakys, kada galėsite palikti kontroliuojamas patalpas arba ligoninę.

Siekiant apsaugoti Jūsų inkstus, Lutathera lašinimo metu bus atliekama ir aminorūgščių infuzija. Tai gali sukelti pykinimą ir vėmimą. Prieš gydymą Jums suleis šiuos simptomus slopinantį vaistą.

Procedūros trukmė

Branduolinės medicinos gydytojas Jus informuos apie įprastą procedūros trukmę.

Vaisto infuzija užtruks 20–30 minučių, bet visa skyrimo procedūra truks apie 5 valandas.

Gydymo stebėjimas

Gydymas Lutathera gali daryti poveikį kraujo ląstelėms, kepenims ir inkstams (žr. 4 skyrių). Todėl gydytojas norės reguliariai atlikti Jums kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar Jums gali būti toliau skiriamas šis gydymas, ir kuo anksčiau pastebėtų šalutinio poveikio reiškinius. Remdamasis šiais rezultatais, gydytojas prireikus gali nuspręsti atidėti arba sustabdyti gydymą šiuo vaistu.

Po Lutathera skyrimo

Jūsų paprašys gerti pakankamai vandens (po 1 stiklinę kas valandą), kad infuzijos dieną ir kitą dieną galėtumėte šlapintis kiekvieną valandą, taip pat paragins kasdien tuštintis, kad vaistas pasišalintų iš organizmo.

Kadangi šis vaistas radioaktyvus, turėsite vadovautis toliau pateiktomis instrukcijomis, kad sumažintumėte spinduliuotės poveikį kitiems žmonėms.

Remiantis šioje srityje iki šiol sukauptomis žiniomis bei patirtimi ir fizinėmis bei farmacinėmis vaisto savybėmis, manoma, kad pavojus Jūsų šeimos narių ir kitų žmonių sveikatai yra mažas. Vis dėlto privalote laikytis toliau išdėstytų taisyklių, kad kuo labiau apsaugotumėte kitus žmones. Šios taisyklės yra suformuluotos remiantis ilgamete radioaktyviųjų medžiagų naudojimo medicinoje patirtimi ir paremtos tarptautinių organizacijų rekomendacijomis.

Bendra taisyklė

Turite vengti artimo kontakto su drauge gyvenančiais žmonėmis ir išlaikyti tarp jų ir savęs mažiausiai vieno metro atstumą 7 paras po Lutathera skyrimo.

Naudojimasis tualetu

Tualetu reikia naudotis sėdint, tai galioja ir vyrams. Kiekvieną kartą griežtai būtina naudotis tualetiniu popieriumi. Taip pat svarbu nusiplauti rankas, kad neužterštumėte durų rankenų. Labai rekomenduotina stengtis kiekvieną dieną išsituštinti (prireikus naudokite laisvinamuosius). Be to, dažnai gerkite, kad gydymo dieną ir kitą dieną pajėgtumėte kas valandą šlapintis. Dėl geriamų skysčių kiekio vadovaukitės gydytojo patarimais.

Kontaktas su vaikais ir nėščiomis moterimis

Labai rekomenduojama vengti kontakto su vaikais ir nėščiomis moterimis 7 paras po vaisto skyrimo.

Sutuoktinis ir kiti šeimos nariai

7 paras po Lutathera skyrimo:

- Miegokite atskirose lovose, kurias skiria bent 1 metro atstumas. Jeigu Jūsų partnerė nėščia, pratęskite šį laiką iki 15 parų.

Žindymas

Žindymą reikia nutraukti. Jeigu žindymo laikotarpiu gydymas Lutathera tampa būtinas, kūdikį reikia nujunkyti.

Nėštumas

Jonizuojančioji spinduliuotė kelia pavojų vaisiui, todėl nėščiosioms šis gydymas negali būti skiriamas. Galintys susilaukti vaikų vyrai ir moterys privalo saugotis nėštumo, naudodami veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir 6 mėnesius po jo.

Žmonėms, kuriems reikalinga speciali pagalba

Negalintiems atsikelti iš lovos arba ribotai judantiems žmonėms bus reikalinga prižiūrinčio asmens pagalba. Rekomenduojama, kad 7 paras po vaisto skyrimo prižiūrintis asmuo padėdamas tualete mūvėtų vienkartinės pirštines. Jeigu naudojate specialią medicinos įrangą, tokią kaip kateteriai, kolostomijos maišeliai, basonas, vandens purkštuvus arba kas nors kita, ką galėtų užteršti Jūsų organizmo skysčiai, visa tai reikia nedelsiant išpilti į tualetą ir tada išvalyti. Jeigu kitas asmuo padeda Jums išvalyti vėmalus, kraują, šlapimą arba išmatas, jis turi mūvėti plastikines pirštines. Pirštines paskui reikia išmesti į specialioms šiukšlėms skirtą plastikinį maišelį (pagal toliau esančiame skirsnyje „Rekomendacijos dėl šiukšlių“ pateiktas rekomendacijas).

Indai ir vonios reikmenys

Taikykite specialias atsargumo priemones 7 paras po gydymo:

- iš karto po naudojimo nuleiskite į tualetą visas servetėles ir (arba) tualetinį popierių;
- pasinaudoję tualetu visada gerai nusiplaukite rankas;
- kasdien maudykitės po dušu;
- nuleiskite į tualetą audinius ir bet kokius kitus daiktus, ant kurių yra kokių nors Jūsų organizmo išskyrų, pavyzdžiui, kraujo, šlapimo arba išmatų. Daiktus, kurių negalima nuleisti į tualetą, pavyzdžiui, higieninius paketus arba tvarsčius, reikia įdėti į specialioms šiukšlėms skirtus plastikinius maišelius (pagal toliau esančiame skirsnyje „Rekomendacijos dėl šiukšlių“ pateiktas rekomendacijas);
- savo apatinius, pižamas, paklodes ir drabužius, ant kurių yra prakaito, kraujo arba šlapimo, skalbkite atskirai nuo kitų šeimos narių skalbinių, naudodami standartinį skalbimo ciklą. Pilti baliklio arba naudoti papildomų skalavimo ciklų nebūtina.

Rekomendacijos dėl šiukšlių

Specialioms šiukšlėms skirtus plastikinius maišelius laikykite atskirai nuo kitų šiukšlių, vaikams ir gyvūnams nepasiekiamoje vietoje.

Ligoninės darbuotojas Jums paaiškins, kaip ir kada atsikratyti šių šiukšlių maišelių. Jūsų gali paprašyti atnešti maišelį į gydymo įstaigą arba, jeigu praeis 70 dienų, Jums gali nurodyti išmesti maišelį kartu su kitomis buitinėmis atliekomis.

Hospitalizacija ir skubi pagalba

Jeigu per 3 mėnesius po gydymo Jums dėl kokios nors priežasties prireiktų skubios medicinos pagalbos arba Jus neplanuotai paguldytų į ligoninę, turite pasakyti medicinos darbuotojams apie Jūsų gydymo radioaktyviosiomis medžiagomis pobūdį, datą ir dozę. Kad būtų lengviau tai padaryti, visada nešiokitės su savimi ligoninės išrašą.

Keliavimas

Kad ir kur keliautumėte, mažiausiai 3 mėnesius po gydymo visur turėkite su savimi ligoninės išrašą.

Branduolinės medicinos gydytojas Jus informuos, ar turite imtis kitų specialių atsargumo priemonių, kai bus suleista šio vaisto. Jeigu kilo klausimų, susisieki su branduolinės medicinos gydytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę Lutathera dozę?

Perdozavimas mažai tikėtinas, nes sulašinama tik viena Lutathera dozė, skyrimo procedūrą tiksliai kontroliuojant prižiūrinčiam branduolinės medicinos gydytojui. Tačiau jei būtų perdozuota, gausite reikiamą gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją, kuris prižiūri procedūrą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Lutathera šalutinis poveikis daugiausiai susijęs su radioaktyvumu.

Dažniausias šalutinis poveikis, pasireiškiantis Lutathera gydomiems pacientams, yra poveikis kaulų čiulpams. Dėl to gali sumažėti įvairių kraujo ląstelių skaičius, svarbiausia, raudonųjų kraujo kūnelių (jie perneša deguonį iš plaučių į kitus organus), trombocitų (šios ląstelės padeda kraujui krešėti) ir kitų kraujo ląstelių, pavyzdžiui, baltųjų kraujo kūnelių (jie padeda kovoti su infekcijomis). Tai nutinka daugeliui pacientų ir dažnai tėra laikina. Tačiau retais atvejais kraujo ląstelių skaičius gali sumažėti ilgam ir (arba) visam laikui.

Sumažėjus vienokių arba kitokių kraujo ląstelių skaičiui, Jums gali padidėti kraujavimo rizika, atsirasti nuovargis, dusulys arba išaugti infekcijų grėsmė. Jeigu Jums taip nutiktų, gydytojas gali nuspręsti laikinai sustabdyti arba visai nutraukti gydymą.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai yra pykinimas ir vėmimas (paprastai per pirmąsias 24 valandas) ir sumažėjęs apetitas.

Galimas uždelstas (> pirmųjų 24 valandų) spinduliuotės šalutinis poveikis yra nuovargis.

Be to, gali būti, kad dėl terapijos sukeltos piktybinių ląstelių mirties ir irimo patirsite hormonų pertekliaus iš šių ląstelių išsiskyrimą, kuris gali sustiprinti arba sukelti su neuroendokrininiu naviku susijusius simptomus, tokius kaip viduriavimas, raudonis ir karščio pylimas, širdies ritmo sutrikimas, dusulys ir kt. Jeigu Jums pasireikštų tokie simptomai, iš karto pasakykite gydytojui. Prireikus jis gali paprašyti, kad liktumėte ligoninėje dėl stebėjimo ir gydymo.

Toliau pateikiama šalutinio poveikio santrauka pagal dažnį:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Pykinimas, vėmimas, nuovargis, mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija), mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (limfopenija), mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija), sumažėjęs apetitas, sumažėjęs visų kraujo ląstelių skaičius (pancitopenija)

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukopenija arba neutropenija), raumenų skausmas, laikinas dalinis plaukų nuslinkimas (alopecija), pilvo pūtimas, viduriavimas, svaigulys, injekcijos vietos reakcija arba patinimas, pakitęs skonio pojūtis, skausmas injekcijos vietoje, galvos skausmas, didelis arba mažas kraujospūdis, periferinė edema, nukrypę nuo normos inkstų būklę rodantys kraujo tyrimai (padidėjęs kreatinino lygis), pilvo (viso arba viršutinės dalies) skausmas, vidurių užkietėjimas, nukrypę nuo normos kepenų būklę rodantys kraujo tyrimai, raudonis ir karščio pylimas, padidėjęs cukraus lygis kraujyje, alpimas, inkstų nepakankamumas (įskaitant ūmų pažeidimą), dehidratacija, rėmuo (dispepsija), kraujas šlapime, nuo normos nukrypę šlapimo tyrimo rezultatai (serumo baltymų buvimas), susilpnėjusi skydliaukės funkcija, dusulys, skrandžio uždegimas (gastritas), pernelyg didelis tulžies pigmento (bilirubino) kiekis kraujyje (hiperbilirubinemija), nuo normos nukrypę kraujo tyrimų rezultatai (hipomagnezemija ir hiponatremija), į gripą panaši liga, šaltkrėtis, kaulų čiulpų vėžys (mielodisplazinis sindromas), kraujo perpylimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

Skausmas, skausmas apatinėje pilvo dalyje, nemalonūs pojūčiai pilve, virškinimo trakto skausmas, nenormalus skysčių kaupimasis pilve, žarnų (ypač klubinės žarnos) nepraeinamumas, ryklės skausmas, burnos ir lūpų uždegimas, burnos sausumas, uoslės sutrikimas, nenormali kasos funkcija,

ūmus kasos uždegimas, gaubtinės žarnos uždegimas, kraujas išmatose, juodos išmatos, nerimas, greitas ir nereguliarus širdies ritmas, pagreitinėjęs širdies plakimas, nemalonūs pojūčiai krūtinėje, konjunktyvitas, akių sutrikimai, sausa oda, perteklinis ir gausus prakaitavimas, bendras niežulys, trombocitopeninė purpura, vietinis ir veido tinimas, formikacija, arba dilgčiojimas ir nutirpimas (badymo, deginimo, dilgčiojimo arba nutirpimo pojūtis), dėl kepenų ligos sutrikusi smegenų funkcija, nuo normos nukrypę kraujo tyrimų rezultatai (hipernatremija, hipofosfatemija, hiperkalcemija, hipokalcemija, hipoalbuminemija, sumažėjęs kalio kiekis, padidėjęs šlapalo kiekis, padidėjęs glikozilinto hemoglobino kiekis, sumažėjęs hematokritas, katecholaminų buvimas, padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis, padidėjęs kreatino fosfokinazės kiekis, padidėjęs laktato dehidrogenazės kiekis), mažas cukraus lygis kraujyje, meteorizmas, nuo normos nukrypę šlapimo tyrimų rezultatai (yra leukocitų), padidėjęs prieskydinės liaukos hormonų lygis kraujyje, ūmus arba lėtinis nenormalus leukocitų daugėjimas, ląstelių irimas arba žuvinimas (naviko lizės sindromas), karščiavimas, išbėrimas, odos blyškumas, periferinis šalimas, miego sutrikimai (mieguistumas), haliucinacijos, šlapimo nelaikymas, kraujagyslių išsiplėtimas, galvos svaigimas, negalavimas, su naviko irimu susiję simptomai, svorio netekimas, kaulų čiulpu vėžys (ūminė mieloidinė leukemija), kaulų čiulpu nepakankamumas, šlapimo pūslės uždegimas (cistitas), mirtis, širdies smūgis, plaučių uždegimas, nenormalus skysčio kaupimasis apie plaučius (pleuros ertmėje), skreplių pagausėjimas, inkstų arba prerrenalinės funkcijos sutrikimas, raumenų spazmai, karcinoidinė krizė, nenormali savijauta, fizinis neįgalumas, dezorientacija, nenormali elektrokardiograma (QT intervalo pailgėjimas), kardiogeninis šokas, ortostatinė hipotenzija, flebitas, dusimo pojūtis, vėmimas krauju, sutrikęs tulžies tekėjimas iš kepenų į dvylikapirštę žarną (cholestazė), kepenų pažeidimas arba kongestija, nenormaliai didelis kraujo ir kitų organizmo audinių rūgštingumas (metabolinė acidozė), raktikaulio lūžis, pranešta apie konkrečias chirurgines / medicinines procedūras (polipektomiją, stento įvedimą, vamzdelio į virškinimo traktą įvedimą, dializę, pilvo ertmės drenažą ir pūlinio drenažą).

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lutathera

Šio vaisto Jums laikyti nereikės. Už šio vaisto laikymą atitinkamose patalpose atsako specialistas.

Radiofarmacinius vaistus reikia laikyti pagal nacionalines radioaktyviųjų medžiagų taisykles.

Toliau pateikta informacija skirta tik specialistams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Etiketėje po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Lutathera vartoti negalima.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo spinduliuotės.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lutathera sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra liutecio (¹⁷⁷Lu) oksidotretoidas. Viename infuzinio tirpalo mililitre kalibravimo dieną ir kalibravimo laiku yra 370 MBq liutecio (¹⁷⁷Lu) oksidotretoido.
- Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis, natrio acetatas, gentizo rūgštis, askorbo rūgštis, dietileno triamino pentaacetato rūgštis (DTPA), natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Lutathera sudėtyje yra natrio“).

Lutathera išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lutathera yra skaidrus ir bespalvis infuzinis tirpalas, tiekiamas bespalviame stikliniame flakone, uždarytame guminiu kamščiu ir užsandarintu aliuminio kapsule.

Viename flakone yra nuo 20,5 iki 25,0 ml tirpalo, kuris infuzijos dieną ir infuzijos laiku atitinka 7 400 MBq aktyvumą.

Flakonas yra įdėtas į plastikų užsandarintą ir švinu apsaugotą talpyklę.

Registruotojas

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

Prancūzija

Gamintojai

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Ispanija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Italija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

DK, EE, FI, NO, SE

SAM Nordic

Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

ES

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Tel: + 34 97 660 0126

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

PT

Advanced Accelerator Applications (Portugal),

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 211 212 018

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kaip atskiras dokumentas preparato pakuotėje pateikiama išsami Lutathera preparato charakteristikų santrauka, siekiant suteikti sveikatos priežiūros specialistams kitą papildomą mokslinę ir praktinę informaciją apie šio radiofarmacinio vaisto skyrimą ir naudojimą.

Žr. preparato charakteristikų santrauką.