

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lutathera 370 MBq/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs šķīduma satur 370 MBq lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda (*Lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide*) kalibrēšanas dienā un laikā.

Radioaktivitātes kopējais apjoms vienas devas flakonā ir 7400 MBq uz infūzijas dienu un laiku. Ņemot vērā 370 MBq/ml fiksēto volumetrisko aktivitāti kalibrēšanas dienā un laikā, šķīduma tilpumu pielāgo no 20,5 ml līdz 25,0 ml, lai nodrošinātu nepieciešamo radioaktivitātes apjomu infūzijas dienā un laikā.

Lutēcija (^{177}Lu) pussabrukšanas periods ir 6,647 dienas. Lutēcijs (^{177}Lu) β^- emisijas rezultātā sabrūk līdz stabilam hafnijam (^{177}Hf), ar visbiežāk emitēto β^- (79,3%), kura maksimālā enerģija ir 0,497 MeV. Vidējā bēta enerģija ir aptuveni 0,13 MeV. Tiek izstarota arī zema līmeņa gamma enerģija, piemēram, 113 keV (6,2%) un 208 keV (11%).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma mililitrs satur 0,14 mmol (3,2 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lutathera ir paredzēts nerezecējamu vai metastātisku, progresējošu, izteikti diferencētu (G1 un G2) somatostatīna receptoru pozitīvu gastroenteropankreatisku neuroendokrīno audzēju (GEP-NET) ārstēšanai pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Lutathera drīkst ievadīt tikai personas, kas ir pilnvarotas apieties ar radiofarmaceutiskiem līdzekļiem noteiktos klīniskajos apstākļos (skatīt 6.6. apakšpunktu) un pēc tam, kad pacientu ir izvērtējis kvalificēts ārsts.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Lutathera, izmantojot somatostatīna receptoru attēlveidošanu (scintigrāfiju vai pozitronu emisijas tomogrāfiju [PET]), jāapstiprina šo receptoru pārmērīga ekspresija audzēja audos ar vismaz tikpat augstu absorbcijas līmeni audzējā kā normāla absorbcija aknās (audzēja absorbcijas rezultāts ≥ 2).

Devas

Pieaugušajiem

Ieteicamais ārstēšanas režīms ar Lutathera pieaugušajiem ietver 4 infūzijas pa 7400 MBq katrā. Ieteicamais intervāls starp ievadīšanas reizēm ir 8 nedēļas, ko var pagarināt līdz 16 nedēļām devas modificēšanas toksicitātes (DMT) gadījumā (skatīt 5. tabulu).

Lai nodrošinātu nieru aizsardzību, intravenozi ir jāievada aminoskābju šķīdums 4 stundu laikā. Aminoskābju šķīduma infūzija ir jāuzsāk 30 minūtes pirms Lutathera infūzijas sākuma.

Aminoskābju šķīdums

Aminoskābju šķīdumu var sagatavot kā uz vietas gatavotās (ekstemporālās) zāles atbilstoši slimnīcas sterilu medikamentu sagatavošanas labai praksei un atbilstoši sastāvam, kas norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Standarta aminoskābju šķīduma sastāvs

Savienojums	Daudzums
Lizīns	25 g
Arginīns	25 g
Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām	1 l

Vai arī var izmantot atsevišķus tirdzniecībā pieejamus aminoskābju šķīdumus, ja tie atbilst 2. tabulā sniegtajai specifikācijai.

2. tabula. Tirdzniecībā pieejamo aminoskābju šķīdumu specifikācija

Apraksts	Specifikācija
Lizīna saturs	No 18 līdz 24 g
Arginīna saturs	No 18 līdz 24 g
Tilpums	1,5 l līdz 2,2 l
Osmolaritāte	< 1050 mOsmol

Ņemot vērā aminoskābju lielo apjomu un ievērojamo tilpumu, kas var būt nepieciešams tirdzniecībā pieejamiem šķīdumiem, lai tie atbilstu minētajai specifikācijai, uz vietas pagatavoto šķīdumu uzskata par izvēles ārstniecības līdzekli tā nelielā kopējā infūzijas tilpuma un zemās osmolaritātes dēļ.

Terapijas kontrole

Pirms katras ievadīšanas, kā arī ārstēšanas laikā jāveic bioloģiskās analīzes, lai atkārtoti novērtētu pacienta stāvokli un, ja nepieciešams, pielāgotu terapijas protokolu (devu, intervālu starp infūzijām, infūziju skaitu).

Pirms katras infūzijas veic vismaz šādas laboratoriskas analīzes:

- aknu funkcija (alanīna aminotransferāze [ALAT], aspartāta aminotransferāze [ASAT], albumīns, bilirubīns);
- nieru funkcija (kreatinīns un kreatinīna klīrenss);
- hematoloģija (hemoglobīns [Hb], leukocītu skaits, trombocītu skaits).

Šīs analīzes veic vismaz vienu reizi 2 līdz 4 nedēļu laikā pirms ievadīšanas, kā arī īsi pirms ievadīšanas. Turklāt šīs analīzes iesaka veikt ik pēc 4 nedēļām vismaz 3 mēnešu periodā pēc Lutathera pēdējās infūzijas, un pēc tam ik pēc 6 mēnešiem, lai spētu noteikt iespējamās aizkavētās nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Devas var modificēt, pamatojoties uz analīžu rezultātiem.

Devu modificēšana

Noteiktos apstākļos var būt nepieciešams uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Lutathera, pielāgot devu pēc pirmās ievadīšanas vai pat pārtraukt ārstēšanu (skatīt 3. – 5. tabulu un 1. attēlu).

3. tabula. Kritēriji ārstēšanas ar Lutathera pilnīgai pārtraukšanai

Pārtrauciet Lutathera ievadīšanu pacientiem, kuri terapijas laikā saskārušies ar tālāk minētajiem apstākļiem vai kuriem pastāv šādu apstākļu risks:
smaga sirds mazspēja (definēta kā III vai IV pakāpes sirds mazspēja atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA – <i>New York Heart Association</i>) klasifikācijai);
grūtniecība;
paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkurām šo zāļu palīgvielām;
ja šīs zāles ilgstoši vai atkārtoti izraisa noteiktas nevēlamas blakusparādības, piemēram, aizkavētu 3.-4. pakāpes (G3-G4) hematotoksicitāti (skatīt 5. tabulu).

4. tabula. Kritēriji ārstēšanas ar Lutathera pārtraukšanai uz laiku

Uz laiku pārtrauciet ārstēšanu ar Lutathera šādos gadījumos:	
Kritērijs	Darbība
Blakusslimība (piemēram, urīnceļu infekcija), kas pēc ārsta domām var paaugstināt ar Lutathera ievadīšanu saistītos riskus.	Uz laiku pārtrauciet ārstēšanu līdz novēršanai vai stabilizēšanai. Pēc novēršanas vai stabilizēšanas ārstēšanu var atsākt.
Radikāla ķirurģiska iejaukšanās.	Pirms Lutathera ievadīšanas nogaidiet 12 nedēļas pēc operācijas datuma.
Nozīmīgas vai dažas specifiskas nevēlamās blakusparādības, lietojot Lutathera.	Skatīt 5. tabulu.

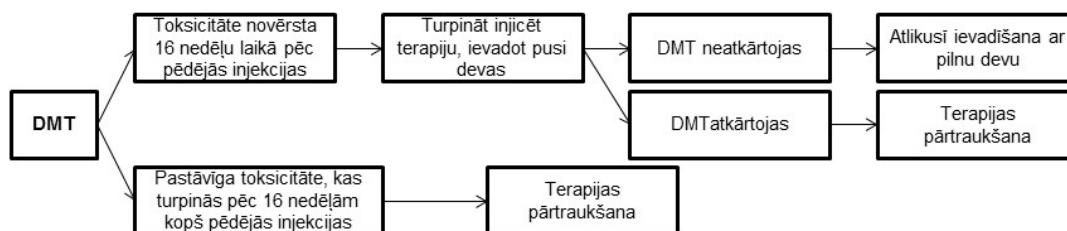
5. tabula. Norādījumi attiecībā uz devas modificēšanu

Pielāgojiet Lutathera devas šādām smagām nevēlamām reakcijām:	
Smagas nevēlamas blakusparādības Devas modificēšanas toksicitātes (DMT) kritēriji	Darbība
2. vai augstākas pakāpes trombocitopēnija (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none"> Uz laiku pārtrauciet ārstēšanu. Novērojiet bioloģiskos parametrus ik pēc 2 nedēļām un, ja nepieciešams, nodrošiniet atbilstošu ārstēšanu; nieru mazspējas gadījumā, ja nav kontraindicēts citādi, ieteikts nodrošināt labu hidratāciju. <ol style="list-style-type: none"> <u>Ja novērotā toksicitāte neizzūd</u> 16 nedēļu laikā pēc pēdējās infūzijas, ārstēšana ar Lutathera pilnīgi jāpārtrauc. <u>Ja novērotā toksicitāte izzūd</u> 16 nedēļu laikā pēc pēdējās infūzijas, ārstēšanu ar Lutathera var turpināt, ievadot pusi devas (3700 MBq)*. Ja pacients labi panes pusi devas (t.i., nav DMT recidīvu), atlikušās ārstēšanas laikā ievada pilnu devu (t.i., 7400 MBq); bet, ja pēc ārstēšanas ar pusi devas vērojams DMT recidīvs, ārstēšana ar Lutathera pilnībā jāpārtrauc.
Jebkura 3. vai augstākas pakāpes hematoloģiskā toksicitāte (CTCAE)**, izņemot limfopēniju.	
Nieru toksicitāte, ko definē kā kreatinīna klīrensu < 40 ml/min. vai seruma kreatinīna līmeņa pieaugumu par 40%, salīdzinot sākumstāvokli, un kreatinīna klīrensa samazināšanos par 40%, salīdzinot ar sākumstāvokli.	
Aknu toksicitāte, ko definē kā: <ul style="list-style-type: none"> • bilirubinēmiju > 3 reizes augstāka par normas augšējo robežvērtību; • vai hipoalbuminēmiju < 30 g/l ar samazinātu protrombīnu attiecību < 70%. 	
Jebkura cita 3. vai 4. CTCAE pakāpes toksicitāte**, kas iespējami saistīta ar Lutathera lietošanu.	

* Vienlaicīgi ievadāmo aminoskābju infūziju vienmēr ievada pilnā devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

** CTCAE: Nevēlamo blakusparādību kopējās terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), Nacionālais Vēža institūts (*National Cancer Institute*)

1. attēls. Norādījumu shēma devu modificēšanai



Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Klīniskās pieredzes laikā nav noteiktas atšķirības reakcijā uz ārstniecības līdzekli starp gados vecākiem pacientiem un jaunākiem pacientiem. Tomēr, tā kā gados vecākiem pacientiem (≥ 70 gadiem) ir paaugstināts hematotoksicitātes risks, šajā populācijā iesaka nodrošināt rūpīgu novērošanu, lai veiktu ātru devas pielāgošanu (DMT).

Nieru darbības traucējumi

Šiem pacientiem nepieciešams rūpīgi apsvērt ievadāmo zāļu iedarbību, jo iespējama palielināta starojuma iedarbība. Lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda farmakokinētikas profils pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min.) nav pētīts, tāpēc ārstēšana ar Lutathera šiem pacientiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tā kā ir zināms, ka šīs zāles ievērojamā apjomā izvadās caur nierēm, ārstēšanas laikā biežāk novēro pacientus ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

Sīkāku informāciju par pacientu ar nieru darbības traucējumiem ārstēšanu skatiet 5. tabulā 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nepieciešams rūpīgi apsvērt ievadāmo zāļu iedarbību, jo iespējama palielināta starojuma iedarbība. Lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda farmakokinētikas profils pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīts, tāpēc šiem pacientiem neiesaka ārstēšanu ar Lutathera.

Sīkāku informāciju par to, kā ārstēt pacientus ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, skatīt 5. tabulu 4.4. apakšpunktā.

Pediātriskā populācija

Pediātriskajā populācijā Lutathera lietošana GEP-NET (izņemot neuroblastomu, neuroganglioblastomu, feohromocitomu) ārstēšanai nav piemērota.

Lietošanas veids

Lutathera ir paredzēts intravenozai ievadīšanai. Tās ir lietošanai gatavas radiofarmaceutiskās zāles, kas paredzētas vienreizējai lietošanai.

Lutathera jāievada lēnas intravenozas infūzijas veidā apmēram 30 minūšu laikā vienlaicīgi ar aminoskābju šķīdumu, ko ievada kā intravenozu infūziju kontralaterāli. Šo ārstniecības līdzekli nedrīkst ievadīt bolus injekcijas veidā.

30 minūtes pirms aminoskābju šķīduma infūzijas uzsākšanas veic premedikāciju, injicējot pretvemšanas līdzekļus.

Lutathera ievadīšanai rekomendē izmantot infūziju ar gravitācijas metodi. Ievadīšanas laikā jāveic rekomendētie piesardzības pasākumi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Lutathera infūziju veic tieši no tā oriģinālā iepakojuma. Flakonu nedrīkst atvērt, un šķīdumu nedrīkst pārliet citā tvertnē. Ievadīšanas laikā jāizmanto tikai vienreizlietojamie materiāli. Zāles jāievada infūzijas veidā caur intravenozo katetru, kas ievietots vēnā tieši šīs infūzijas nolūkā.

Prasības

Flakona uzglabāšana

- Caurspīdīgā polimetilmetakrilāta (PMMA) konteinerā, kas nodrošina aizsardzību pret radioaktīvo starojumu un ļauj veikt flakona tiešu vizuālu pārbaudi,
- vai svina konteinerā, kurā Lutathera tiek piegādāts.

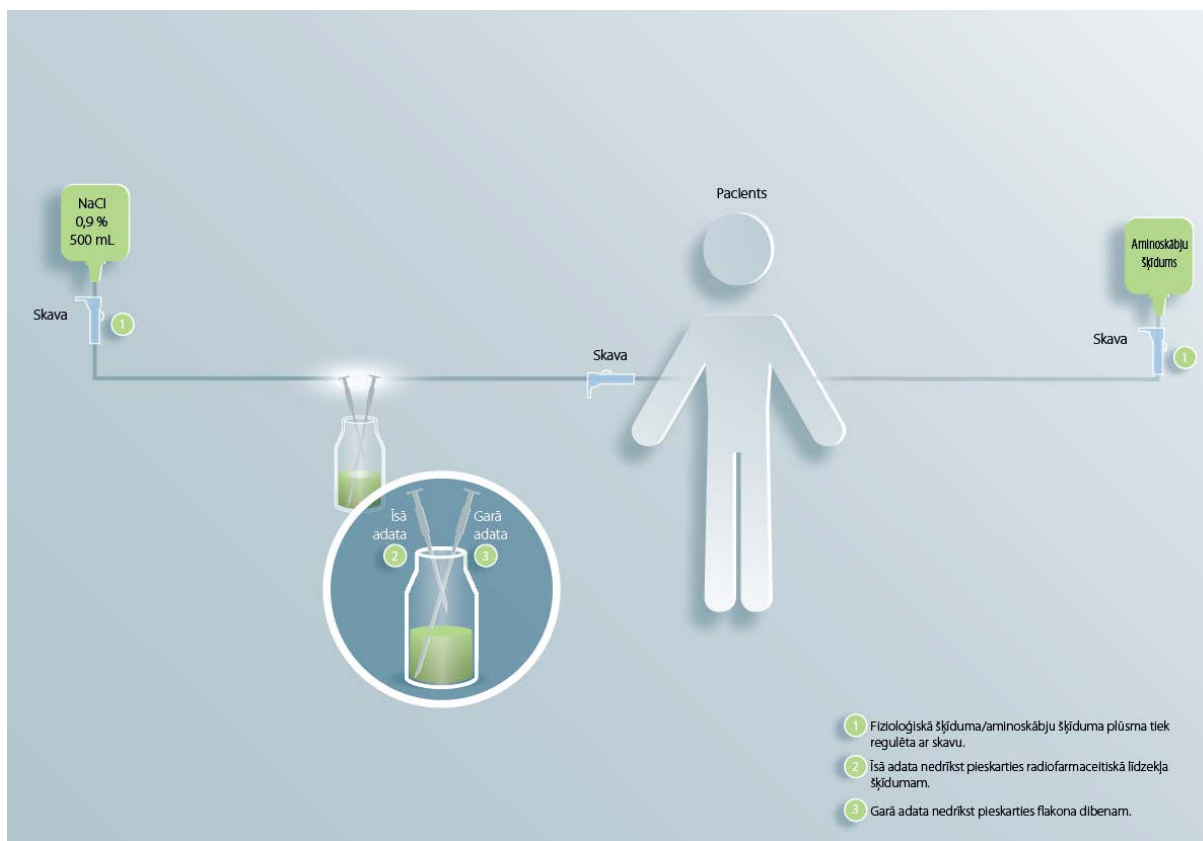
Telpas un aprīkojuma sagatavošana

- Ievadīšanas telpa:
 - grīdai un mēbelēm jābūt noklātām ar salvetēm, lai izvairītos no nejauša piesārņojuma.
- Ievadāmās zāles:
 - viens Lutathera flakons;
 - viens nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām maisis (500 ml);
 - aminoskābju šķīduma maisis(-i);
 - pretvemšanas līdzekļi.
- Aprūpes piederumi un aprīkojums:
 - divi (2) infūziju statīvi;
 - viena (1) gara (90 – 100 mm) adata;
 - viena (1) īsa adata;
 - divi (2) intravenozās infūzijas pēc gravitācijas metodes komplekti ar skavu plūsmas regulēšanai vai apturēšanai (viens Lutathera, viens aminoskābju šķīduma ievadīšanai);
 - divi (2) perifērie intravenozie plastmasas katetri;
 - viena (1) sterila caurule ar skavu plūsmas regulēšanai vai apturēšanai;
 - knaibļu pāris (Lutathera flakona pārvietošanai);
 - kalibrēta radioaktivitātes mērīšanas sistēma un Geigera skaitītājs Lutathera radioaktivitātes novērošanai.

Lutathera flakona un caurulīšu savienojuma izveide (skatīt 2. attēlu)

- Caurulītes iepriekš piepilda ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, bet pēc tam savieno ar vēnu katetru, kas iepriekš ievietots pacienta rokas vēnā.
- Infūziju komplektu pievieno nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām maisam un uzpilda, atverot skavu.
- Īso adatu ievieto Lutathera flakonā tā, lai tā nepieskartos radiofarmaceutiskajam šķīdumam. Tas izlīdzinās spiedienu, samazinot noplūdes risku.
- Pēc tam īso adatu savieno ar iepriekš uzpildīto infūziju komplektu.
- Garo adatu savieno ar iepriekš piepildīto cauruli, bet pēc tam ievieto Lutathera flakonā tā, lai tā pieskartos flakona dibenam. Tas ļaus pilnībā izvadīt radiofarmaceutisko šķīdumu.
- Radiofarmaceutiskā šķīduma plūsmu regulē ar skavām.

2. attēls. Infūzija ar gravitācijas metodi – caurulišu savienošanas shēma



Ievadīšanas procedūra (gravitācijas metode)

Infūzijas laikā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām paaugstina spiedienu Lutathera flakonā, atvieglojot Lutathera plūsmu katetrā, kas ievietots pacienta perifērajā vēnā.

Infūzijas laikā ieteicams rūpīgi novērot organisma stāvokļa galvenos rādītājus.

1. Divi intravenozie plastmasas katetri jāievieto pacienta perifērajās vēnās, pa vienam katrā rokā.
2. Katetrus pievieno infūzijas sistēmām (vienu – Lutathera, otru – aminoskābju šķīdumam).
3. Premedikāciju ar pretvemšanas zālēm veic 30 minūtes pirms aminoskābju šķīduma infūzijas uzsākšanas.
4. Aminoskābju šķīduma ievadīšanu uzsāk 30 minūtes pirms Lutathera infūzijas ar infūzijas ātrumu no 250 līdz 550 ml/h (atkarībā no šķīduma veida). Aminoskābju šķīdums jāievada 4 stundu laikā. Tirdzniecībā pieejamos šķīdumus neiesaka ievadīt lēnāk par 320 ml/h. Smaga nelabuma vai vemšanas gadījumā aminoskābju šķīduma infūzijas laikā var ievadīt citas farmakoloģiskās klases pretvemšanas līdzekļus.
5. Radioaktivitāte Lutathera flakonā jāizmēra tieši pirms infūzijas, izmantojot kalibrētu radioaktivitātes mērījumu sistēmu.
6. Lutathera infūzija jā sāk 30 minūtes pēc aminoskābju šķīduma infūzijas sākšanas ar infūzijas ātrumu apmēram 400 ml/h (šis ir atsauces infūzijas ātrums, un to var pielāgot atkarībā no pacienta vēnu stāvokļa). Lutathera jāievada 20 līdz 30 minūšu laika periodā. Visā infūzijas laikā flakonā jāuztur nemainīgs spiediens.
Lutathera ievadīšanu sāk, sākumā atverot caurulīti, kas savienota ar pacienta perifēro vēnu, bet pēc tam, atverot infūziju sistēmu, kas savienota ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām maisu. Statīva augstums jāregulē tā, lai kompensētu spiediena paaugstināšanos vai pazemināšanos flakona iekšienē. Ja iespējams, jāizvairās kustināt pacienta roku (pārmērīgi saliekt vai iztaisnot, kas varētu izraisīt vēnas kompresija).
7. Lutathera plūsma no flakona līdz pacientam jānovēro visā infūzijas laikā. Drīz pēc infūzijas sākuma pacienta krūškurvī, izmantojot Geigera skaitītāju, mēra radioaktivitātes emisiju, lai pārlicinātos par Lutathera klātbūtni asinīs. Turpmākās radioaktivitātes emisijas pārbaudes jāveic aptuveni ik pēc 5 minūtēm pacienta krūškurvja un flakona līmenī. Infūzijas laikā

radioaktivitātes emisijām no pacienta krūškurvja vienmērīgi jāpalielinās, bet emisijām no Lutathera flakona ir jāsamazinās.

8. Lai nodrošinātu pilnīgu ievadīšanu, Lutathera flakonam jānodrošina vienmērīgs spiediens. Šķīduma līmenim flakonā jā saglabājas nemainīgam visā infūzijas laikā. Ievadīšanas laikā jāatkārto šķīduma līmeņa vizuālās kontroles pasākumi ar tiešu vizuālu kontroli (ja tiek izmantots PMMA kontainers) vai knaibļu pāri, lai pārvietotu flakonu, ja tiek izmantots svina transportēšanas kontainers.
9. Infūzija jāaptur, ja radioaktivitātes emisija no flakona uz vairākām minūtēm kļūst stabila (vai divu secīgu mērījumu laikā). Šis ir vienīgais parametrs procedūras pabeigšanas pārbaudei. Nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tilpums, kas nepieciešams, lai pabeigtu infūziju, var mainīties.
10. Kopējā ievadītā aktivitāte ir vienāda ar aktivitāti flakonā pirms infūzijas, no kuras atņemta aktivitāte, kas palikusi flakonā pēc infūzijas. Mērījumi jāveic, izmantojot kalibrētu sistēmu.

Tabulā tālāk ir apkopotas ārstēšanas kursa ar Lutathera laikā nepieciešamās procedūras, izmantojot gravitācijas metodi:

6. tabula. Pretvemšanas aminoskābju šķīduma un Lutathera ievadīšanas procedūra

Ievadītās aktīvās vielas	Sākuma laiks (min.)	Infūzijas ātrums (ml/h)	Ilgums
Pretvemšanas līdzeklis	0	-	bolus injekcija
Aminoskābju šķīdums, sagatavots uz vietas ekstemporāli (1 l) vai tirgū pieejamais (no 1,5 l līdz 2,2 l)	30	250 – 550 (ne < 320 ml/h tirgū pieejamiem līdzekļiem)	4 stundas
Lutathera ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām	60	400	No 20 līdz 30 minūtēm

Norādījumus par zālēm pirms ievadīšanas skatiet 12. apakšpunktā.

Norādījumus par pacienta sagatavošanu skatiet 4.4. apakšpunktā.

Ieteikumus par to, kā rīkoties ekstravazācijas gadījumā, skatiet 4.4. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Apstiprināta vai iespējama grūtniecība, vai grūtniecības iespēja nav izslēgta (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Nieru mazspēja ar kreatinīna klīrensu < 30 ml/min.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar riska faktoriem

Pacientiem, kam ir kāds no tālāk uzskaitītajiem stāvokļiem, biežāk novēro nevēlamas blakusparādības. Tāpēc šos pacientus ārstēšanas laikā rekomendē novērot biežāk. Devas modificēšanas toksicitātes gadījumā, lūdzu, skatiet 5. tabulu.

- nieru un urīnceļu morfoloģiskie defekti;
- urīna nesaturēšana;
- viegla līdz vidēji smaga hroniska nieru slimība ar kreatinīna klīrensu ≥ 50 ml/min.;
- iepriekšēja ķīmijterapija;
- hematoloģiskā toksicitāte augstāka vai vienāda ar 2. pakāpes toksicitāti (CTCAE) pirms ārstēšanas, izņemot limfopēniju;
- metastāzes kaulos;

- iepriekšējas onkoloģiskās radioloģijas un metaboliskās terapijas ar ¹³¹I savienojumiem vai jebkuras citas terapijas, kurās izmantoti neizolēti radioaktīvā starojuma avoti;
- citi ļaundabīgie audzēji anamnēzē, izņemot, ja pacientam vismaz 5 gadus ir remisija.

Ņemot vērā Lutathera iedarbības mehānismu un tolerances profilu (skatīt 4.8. apakšpunktu), ārstēšanu neiesaka šādos gadījumos:

- iepriekšēja apstarošana, izmantojot ārēju staru avotu, kas aptver vairāk nekā 25% no kaulu smadzenēm;
- smaga sirds mazspēja, ko definē kā III vai IV stadijas mazspēju atbilstoši NYHA klasifikācijai;
- nieru mazspēja ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min.;
- hematoloģiskās funkcijas traucējumi ar Hb < 4,9 mmol/l (8 g/dl), trombocītiem < 75 G/l ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$) vai leukocītiem < 2 G/l ($2000/\text{mm}^3$) (izņemot limfopēniju);
- aknu mazspēja ar bilirubinēmiju, kas > 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežvērtību, vai albuminēmiju, kas ir < 30 g/l, un < 70% samazinātu protrombīna indeksu;
- pacienti ar somatostatīna receptora negatīviem vai jauktiem viscerālajiem bojājumiem (audzēja absorbcijas rādītājs < 2) atbilstoši somatostatīna receptoru attīrīšanai.

Tomēr, ja ārsts lemj uzsākt ārstēšanu, pacientam jāsniedz skaidra informācija par riskiem saistībā ar Lutathera ievadīšanu. Devas var pielāgot atbilstoši pacienta statusam pēc ārsta ieskatiem.

Individuāla pacienta ieguvuma/riska pamatojums

Katram pacientam pakļaušana starojumam ir jāpamato ar iespējamo ieguvumu. Katrā gadījumā ievadītajai aktivitātei ir jābūt cik vien praktiski iespējams zemākai, nodrošinot nepieciešamo terapeitisko efektu.

Nieru aizsardzība un nieru darbības traucējumi

Tā kā lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreotīds tiek izvadīts gandrīz vienīgi caur nieru sistēmu, vienlaicīgi obligāti jāievada aminoskābju šķīdums, kas satur aminoskābes L-lizīnu un L-arginīnu. Aminoskābju šķīdums ļaus samazināt lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreotīda atkārtotu absorbciju caur proksimālajiem kanāliem, kā rezultātā ievērojami tiks samazināta radiācijas deva nierēs (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ievadot rekomendēto vienlaicīgu aminoskābju infūziju 4 stundu periodā, ziņots par radiācijas samazināšanos nierēs par aptuveni 47%.

Lutathera devas pielāgošanas gadījumā nav ieteicams samazināt aminoskābju šķīduma apjomu. Aminoskābju ievadīšanas laikā un vairākas stundas pēc ievadīšanas pacientiem jāiesaka iztukšot urīnpūsli pēc iespējas biežāk.

Nieru darbība, nosakot to pēc kreatinīna serumā un aprēķinot kreatinīna klīrensu, jānovērtē attiecībā pret sākumstāvokli vismaz pirmā gada laikā pēc ārstēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Informāciju par lietošanu pacientiem ar nieru mazspēju skatīt 4.2. apakšpunktā.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā daudziem pacientiem, kam ir nozīmēta Lutathera terapija, ir metastāzes aknās, pacientus ar izmainītu sākumstāvokļa aknu darbību parasti novēro. Tāpēc ārstēšanas laikā ieteicams novērot ALAT, ASAT, bilirubīnu un albumīnu serumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Informāciju par lietošanu pacientiem ar aknu mazspēju skatīt 4.2. apakšpunktā.

Slikta dūša un vemšana

Lai izvairītos no sliktas dūšas un vemšanas, kas saistīta ar ārstēšanu, 30 minūtes pirms ārstēšanas uzsākšanas ar aminoskābju šķīduma infūziju intravenozi ievada pretvemšanas zāļu bolus injekciju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Somatostatīna analogu vienlaicīga lietošana

Slimības simptomu kontrolei var būt nepieciešams vienlaicīgi lietot somatostatīna aukstos analogus. 30 dienas pirms Lutathera ievadīšanas jāizvairās lietot ilgstošas iedarbības somatostatīna analogus. Ja nepieciešams, no 4 nedēļām pirms Lutathera ievadīšanas līdz 24 stundām pirms Lutathera ievadīšanas pacientus var ārstēt ar īslaicīgas darbības somatostatīna analogiem.

Novirzes kaulu smadzeņu funkcijā un/vai asinsainā

Nevēlamo blakusparādību iespējamības dēļ asinsainu novēro sākumstāvoklī un ārstēšanas laikā, kā arī līdz brīdim, kad tiek novērsta jebkura eventuāla toksicitātes situācija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mielodisplastiskais sindroms un akūta leukēmija

Novēlots mielodisplastiskais sindroms (MDS) un akūta leukēmija (AL) ir novērota pēc ārstēšanas ar Lutathera (skatīt 4.8. apakšpunktu) un rodas apmēram 28 mēnešus (9 – 41) pēc ārstēšanas beigām MDS gadījumā un 55 mēnešus (32 – 125) pēc ārstēšanas beigām AL gadījumā. Ar šo terapiju saistīto sekundāro mieloīdo neoplazmu (t-MN) etioloģija nav skaidra. Tādi faktori kā, piemēram, vecums >70 gadiem, nieru darbības traucējumi, sākumstāvokļa citopēnijas, vairākas iepriekšējas terapijas anamnēzē, ķīmijterapijas līdzekļu (jo īpaši alkilējošu vielu) iedarbība anamnēzē, kā arī staru terapija anamnēzē, uzskatāmi par potenciāliem MDS/AL riska un/vai veicinošiem faktoriem.

Hormonu krīzes

Pēc ārstēšanas ar Lutathera hormonu vai bioaktīvo vielu pārmērīgas izstrādes dēļ var veidoties krīzes, tāpēc atsevišķos gadījumos jāapsver pacientu hospitalizācija ar mērķi veikt novērošanu naktī (piemēram, pacientiem ar vāju simptomu farmakoloģisku kontroli). Hormonālo krīžu gadījumā rekomendē šādas terapijas: augstas devas somatostatīna analogu intravenozu ievadīšanu, šķidrums intravenozu ievadīšanu, kortikosteroīdus, kā arī elektrolītu līdzsvara traucējumu korekciju pacientiem ar caureju un/vai vemšanu.

Noteikumi aizsardzībai pret radioaktīvo starojumu

Lutathera vienmēr jāievada infūzijas veidā caur intravenozo katetru, kas ievietots vēnā tikai šīs infūzijas nolūkā.

Pirms infūzijas un tās laikā jāpārbauda katetra atbilstošs novietojums. Pacienti, kurus ārstē ar Lutathera, ievadīšanas laikā un līdz brīdim, kad tiek sasniegta radiācijas emisijas robežvērtība, ko nosaka piekritīgie likumu akti un kas parasti ir 4-5 stundas pēc zāļu ievadīšanas, ir jānošķir no citiem. Ārstam radiologam ir jānosaka, kad pacients drīkst atstāt slimnīcas kontrolēto zonu, t.i., kad starojuma iedarbība uz trešajām personām nepārsniedz likumā noteiktās robežvērtības.

Pēc Lutathera ievadīšanas pacientiem jāiesaka urinēt pēc iespējas biežāk. Pacientiem jāsniedz norādījumi infūzijas dienā un dienu pēc tās dzert ievērojamu daudzumu ūdens (1 glāzi stundā), lai atvieglotu izvadīšanu. Turklāt pacientiem jāiesaka arī izkārņties katru dienu un, ja nepieciešams, lietot caurejas līdzekli. No urīna un fēcēm jāatbrīvojas atbilstoši valsts tiesību aktiem.

Ja vien pacienta āda netiek piesārņota, piemēram, infūzijas sistēmas noplūdes rezultātā vai urīna nesaturēšanas dēļ, uz ādas un izvemtajā masā nav sagaidāms radioaktīvais piesārņojums. Tomēr, nodrošinot standarta aprūpi vai izmeklējumus ar medicīnās ierīcēm vai citiem instrumentiem, kas saskaras ar ādu (piemēram, elektrokardiogrammu (EKG)), jāievēro pamata piesardzības pasākumi, piemēram, jāvalkā cimdi, pirms radiofarmaceutiskā līdzekļa infūzijas uzsākšanas jāuzstāda materiāls/elektrods, pēc mērījumu veikšanas jānomaina materiāls/elektrods, kā arī eventuāli jākontrolē aprīkojuma radioaktivitāte pēc lietošanas.

Pirms pacienta izrakstīšanas ārstam radiologam jāizskaidro nepieciešamie noteikumi, kas nodrošinās aizsardzību pret radioaktīvo starojumu, saskarei ar ģimenes locekļiem un trešajām personām, kā arī vispārējie piesardzības pasākumi, kas pacientam jāievēro ikdienas aktivitātēs pēc ārstēšanas (kā minēts nākamajā rindkopā un lietošanas pamācībā), lai samazinātu radiācijas ietekmi uz citiem. 7 dienas pēc Lutathera ievadīšanas jāierobežo cieša saskare ar citiem cilvēkiem, bet bērniem un grūtniecēm to ierobežo līdz mazāk nekā 15 minūtēm dienā, ieturot vismaz 1 metra distanci. Pacientiem 7 dienas jāguļ atsevišķā guļamistabā, bet grūtnieču un bērnu gadījumā šo laiku pagarina līdz 15 dienām.

Ieteicamie pasākumi ekstravazācijas gadījumā

Valkāt vienreiz lietojamus ūdenssilturīgus cimdus. Zāļu infūzija nekavējoties jāpārtrauc, un ievadīšanas ierīce (katetrs u.c.) jāizņem. Jāinformē ārsts radiologs un radioloģijas farmaceits. Visi ievadīšanas ierīču materiāli jāsauglabā, lai izmērītu reziduālo radioaktivitāti un faktiski ievadīto radioaktivitāti un pēc tam noteiktu absorbēto devu. Ekstravazācijas zona jāatzīmē ar nenomazgājamu

zīmuli, un, ja iespējams, jāuzņem tās fotoattēls. Ieteicams reģistrēt ekstravazācijas laiku un aprēķināto ekstravazācijas tilpumu.

Lai turpinātu Lutathera infūziju, obligāti jāizmanto jauns katetrs, ja iespējams, ievietojot to kontralaterālajā vēnā.

Pusē, kurā tika notika ekstravazācija, nedrīkst ievadīt citas zāles.

Lai paātrinātu zāļu izplatīšanos un nepieļautu to palikšanu audos, ieteicams paātrināt asins plūsmu, paceļot attiecīgo roku. Atkarībā no konkrētā gadījuma, jāapsver ekstravazācijas šķidruma aspirācija, nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķidruma injekcijām skalošanas injekcija vai siltu komprešu vai sildītāja polstera uzlikšana uz infūzijas vietas, lai paātrinātu vazodilatāciju.

Jāārstē simptomi, jo īpaši iekaisumi un/vai sāpes. Atkarībā no konkrētās situācijas, ārstam radiologam jāinformē pacients par riskiem saistībā ar traumu ekstravazācijas rezultātā, kā arī jāsniedz padomi par ārstēšanas iespējām un nepieciešamās novērošanas prasībām. Ekstravazācijas zona jānovēro līdz brīdim, kad pacients tiek izrakstīts no slimnīcas. Atkarībā no nozīmīguma pakāpes par šo notikumu jāziņo kā par nevēlamu blakusparādību.

Pacienti ar urīna nesaturēšanu

Pirmo 2 dienu laikā pēc šo zāļu ievadīšanas pacientiem ar urīna nesaturēšanu jāievēro īpaši piesardzības pasākumi, lai izvairītos no radioaktīvā piesārņojuma izplatīšanās. Tas attiecas arī uz darbu ar jebkuriem materiāliem, kuri varētu būt piesārņoti ar urīnu.

Pacienti ar metastāzēm smadzenēs

Tā kā nav pieejami dati par efektivitāti pacientiem ar zināmām metastāzēm smadzenēs, šiem pacientiem izvērtē individuālo ieguvuma-riska attiecību.

Sekundāras laundabīgas neoplazmas

Jonizējošas radiācijas ietekme ir saistīta ar vēža izraisīšanu un iedzimtības defektu attīstības iespējamību. Terapijas laikā saņemtā radiācijas doza var radīt lielāku vēža un mutāciju incidenci. Visos gadījumos ir nepieciešams nodrošināt, ka staru terapijas radītais risks ir mazāks par pašas slimības risku.

Īpaši brīdinājumi

Viena šo zāļu deva satur līdz 3,5 mmol (81,1 mg) nātrija. Tas jāņem vērā, ārstējot pacientus, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

Piesardzības pasākumus attiecībā uz apkārtējo vidi skatiet 6.6. apakšpunktā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Somatostatīns un tā analogi konkurējoši piesaistās somatostatīna receptoriem. Tāpēc vismaz 30 dienas pirms šī medikamenta ievadīšanas jāizvairās no ilgstošas iedarbības somatostatīna analogu ievadīšanas. Ja nepieciešams, no 4 nedēļām līdz 24 stundām pirms Lutathera ievadīšanas pacientus var ārstēt ar īslaicīgas iedarbības somatostatīna analogiem.

Ir zināmi pierādījumi, ka kortikosteroīdi var inducēt SST2 receptoru ekspresijas nomākumu. Tāpēc piesardzības nolūkā Lutathera terapijas laikā jāizvairās atkārtoti ievadīt lielas glikokortikosteroīdu devas. Pacientiem ar glikokortikosteroīdu terapiju anamnēzē rūpīgi jāizvērtē somatostatīna receptoru ekspresijas pietiekamība. Nav zināms, vai pastāv glikokortikosteroīdu mijiedarbība, kad tos neregulāri lieto sliktas dūšas un vemšanas novēršanai Lutathera ievadīšanas laikā. Tāpēc ir jāizvairās lietot glikokortikosteroīdi kā profilaktiski pretvemšanas līdzekļi. Gadījumos, kad iepriekšējā ārstēšana pret sliktu dūšu un vemšanu nav pietiekama, var lietot vienu kortikosteroīdu devu, ja tā netiek ievadīta pirms Lutathera infūzijas uzsākšanas vai vienas stundas laikā pēc tās beigām.

Cilvēka CYP450 enzīmu inhibīcijas vai ievērojamas indukcijas neesamība, specifiskas mijiedarbības ar P-glikoproteīna (izvades transportviela), kā arī OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1

un BCRP transportvielām neesamība preklīniskajos pētījumos norāda, ka Lutathera ir zema iespējamība izraisīt nozīmīgu mijiedarbību ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Ja sievietei reproduktīvā vecumā paredzēts ievadīt radiofarmaceutisku preparātu, svarīgi noteikt grūtniecības iespējamību. Jebkura sieviete, kurai ir aizkavējušās menstruācijas, ir jāuzskata par grūtnieci līdz brīdim, kad tiek pierādīts pretējais. Ja radušās šaubas par sievietes iespējamo grūtniecību (aizkavējušās menstruācijas, tās ir ļoti neregulāras u.c.), pacientei jāpiedāvā alternatīvas metodes, kurās netiek izmantots jonizējošs starojums (ja tādas ir pieejamas). Pirms Lutathera lietošanas jāizslēdz grūtniecības iespējamība, izmantojot atbilstošu/apstiprinātu testu.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lutathera terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc terapijas beigām veic atbilstošus pasākumus, lai izvairītos no grūtniecības; tas attiecas uz abu dzimumu pacientiem.

Grūtniecība

Ar lutēcija (^{177}Lu) oksodotreofīdu nav veikti dzīvnieku reproduktīvās funkcijas pētījumi. Veicot grūtniecēm procedūras ar radionuklīdiem, starojuma devu saņem arī auglis. Ar jonizējošo starojumu saistīto risku dēļ Lutathera ir kontrindicēts, ja tiek konstatēta grūtniecība vai ir aizdomas par grūtniecību, vai ja grūtniecība nav tikusi izslēgta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīds izdalās ar mātes pienu.

Nevar izslēgt risku zīdaiņiem saistībā ar jonizējošo starojumu.

Saņemot ārstēšanu ar šīm zālēm, ir jāizvairās no barošanas ar krūti. Ja nepieciešams veikt ārstēšanu ar Lutathera, kad tiek veikta barošana ar krūti, bērns jāatšķir no krūts.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu lutēcija (^{177}Lu) oksodotreofīda ietekmi uz abu dzimumu fertilitāti. Lutēcija (^{177}Lu) oksodotreofīda jonizējošais starojums var radīt iespējamu īslaicīgu toksisku ietekmi uz sieviešu un vīriešu gonādām. Ja pacients pēc ārstēšanas vēlas bērnus, ieteicams konsultēties ar ģenētiķiem. Pirms ārstēšanas pacientiem var apsvērt spermas vai olšūnu sasaldēšanas opciju.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lutathera neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas jāņem vērā pacienta vispārējais stāvoklis un iespējamās nevēlamās blakusparādības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lutathera vispārējā drošuma profila pamatā ir izmantoti aptaujas dati, kas iegūti no pacientiem klīniskajos pētījumos (NETTER-1 III fāzes un Erasmus I/II fāzes pētījums pacientiem Holandē) un programmās zāļu lietošanai līdzjutības dēļ.

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma ārstēšanu ar Lutathera, bija slikta dūša un vemšana, ko infūzijas sākumā novēroja attiecīgi 58,9% un 45,5% pacientu. Slikta dūša/vemšanas cēlonību saista ar aminoskābju vienlaicīgo infūziju, ko ievada, lai nodrošinātu nieru aizsardzību.

Lutathera toksiskās ietekmes dēļ uz kaulu smadzenēm visbiežāk sagaidāmās nevēlamās blakusparādības bija saistītas ar hematoloģisko toksicitāti: trombocitopēnija (25%), limfopēnija (22,3%), anēmija (13,4%), pancitopēnija (10,2%).

Citas ļoti bieži sastopamas nevēlamas blakusparādības iekļauj nogurumu (27,7%) un ēstgribas mazināšanos (13,4%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 7. tabulā atbilstoši to biežumam un MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (*MedDRA System Organ Class (SOC)*). Nevēlamo blakusparādību biežums ir izteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

7. tabula. Par nevēlamo blakusparādību biežumu ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērošanas periodā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (SOC)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas			Konjunktivīts Elpceļu infekcija Cistīts Pneimonija Jostas roze (<i>Herpes zoster</i>) Acis skaroša <i>herpes zoster</i> Gripa Stafilokoku infekcijas Streptokoku bakterēmija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)		Refraktorā citopēnija ar vairāku šūnu līniju displāziju (mielodisplastiskais sindroms)	Akūta mieloīda leikēmija Akūta leikēmija Hroniska mielomonocitāra leikēmija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija ² Limfopēnija ³ Anēmija ⁴ Pancitopēnija	Leikopēnija ⁵ Neitropēnija ⁶	Refraktorā citopēnija ar vienas šūnu līnijas displāziju Nefrogēna anēmija Kaulu smadzeņu darbības traucējumi Trombocitopēniska purpura
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināts jutīgums
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Sekundāra hipotireoze	Hipotireoze Cukura diabēts Karcinoīdā krīze Hiperparatireoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ēstgribas mazināšanās	Hiperglikēmija Dehidratācija Hipomagnēmija Hiponatriēmija	Hipoglikēmija Hipernatriēmija Hipofosfatēmija Tumora līzes sindroms Hiperkalcēmija Hipokalcēmija Hipoalbuminēmija Metaboliskā acidoze
Psihiskie traucējumi		Miega traucējumi	Nemiers Halucinācijas Dezorientācija
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis Disgeizija Galvassāpes ¹⁰ Letarģija Sinkope	Tirpšana Hepātiskā encefalopātija Parestēzija Ožas traucējumi Miegainība Muguras smadzeņu kompresija
Acu bojājumi			Acu bojājumi
Ausu un labirinta bojājumi			Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi		Elektrokardiogramma ar pagarinātu QT intervālu	Priekškambaru mirgošana Sirdsklauves

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (SOC)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
			Miokarda infarkts Stenokardija Kardiogēnais šoks
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija ⁷ Pietvīkums Karstuma viļņi Hipotensija	Vazodilatācija Aukstas ekstremitātes Bālums Ortostatiskā hipotensija Flebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa	Orofarīngeālās sāpes Pleiras efūzija Pastiprināta krēpu veidošanās Žņaudzoša sajūta
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Vemšana	Vēdera uzpūšanās Caureja Sāpes vēderā Aizcietējums Sāpes vēdera augšdaļā Dispepsija Gastrīts	Sausa mute Meteorisms Ascīts Sāpes kuņģa-zarnu traktā Stomafīts Hematohezijs Diskomforta sajūta vēderā Zarnu nosprostošanās Kolīts Akūts pankreatīts Rektāla hemorāģija Melēna Sāpes vēdera lejasdaļā Hematemēze Hemorāģisks ascīts Ileuss
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Hiperbilirubinēmija ⁹	Pazemināts aizkuņģa dziedzera enzīmu līmenis Hepatoceļulārs bojājums Holestāze Stāze aknās Aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alopēcija	Izsitumi Sausa āda Sejas tūska Hiperhidroze Generalizēts prurīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Skeleta-muskuļu sāpes ⁸ Muskuļu spazmas	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Akūts nieru bojājums Hematūrija Nieru mazspēja Proteīnūrija	Leikocitūrija Urīna nesaturēšana Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums Nieru sistēmas traucējumi Akūta prerenāla mazspēja Nieru darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ¹	Reakcija injekcijas vietā ¹¹ Perifērā tūska Sāpes ievadīšanas vietā Drebuļi Gripai līdzīga slimība	Sabiezējums injekcijas vietā Diskomforta sajūta krūtīs Sāpes krūtīs Drudzis Vājums Nāve Neparasta sajūta
Izmeklējumi		Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts GGT* Paaugstināts ALAT** Paaugstināts ASAT*** Paaugstināts ALP**** asinīs	Pazemināts kālija līmenis asinīs Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs Paaugstināts glikolizētā hemoglobīna līmenis Pazemināts hematokrīta līmenis Proteīns urīnā Samazināta ķermeņa masa Paaugstināts kreatīna fosfokināzes

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (SOC)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
			līmenis asinīs Paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs Kateholamīnu koncentrācija asinīs Paaugstināts C-reaktīvā proteīna līmenis asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			Atslēgas kaula lūzums
Ķirurģiskas un medicīniskas manipulācijas		Asins pārlišana	Vēdera dobuma drenāža Dialīze Gastrostomas caurulītes ievietošana Stenta ievietošana Abscesa drenāža Kaulu smadzeņu parauga paņemšana Polipektomija
Sociālie apstākļi			Fiziska invaliditāte

¹ Iekļauj astēniju un nogurumu

² Iekļauj trombocitopēniju un trombocītu skaita samazināšanos

³ Iekļauj limfopēniju un limfocītu skaita samazināšanos

⁴ Iekļauj anēmiju un hemoglobīna līmeņa pazemināšanos

⁵ Iekļauj leukopēniju un leukocītu skaita samazināšanos

⁶ Iekļauj neitropēniju un neitrofilu skaita samazināšanās

⁷ Iekļauj hipertensiju un hipertensīvo krīzi

⁸ Iekļauj artralģiju, sāpes locekļos, muguras sāpes, kaulu sāpes, nieru kolikas, skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī un kakla sāpes

⁹ Iekļauj paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs un hiperbilirubinēmiju

¹⁰ Iekļauj galvassāpes un migrēnu

¹¹ Iekļauj reakcijas injekcijas vietā, injekcijas vietas paaugstinātu jutīgumu, sabiezējumu injekcijas vietā, tūsku injekcijas vietā

* Paaugstināta gamma glutamiltransferāze

** Alanīna aminotransferāze

*** Aspartāta aminotransferāze

**** Sārmainā fosfatāze

Atlasīto nevēlamo blakusparādību raksturojums

Toksiskums kaulu smadzenēm

Toksiskums kaulu smadzenēm (mielo-/hematotoksicitāte) izpaužas kā asins šūnu skaita atgriezeniska/pārejoša samazināšanās, kas ietekmē visas izcelsmes līnijas (jebkuras kombinācijas citopēnija, t.i., pancitopēnija, bicitopēnija, izolēta monocitopēnija – anēmija, neitropēnija, limfocitopēnija un trombocitopēnija). Par spīti ievērojamam selektīvo B-šūnu skaita samazinājumam, pēc peptīdu receptoru radionukleīdu terapiju (PRRT) infekciju slimību izraisīto komplikāciju skaits nepalielinās.

Pēc Lutathera terapijas saņemti ziņojumi par neatgriezeniskām hematoloģiskām patoloģijām, t.i., pirmsvēža un ļaundabīgiem jaunveidojumiem asinīs (t.i., attiecīgi par mielodisplātisko sindromu un akūtu mieloīdo leukēmiju).

Nefrotoksicitāte

Lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreotīds tiek izvadīts caur nierēm.

Glomerulu filtrācijas funkcijas progresējošā ilgtermiņa pasliktināšanās, kas demonstrēta klīniskajos pētījumos, apstiprina, ka ar Lutathera saistītā nefropātija ir hroniska nieru slimība, kas attīstās mēnešu vai gadu laikā pēc iedarbības. Pirms ārstēšanas ar Lutathera pacientiem ar vieglu un vidēji smagu nieru mazspēju iesaka veikt individuālu ieguvuma un risku novērtējumu; papildu informāciju skatīt 4.2. apakšpunktā (3. tabula) un 4.4. apakšpunktā. Lutathera lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hormonu krīzes

Hormonu krīzes, kas saistītas ar bioaktīvo vielu izdalīšanos (iespējams, neuroendokrīnā audzēja šūnu līzes rezultātā), ir novērotas reti un tiek novērstas pēc terapijas ar piemērotām zālēm.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmu.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana ar Lutathera ir maz ticama, jo šīs zāles tiek piegādātas kā “vienas devas” un “lietošanai gatavs” produkts, kas satur noteiktu radioaktīvās vielas daudzumu. Pārdozēšanas gadījumā sagaidāma nevēlamo blakusparādību biežuma palielināšanās, kas saistīta ar radiotoksicitāti.

Ja, ievadot Lutathera, rodas starojuma pārdozēšana, pacientam pēc iespējas jāsamazina absorbētā deva, palielinot radionuklīda izvadīšanu no organisma, bieži urinējot vai ar piespiedu diurēzi un biežu urīnpūšļa iztukšošanu pirmo 48 stundu laikā pēc infūzijas. Var būt lietderīgi aprēķināt piemēroto efektīvo devu.

Ik nedēļu nākamo 10 nedēļu periodā jāveic šādas pārbaudes:

- hematoloģiskā kontrole: leukocīti, trombocīti un hemoglobīns,
- asins bioķīmiskās analīzes: kreatinīns serumā un glikēmija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi terapeitiskie radiofarmaceitiskie līdzekļi, ATĶ kods: V10XX04

Darbības mehānisms

Lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīdam ir augsta piesaiste 2. apakštipa somatostatīna receptoriem (sst2). Tas piesaistās ļaundabīgām šūnām ar pārmērīgu sst2 receptoru ekspresiju.

Lutēcija-177 (^{177}Lu) ir β^- izstarojošs radionuklīds ar maksimālo penetrācijas diapazonu audos 2,2 mm (vidējais penetrācijas diapazons 0,67 mm), kas ir pietiekams, lai iznīcinātu mērķētās audzēja šūnas ar ierobežotu ietekmi uz blakus esošajām normālajām šūnām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Peptīds oksodotreotīds lietotajā koncentrācijā (aptuveni 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, skaitot brīvo un radioaktīvi marķēto formu kopā) nerada klīniski nozīmīgu farmakodinamisku iedarbību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

NETTER-1 III fāzes pētījums bija daudzcentru stratificēts, atklātais, randomizētais, ar salīdzinātāju kontrolētais, paralēlo grupu pētījums, kurā ārstēšanu ar Lutathera (4 devas pa 7400 MBq reizi 8 nedēļās), ievadot kopā ar aminoskābju šķīdumu un sniedzot vislabāko atbalstošo aprūpi (BSC – *best supportive care*; ilgstošas darbības [LAR – *long acting release*] oktreotīdu 30 mg reizi 4 nedēļā simptomu kontrolei, ko aizvieto ar īsas darbības oktreotīdu 4 nedēļu periodā pirms Lutathera ievadīšanas), salīdzināja augstas devas oktreotīdu LAR (60 mg reizi 4 nedēļās), ārstējot pacientus ar neoperējamiem, progresējošiem, somatostatīna pozitīviem, viduszarnu karcinoidiem audzējiem. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez progresēšanas (PFS – *progression-free survival*), ko izvērtēja pēc reakcijas izvērtēšanas kritērijiem blīviem audzējiem (RECIST 1.1), pamatojoties uz neatkarīga radiologa novērtējuma. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra objektīvo atbildes reakcijas biežumu (ORR – *objective response rate*), laiku līdz audzēja progresēšanai (TTP – *time to tumour progression*), zāļu drošumu un panesamību un dzīves kvalitāti (QoL – *quality of life*).

Divi simti trīsdesmit viens (231) pacients tika randomizēts Lutathera (n=117) vai oktreatīda LAR (n=114) grupā. Grupas bija labi izlīdzinātas demogrāfisko rādītāju, kā arī pacientu un slimības īpašību ziņā, un kopējā populācijā mediānais vecums bija 64 gadi, un 82,1% bija baltās rases pārstāvji. Galīgās protokolam atbilstošās PFS statistiskās analīzes (noslēguma datums 2015. gada 24. jūlijs) centrāli apstiprinātu slimības progresēšanas vai nāves gadījumu skaits bija 21 Lutathera grupā un 70 gadījumi oktreatīda LAR grupā (8. tabula). Starp ārstēšanas grupām PFS bija ar nozīmīgu atšķirību ($p < 0,0001$). Mediānā PFS Lutathera grupā analīzes brīdī nebija sasniegta, turpretī oktreatīda LAR grupā tā bija 8,5 mēneši. Riska koeficients Lutathera grupā bija 0,18 (95% TI: 0,11 – 0,29), norādot uz 82% riska samazinājumu pacientiem piedzīvot slimības progresēšanu vai nāvi Lutathera grupā, salīdzinot ar oktreatīda LAR grupu.

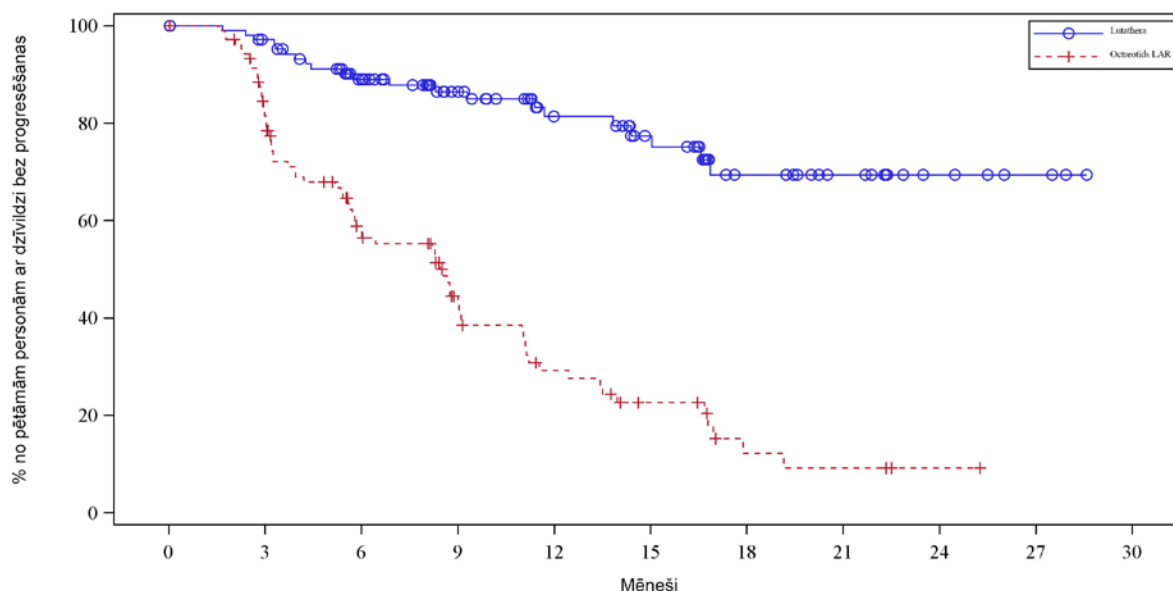
8. tabula. NETTER-1 III. fāzes pētījumā pacientiem ar progresējošu viduszarnu karcinoido audzēju novērotais PFS – noslēguma datums 2015. gada 24. jūlijs (pilna analīzes kopa (FAS – full analyses set), N=229)

	Ārstēšana	
	Lutathera	Oktreatīds LAR
N	116	113
Pacienti ar notikumiem	21	70
Cenzētie pacienti	95	43
Mediānā, mēneši (95% TI)	Nav sasniegta	8,5 (5,8; 9,1)
Log-rank testa p-vērtība	<0,0001	
Riska koeficients (95% TI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: pacientu skaits, TI: ticamības intervāls.

PFS Kaplāna-Meijera grafiks pilnai analīzes kopai (FAS) noslēguma datumā 2015. gada 24. jūlijā ir parādīts 3 attēlā.

3. attēls. PFS Kaplāna-Meijera līknes, kas attēlo pacientus ar progresējošu viduszarnu karcinoido audzēju – noslēguma datums 2015. gada 24. jūlijs (NETTER-1 III fāzes pētījums; FAS, N=229)



Post-hoc statistiskās analīzes noslēguma datumā (2016. gada 30. jūnijs) centrāli apstiprinātie slimības progresēšanas vai nāves gadījumi bija 30 notikumi Lutathera grupā un 78 notikumi oktreatīda LAR grupā (9. tabula). PFS atšķirība starp ārstēšanas grupām bija nozīmīga ($p < 0,0001$). Mediānā PFS Lutathera grupā bija 28,4 mēneši, un oktreatīda LAR grupā bija 8,5 mēneši. Riska koeficients Lutathera grupā bija 0,21 (95% TI: 0,14 - 0,33), norādot uz 79% riska samazinājuma pacientiem piedzīvot slimības progresēšanu vai nāvi Lutathera grupā, salīdzinot ar oktreatīda LAR grupu.

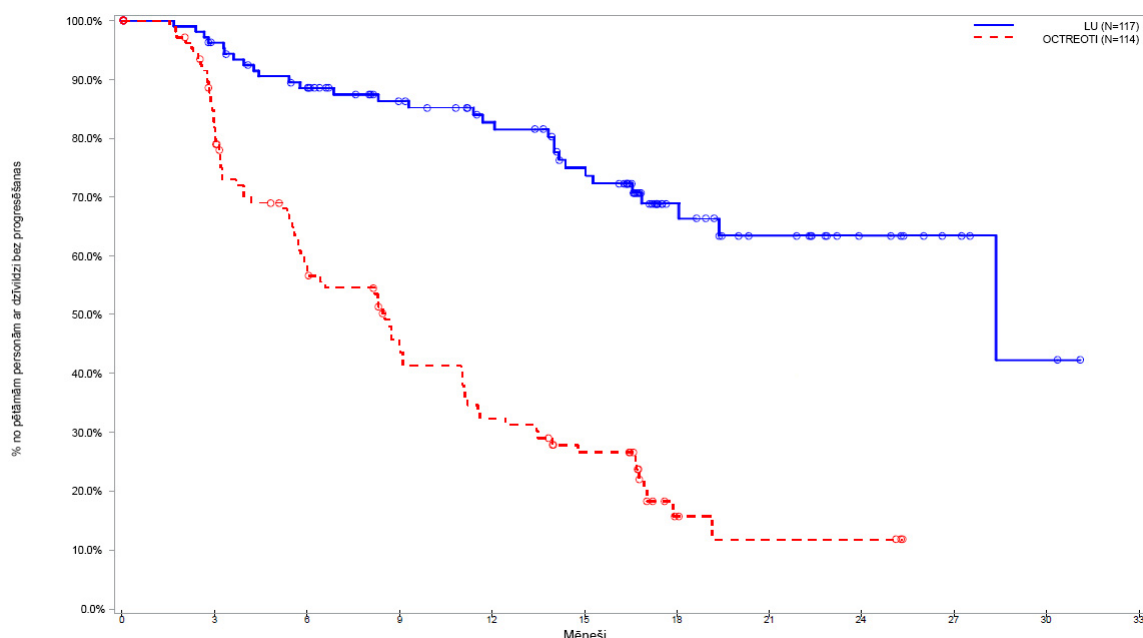
9. tabula. NETTER-1 III fāzes pētījumā pacientiem ar progresējošu viduszarnu karcionīdo audzēju novērotais PFS – noslēguma datums 2016. gada 30. jūnijs (pilnas analīzes kopa (FAS), N=231)

	Terapija	
	Lutathera	Oktreotīds LAR
N	117	114
Pacienti ar notikumiem	30	78
Cenzētie pacienti	87	36
Mediānā, mēneši (95% TI)	28,4 (28,4; nav noteikts)	8,5 (5,8; 11,0)
Log-rank testa p-vērtība	<0,0001	
Riska koeficients (95% TI)	0,214 (0,139; 0,331)	

N: pacientu skaits, TI: ticamības intervāls.

PFS Kaplāna-Meijera grafiks pilnas analīzes kopai (FAS) noslēguma datumā 2016. gada 30. jūnijā ir attēlots 4. attēlā.

4. attēls. PFS Kaplāna-Meijera liknes par pacientiem ar progresējošu viduszarnu karcionīdo audzēju – noslēguma datums 2016. gada 30. jūnijs (NETTER-1 III fāzes pētījums; FAS, N=231)



Attiecībā uz kopējo dzīvildzi (OS – overall survival) starpposma analīzes laikā (2015. gada 24. jūlijā) bija 17 nāves gadījumi Lutathera grupā un 31 nāves gadījums oktreotīda LAR 60 mg grupā un riska koeficients bija 0,459 par labu Lutathera grupai, taču nesasniedza nozīmīguma līmeni starpposma analīzei (HR 99,9915%, TI: 0,140; 1,506). Mediānā OS bija 27,4 mēneši oktreotīda LAR grupā un netika sasniegta Lutathera grupā. Pēc viena gada veiktais atjauninājums (2016. gada 30. jūnijs) uzrādīja līdzīgu tendenci ar 28 nāves gadījumiem Lutathera grupā un 43 nāves gadījumiem oktreotīda LAR 60 mg grupā, riska koeficients (HR – hazard ratio) bija 0,536 un mediānā OS bija 27,4 mēneši oktreotīda LAR grupā, un joprojām nebija sasniegta Lutathera grupā. Galīgo OS analīzi ir paredzēts veikt pēc 158 nāves gadījumiem kopā.

Ar veselību saistīta dzīves kvalitāte (*Health Related Quality of Life*, HRQOL) tika novērtēta, izmantojot Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) izstrādāto dzīves kvalitātes anketu (EORTC QLQ-C30) (nepatentēts instruments) un tās neiroendokrīno audzēju moduli (EORTC QLQ-GI.NET-21). Rezultāti norāda uz vispārējās ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanos līdz 84. nedēļai pacientiem, kuri tika ārstēti ar Lutathera, salīdzinot ar pacientiem Octreotide LAR grupā.

Erasmus I/II fāzes pētījums bija viena centra vienas grupas atklātais pētījums, kurā izvērtēja Lutathera (7400 MBq, ko ievadīja 4 reizes ik pēc 8 nedēļām), ievadot vienlaicīgi ar aminoskābju šķīdumu pacientiem ar somatostatīna receptoru pozitīviem audzējiem. Pētījumā iekļauto pacientu vidējais vecums bija 58,4 gadi. Lielākā daļa pacientu bija holandieši (811) un pārējie (403) bija dažādas Eiropas un citu valstu izcelsmes. Galvenā analīze tika veikta 811 holandiešu pacientiem ar dažādiem somatostatīna receptoru pozitīviem audzēju veidiem. ORR (ieskaitot pilnībā reaģējušos (PR) un daļēji reaģējušos (DR) saskaņā ar RECIST kritērijiem) un atbildes reakcijas ilgums (ARI) FAS holandiešu populācijai ar gastroenteropankreatisko (GEP) un bronhu NET (360 pacienti), kā arī pēc audzēju veida ir parādīti 10. tabulā.

10. tabula. Vislabākā atbildes reakcija, ORR un ARI, kas novērota Erasmus I/II fāzes pētījumā pacientiem ar GEP un bronhiālo NET – (FAS, N=360)

Audzēja veids	N	PR		DR		SS		ORR				ARI (mēneši)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	95%TI		Mediāna	95%TI	
Visi*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40%	50%	16,3	12,2	17,8
Bronhu	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16%	62%	23,9	1,7	30,0
Aizkuņģa dziedzeris	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52%	69%	16,3	12,1	21,8
Priekšzarnas**	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28%	85%	22,3	0,0	38,0
Viduszarnas	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27%	41%	15,3	10,5	17,7
Gala zarnas	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19%	75%	17,8	6,2	29,9

PR = pilnībā reaģējušie; DR = daļēji reaģējušie; SS = stabila slimība; ORR = objektīvā atbildes reakcija (PR+DR); ARI = atbildes reakcijas ilgums

* Ietver priekšzarnu, viduszarnu un galazarnu; ** Priekšzarnas NET, izņemot bronhu un aizkuņģa dziedzeris NET

Kopējā vidējā PFS un OS holandiešu FAS populācijā ar GEP un bronhu NET (360 pacienti), kā arī pēc audzēju tipa ir parādīti 11. tabulā.

11. tabula. Erasmus I/II fāzes pētījumā novērotais PFS un OS holandiešu pacientiem ar GEP un bronhu NET – (FAS, N=360)

	N	PFS			OS		
		Laiks (mēnešos)			Laiks (mēnešos)		
		Mediāna	95%TI		Mediāna	95%TI	
Visi*	360	28,5	24,8	31,4	61,2	54,8	67,4
Bronhu	19	18,4	10,4	25,5	50,6	31,3	85,4
Aizkuņģa dziedzeris	133	30,3	24,3	36,3	66,4	57,2	80,9
Priekšzarnas **	12	43,9	10,9			21,3	
Viduszarnas	183	28,5	23,9	33,3	54,9	47,5	63,2
Gala zarnas	13	29,4	18,9	35,0			

PFS = dzīvildze bez progresēšanas; OS = kopējā dzīvildze

* Ietver priekšzarnu, viduszarnu un galazarnu; ** Priekšzarnas NET, izņemot bronhu un aizkuņģa dziedzeris NET

Erasmus I/II pētījuma fāzē 188 pacienti (52%) saņēma un 172 pacienti (48%) nesaņēma vienlaikus lietoto oktreotīdu LAR, kad tika ārstēti ar Lutathera. Netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība PFS starp pacientu apakšgrupām, kas nesaņēma oktreotīdu LAR (25,4 mēneši [95% TI 22,8–30,6]), salīdzinot ar apakšgrupu, kas saņēma vienlaikus lietoto oktreotīda LAR terapiju (30,9 mēneši [95% TI 25,6–34,8]) (p= 0,747).

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus Lutathera visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās GEP-NET (izņemot neuroblastomas, neuroanglioblastomas un feohromocitomas) ārstēšanai. Skatīt 4.2. apakšpunktu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Zāles ievada intravenozi, un tām ir tūlītēja un pilnīga biopieejamība.

Vielas asimilācija orgānos

Pēc 4 stundām kopš lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda ievadīšanas zāļu izkliedes profils uzrāda ātru uzņemšanu nierēs, audzēju audu bojājumos, aknās un liesā, un dažiem pacientiem hipofīzes dziedzerī un vairogdziedzerī. Vienlaicīga aminoskābju šķīduma ievadīšana samazina uzņemšanu nierēs, uzlabojot radioaktivitātes izvadīšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bioizkliedes pētījumi uzrāda, ka lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīds ātri izvadās no asinīm.

Ar cilvēka plazmu veiktā analīze, lai noteiktu radioneaktīvā savienojuma (lutēcija (^{175}Lu) oksodotreotīda) piesaisti plazmas proteīniem, uzrādīja, ka aptuveni 50% savienojuma ir saistīta ar plazmas proteīniem.

Lutēcija transhelācija no lutēcija (^{175}Lu) oksodotreotīda seruma proteīnos nav novērota.

Biotransformācija

Veicot NETTER-1 III fāzes dozimetrijas, farmakokinētikas un EKG apakšpētījumā iekļauto 20 pacientu urīna paraugu analīzi, tika rasti pierādījumi, ka lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīds tiek vāji metabolizēts un galvenokārt tiek izvadīts kā neizmainīts savienojums caur nierēm.

Ar urīna paraugiem, kas ievākti līdz 48 stundām pēc infūzijas veiktā augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfijas (HPLC – *high performance liquid chromatography*) analīze uzrādīja lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda radioķīmisko tīrību tuvu pie 100% vairumā analizēto paraugu (ar zemāko radioķīmisko tīrību lielāku par 92%), kas norāda, ka savienojums tiek izvadīts urīnā neizmainītā veidā.

Šis pierādījums apstiprina iepriekš novēroto Erasmus I/II fāzes pētījumā, kurā pacientam, kas saņēma 1,85 MBq lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda 1 stundu pēc lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīda ievadīšanas tika ievākts urīna paraugs un tam veikta HPLC analīze, uzrādot, ka lielākā daļa (91%) tiek izvadīta neizmainītā veidā.

Šos datus apstiprina *in vitro* metabolisma dati cilvēka hepatocītos, kuros netika novērota lutēcija (^{175}Lu) oksodotreotīda metaboliska noārdīšanās.

Eliminācija

Pamatojoties datiem, kas ievākti Erasmus I/II fāzes un NETTER-1 III fāzes pētījumos, lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīds galvenokārt izvadās nieru ekskrēcijas ceļā: pēc ievadīšanas aptuveni 60% zāļu tiek izvadīti ar urīnu 24 stundu laikā un aptuveni 65% 48 stundu laikā.

Gados vecāki pacienti

Farmakokinētiskais profils gados vecākiem pacientiem (≥ 75 gadi) nav noteikts. Dati nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģijas pētījumi ar žurkām ir demonstrējuši, ka viena intravenoza injekcija līdz 4550 MBq/kg lielai dozi tika labi panesta un nāves gadījumi netika novēroti. Pārbaudot auksto savienojumu (-radioneaktīvo lutēcija (^{175}Lu) oksodotreotīdu) vienas intravenozas injekcijas veidā ar devām līdz 20 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (žurkām) un 3200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (suņiem), abas sugas labi panesa savienojumu un nāves gadījumi netika novēroti. Netika novērota toksicitāte pēc četrām atkārtotām aukstā savienojuma devām, reizi 2 nedēļās, ievadot 1250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ žurkām un 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ suņiem. Šīs zāles nav paredzētas regulārai vai nepārtrauktai ievadīšanai.

Mutagenitātes un ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Aukstā savienojuma (radioneaktīvā lutēcija (^{175}Lu) oksodotreotīda) neklīnisko pētījumu dati neuzrāda īpašu risku cilvēkiem, pamatojoties uz farmakoloģisko drošuma, atkārtoto devu toksicitātes un genotoksicitātes standartpētījumiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Etiķskābe
Nātrija acetāts
Gentizīnskābe
Askorbīnskābe
Dietilēntriāminpentaetiķskābe
Nātrija hlorīds
Nātrija hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 4.2. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

72 stundas kopš kalibrācijas datuma un laika.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no jonizējošās radiācijas (svina aizsargslānis).
Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzidrs, bezkrāsains I klases stikla flakons, noslēgts ar brombutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu.
Katrs flakons satur 20,5 līdz 25,0 ml šķīduma, kas atbilst 7400 MBq aktivitātes infūzijas dienā un laikā.
Flakons ir ievietots svina aizsargkonteinerā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Vispārēji brīdinājumi

Radiofarmaceutiskos preparātus drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai pilnvarotas personas noteiktos klīniskajos apstākļos. To saņemšana, uzglabāšana, lietošana, pārvietošana un likvidēšana tiek regulēta ar atbildīgo institūciju noteikumiem un/vai atbilstošām atļaujām.

Radiofarmaceutiskie preparāti jāgatavo veidā, kas atbilst noteikumiem par radiācijas drošumu un prasībām par radiofarmaceutisko preparātu kvalitāti. Jāveic piemēroti piesardzības pasākumi aseptikas jomā.

Instrukcijas par zāļu sagatavošanu pirms ievadīšanas skatiet 12. apakšpunktā.

Ja kādā brīdī šo zāļu sagatavošanas procesā tiek bojāts konteiners un flakona hermētiskums, preparātu lietot nedrīkst.

Ievadīšanas procedūras ir jāveic tā, lai pēc iespējas samazinātu zāļu piesārņošanas un operatoru apstarpēšanas risku. Obligāti jālieto atbilstoši aizsarglīdzekļi.
Strādājot ar šīm zālēm, jāvalkā ūdensnecaurlaidīgi cimdi un jāpielieto piemērotas aseptiskas metodes.

Radiofarmaceutisku līdzekļu lietošana rada risku citām personām no ārējās radiācijas vai kontakta ar urīnu, vēmekļiem u.c. Tādēļ jāievēro pretradiācijas aizsardzības pasākumi saskaņā ar valsts noteikumiem.

Virsmas devas lielums un uzkrātā deva ir atkarīga no daudziem faktoriem. Mērījumi atrašanās vietā un rīkošanās laikā ir būtiski, un tie ir jāveic, lai precīzāk un informatīvāk noteiktu kopējās radiācijas devu, kādu saņem personāls. Veselības aprūpes personālam ir ieteikts ierobežot laiku, kurā notiek cieša saskarsme ar pacientiem, kuriem ir injicēts Lutathera. Pacientu novērošanai ir ieteikts lietot videonovērošanas sistēmas. Ņemot vērā ¹¹⁷Lu pussabrukšanas periodu, ir īpaši ieteikts izvairīties no iekšējā piesārņojuma. Ir jālieto augstas kvalitātes (lateksa/nitrila) aizsargcimdi, lai izvairītos no tiešas saskares ar radiofarmaceutisko līdzekli (flakonu/šļirci). Lai pēc iespējas samazinātu radiācijas iedarbību, vienmēr lietojiet laika, distances un aizsargslāņa principus (samazinot manipulācijas ar flakonu un lietojot materiālu, ko jau piegādājis ražotājs).

Šis preparāts visdrīzāk radīs relatīvi augstu radiācijas dozu lielākajai daļai pacientu. 7400 MBq ievadīšana var radīt ievērojamu apdraudējumu videi.

Atkarībā no ievadītās radioaktivitātes daudzuma tas var būt nozīmīgi ārstēšanu saņemošo pacientu tuvākajiem ģimenes locekļiem vai plašākai sabiedrībai, tāpēc ir jāievēro noteikumi, kas aizsargā no radioaktīvā starojuma (4.4. apakšpunkts). Lai izvairītos no piesārņojuma, ir jāievēro piemēroti piesardzības pasākumi atbilstoši valsts noteikumiem attiecībā uz radioaktivitāti, ko izvada pacienti.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1226/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. 26. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

Klīniskajos pētījumos veiktajos radiācijas dozimetrijas novērtējumos tika noteikti šādi secinājumi par ārstēšanu ar Lutathera:

- Kritiskais orgāns ir kaulu smadzenes, tomēr ar ieteikto Lutathera kumulatīvo dozu 29 600 MBq (4 ievadīšanas pa 7400 MBq) Erasmus I/II fāzes un NETTER-1 III fāzes pētījumos nav novērota saistība starp hematoloģisko toksicitāti un kopējo ievadīto vai kaulu smadzenēs absorbēto dozu.
- Nieres nav kritiskais orgāns, ja vienlaicīgi tiek veikta aminoskābju šķīduma infūzija.

Vispārīgi NETTER-1 III fāzes dozimetrijas apakšpētījumā un Erasmus I/II fāzes pētījumā veiktās dozimetrijas analīzes ir saskanīgas un norāda, ka Lutathera devu režīms (4 ievadīšanas pa 7400 MBq) ir drošs.

12. tabula. Noteiktā absorbētā doza lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīdam NETTER-1 III fāzes pētījumā (Olinda mērījumi)

Orgāns	Orgānā absorbētā deva (mGy/MBq) (n = 20)	
	Vidējais	SN
Virsnieres	0,04	0,02
Smadzenes	0,03	0,02
Krūtis	0,03	0,01
Žultspūšļa sieniņa	0,04	0,02
Resnās zarnas apakšējās daļas sieniņa	0,03	0,02
Tievās zarnas	0,03	0,02
Kuņģa sieniņa	0,03	0,02
Resnās zarnas augšējās daļas sieniņa	0,03	0,02
Sirds sieniņa	0,03	0,02
Nieres	0,65	0,29
Aknas	0,49	0,62
Plaušas	0,03	0,01
Muskuļi	0,03	0,02
Olnīcas**	0,03	0,01
Aizkuņģa dziedzeris	0,04	0,02
Sarkanās kaulu smadzenes	0,03	0,03
Osteogēnās šūnas	0,15	0,27
Āda	0,03	0,01
Liesa	0,85	0,80
Sēklinieki*	0,03	0,02
Aizkrūtes dziedzeris	0,03	0,02
Vairogdziedzeris	0,03	0,02
Urīnpūšļa sieniņa	0,45	0,18
Dzemde**	0,03	0,01
Viss organisms	0,05	0,03

*n=11 (tikai pacientiem vīriešiem)

**n=9 (tikai pacientiem sievietēm)

Radiācijas deva atsevišķiem orgāniem, kas nav terapijas mērķa orgāni, lielā mērā ir atkarīga no patofizioloģiskajām izmaiņām, kuras inducē slimības norise. Tas jāņem vērā, izmantojot tālāk sniegto informāciju.

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Kvalitātes kontrole

Pirms lietošanas šķīdums vizuāli jāpārbauda attiecībā uz bojājumiem un piesārņojumu, un jāizmanto tikai dzidrs šķīdums, kurā nav redzamu daļiņu. Šķīduma vizuālā pārbaude jāveic, izmantojot aizsargekrānu, kas paredzēts aizsardzībai pret radiāciju. Flakonu nedrīkst atvērt.

Ja jebkurā brīdī šo zāļu sagatavošanas procesā flakona hermētiskums tiek bojāts, zāles lietot nedrīkst.

Radioaktivitātes daudzums flakonā jāizmēra pirms infūzijas, izmantojot piemērotu radioaktivitātes kalibrēšanas sistēmu, lai apstiprinātu, ka faktiskais ievadāmais radioaktivitātes daudzums ir vienāds ar infūzijas laikā plānoto daudzumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
-
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Lutathera laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tostarp par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas modalitātēm un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošajai programmai ir jātiecas palielināt pacientu izpratni par radiotoksicitātes risku, saņemot starojumu darba vietā, kā arī saņemot nejaušu peptīdu receptoru radionuklīdu terapiju, un programmai ir jāsniedz informācija par nepieciešamajiem piesardzības pasākumiem, lai ierobežotu nevajadzīgo iedarbību uz pašiem pacientiem un apkārtējiem.

RAĪ nodrošinās, ka katrā dalībvalstī, kur tiek izplatīts Lutathera, visiem pacientiem/aprūpētājiem, kuriem paredzēts lietot šīs zāles, būs pieejami vai tiks nodrošināti pacientiem paredzētie izglītojošie materiāli, kas ietver:

- lietošanas instrukciju;
- pacienta pamācību.

Pacienta pamācība saturēs šādus galvenos elementus:

- īsu ievadu par ārstēšanu un ievadīšanas procedūru;
- informāciju par piesardzības pasākumiem, kas jāievēro pacientam pirms ievadīšanas procedūras, tās laikā un pēc tās slimnīcā un mājās, lai ierobežotu nevēlamo radiācijas ietekmi uz sevi un apkārtējiem cilvēkiem;
- informācija, ka peptīdu receptoru radionuklīdu terapija var radīt smagas blakusparādības ievadīšanas laikā vai pēc tās un ka par jebkurām blakusparādībām ir jāziņo ārstam.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SVINA AIZSARGKONTEINERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lutathera 370 MBq/ml šķīdums infūzijām
Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens mililitrs satur 370 MBq lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreotīda kalibrēšanas brīdī.
Volumetriskā aktivitāte kalibrēšanas brīdī: 370 MBq/ml – {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrija acetāts, gentizīnskābe, askorbīnskābe, dietilēntriamīnpentaetiķskābe, nātrija hlorīds 9 mg/ml injekcijām, nātrija hidroksīds, ūdens injekcijām. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
Flakons Nr.: {X}
Tilpums: {Y} ml
Aktivitāte infūzijas laikā: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Vienas devas flakons.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {DD MM GGGG hh:mm UTC}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no jonizējošās radiācijas (svina aizsargslānis).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1226/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lutathera 370 MBq/ml šķīdums infūzijām
Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Vienas devas flakons.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz: {DD MM GGGG hh:mm UTC}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Flakons Nr.: {X}
Tilpums: {Y} ml
Volumetriskā aktivitāte kalibrēšanas brīdī: 370 MBq/ml - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}
Aktivitāte infūzijas laikā: {Z} MBq - {DD/MM/GGGG hh:mm UTC}

6. CITA



Ražotājs

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

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

Itālija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Itālija

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Lutathera 370 MBq/ml šķīdums infūzijām

Lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam radiologam, kas pārraudzīs procedūru.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lutathera un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lutathera lietošanas
3. Kā lietot Lutathera
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lutathera
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lutathera un kādam nolūkam to lieto

Lutathera ir radiofarmaceitiskas zāles, kuras lieto, lai ārstētu noteiktus audzējus (gastroenteropankreatiskos neiroendokrīnos audzējus), kurus nevar pilnībā izoperēt no Jūsu ķermeņa (metastātiski) un kas nereaģē uz Jūsu pašreizējo ārstēšanu. Lai zāles iedarbotos, uz audzēja šūnu virsmas ir jābūt somatostatīna receptoriem. Lutathera piesaistās šiem receptoriem un ievada radioaktivitāti tieši audzēja šūnās, izraisot to bojāeju.

Lutathera lietošana paredz to, ka jūs būsiet pakļauts noteiktas radioaktivitātes iedarbībai. Jūsu ārsts un ārsts radiologs izvērtēs, vai no procedūras ar radiofarmaceitiskajām zālēm iegūtais klīniskais labums ir lielāks par iespējamo starojuma izraisīto risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Lutathera lietošanas

Nelietojiet Lutathera šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret lutēcija (^{177}Lu) oksodotreotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja jūs esat grūtniece;
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lutathera lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo tas var izraisīt:

- sekundāru asins vēzi (mielodisplastisko sindromu vai akūtu leukēmiju), kas var rasties vairākus gadus pēc tam, kad pabeigta ārstēšana ar Lutathera.

Ievērojiet īpašu piesardzību ar Lutathera:

- ja Jūsu nierēs vai urīnceļi nav pareizi attīstījušies;
- ja Jums ir urīna nesaturēšana;
- ja Jums ir viegla līdz vidēji smaga hroniska nieru slimība;
- ja Jūs iepriekš saņēmat pretvēža ārstēšanu (ķīmijterapiju);
- ja Jums ir nelielas novirzes asinsainā;

- ja Jums ir metastāzes kaulos;
- ja Jūs iepriekš esat saņēmis jebkādu radionuklīdu terapiju;
- ja Jums ir bijis cits vēža veids pēdējo 5 gadu laikā.

Jūs nesaņemsiet šīs zāles, ja ārsts nebūs izvērtējis, ka klīniskais ieguvums no ārstēšanas ir lielāks par iespējamiem riskiem:

- ja Jūs iepriekš esat saņēmis ārējo staru terapiju, kas aptvēra vairāk nekā 25% kaulu smadzeņu;
- ja Jums ir smagi sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jums ir ievērojamas izmaiņas asinsainā;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja tiek noteikts, ka Jūsu audzējam nav pietiekami daudz somatostatīna receptoru.

Bērni un pusaudži

Šo zāļu drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, vēl nav noteikta. Ja Jūs esat jaunāks par 18 gadiem, konsultējieties ar ārstu radiologu.

Citas zāles un Lutathera

Pasakiet ārstam radiologam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot somatostatīna analogus, glikokortikoidus (zināmi arī ar nosaukumu kortikosteroīdi), jo tie var traucēt Jūsu ārstēšanai. Ja lietojat somatostatīna analogus, Jūs varētu lūgt uz neilgu laiku pārtraukt un/vai pielāgot ārstēšanu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu radiologu.

Lutathera nedrīkst lietot grūtnieces. Saņemot ārstēšanu ar šīm zālēm, ir jāizvairās no bērna barošanas ar krūti. Ja laikā, kad barojat bērnu ar krūti, ārstēšana ar Lutathera ir nepieciešama, bērns ir jānošķir no krūts.

Ja ir iespēja, ka jūs varētu būt grūtniece vai ja jums ir aizkavējušās mēnešreizes, vai ja barojat bērnu ar krūti, pirms Lutathera ievadīšanas informējiet ārstu radiologu.

Ja šaubāties, ir svarīgi konsultēties ar ārstu radiologu, kurš uzraudzīs procedūru.

Lutathera terapijas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc terapijas beigām jāveic atbilstoši pasākumi, lai izvairītos no grūtniecības; tas attiecas uz abu dzimumu pacientiem.

Fertilitāte

Šo zāļu jonizējošā radiācija var iespējami samazināt Jūsu fertilitāti. Ja pēc ārstēšanas vēlaties bērnus, ieteicams konsultēties ar ārstu ģenētiķi. Jums pirms ārstēšanas var piedāvāt spermas vai olšūnu sasaldēšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lutathera visdrīzāk neietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr, lai izvērtētu Jūsu spēju to darīt, ir jāņem vērā Jūsu vispārīgais veselības stāvoklis un iespējamās ārstēšanas blakusparādības.

Lutathera satur nātriju

Šīs zāles satur 0,14 mmol (jeb 3,2 mg) nātrija vienā mililitrā. Tas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolētu nātrija saturu.

3. Kā lietot Lutathera

Radiofarmaceutisko preparātu lietošanu, rīkošanos ar tiem un to likvidēšanu nosaka stingri likumi. Lutathera tiks lietots tikai īpaši kontrolētās zonās. Ar šīm zālēm rīkosies un tās Jums ievadīs tikai cilvēki, kas ir apmācīti un kvalificēti to darīt drošā veidā. Šie cilvēki īpaši parūpēsies par to, lai zāļu lietošana būtu droša, un procesa gaitā Jūs informēs par savām darbībām.

Ieteiktā deva ir 7400 MBq (megabekereli, vienības, kurās izsaka radioaktivitātes daudzumu) vienā infūzijā, ko ievada 4 reizes, ik pēc 8 nedēļām.

Lutathera ievadīšana un procedūras veikšana

Lutathera ievada tieši vēnā.

Izstarotās radiācijas dēļ šo zāļu ievadīšanas laikā Jums ir jābūt izolētiem no citiem pacientiem, kas nesaņem tādu pašu ārstēšanu. Ārsts Jūs informēs, kad Jūs varēsiet atstāt slimnīcas kontrolēto zonu.

Vēl bez Lutathera ievadīšanas Jūs saņemsiet aminoskābju infūziju, kas Jums tiks dota, lai pasargātu nierēs. Tā var radīt sliktu dūšu un vemšanu, tāpēc pirms ievadīšanas sākuma Jūs saņemsiet arī injekciju šo simptomu samazināšanai.

Procedūras ilgums

Jūsu ārsts radiologs informēs Jūs par parasto procedūras ilgumu.

Šo zāļu infūzija aizņem 20 līdz 30 minūtes, taču visa ievadīšanas procedūra aizņems aptuveni 5 stundas.

Ārstēšanas novērošana

Ārstēšana ar Lutathera var ietekmēt asins šūnas, aknas un nierēs (skatīt 4. punktu). Tāpēc Jūsu ārsts Jūs lūgs veikt regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu piemērotību šai terapijai un pēc iespējas ātrāk noteiktu jebkuras blakusparādības. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, ārsts var izlemt pārtraukt vai apturēt ārstēšanu ar šīm zālēm, ja tas būs nepieciešams.

Pēc Lutathera ievadīšanas

Infūzijas dienā un nākamajā dienā pēc tās Jūs lūgs dzert pietiekami daudz ūdens (1 glāzi reizi stundā), lai būtu jāaurinā ik pēc stundas, un mēģiniet izkārnīties katru dienu, lai izvadītu zāles no ķermeņa. Tā kā šīs zāles ir radioaktīvas, Jums būs jāievēro tālāk minētie norādījumi, lai samazinātu radiācijas ietekmi uz citiem cilvēkiem.

Ņemot vērā pašreizējās zināšanas un pieredzi šajā jomā un šo zāļu fizikālās un farmaceutiskās īpašības, ir novērtēts, ka veselības riski Jūsu ģimenes locekļiem un plašākai sabiedrībai ir zemi. Tomēr Jums ir jāievēro sekojošās prasības, lai maksimāli nodrošinātu citu cilvēku drošumu. Šīs prasības ir izstrādātas, ņemot vērā daudzu gadu pieredzi radioaktīvu zāļu lietošanā, un tās ietver starptautisko organizāciju sniegtās rekomendācijas.

Vispārīga prasība

Jums ir jāizvairās no ciešas saskarsmes ar cilvēkiem, ar kuriem Jūs kopā dzīvojat, un Jums jāmēģina uzturēt vismaz viena metra distance 7 dienas pēc Lutathera saņemšanas.

Tualetes lietošana

Tualete ir jālieto sēdus stāvoklī, arī vīriešiem. Katru reizi ir obligāti jālieto tualetes papīrs. Ir svarīgi arī mazgāt rokas, lai nepieļautu durvju rokturu piesārņošanu. Ir stingri ieteikts izkārnīties katru dienu, un, ja nepieciešams, jālieto caurejas līdzekļi. Jums arī ir bieži jādzēr un jāmēģina urinēt reizi stundā ārstēšanas saņemšanas dienā un nākamajā dienā pēc tās. Ievērojiet ārsta ieteikumus par to, cik daudz šķidruma Jums jādzēr.

Saskarsme ar bērniem un grūtniecēm

Ir stingri ieteikts ierobežot saskarsmi ar bērniem un grūtniecēm 7 dienas pēc zāļu ievadīšanas.

Dzīvesbiedrs(-e) un ģimenes locekļi

7 dienas pēc Lutathera ievadīšanas:

- guliet atsevišķās gultās vismaz 1 metru atstatumā; ja jūsu partneri ir grūtniecība, šis laiks ir jāpagarina līdz 15 dienām.

Barošana ar krūti

Barošana ar krūti ir jāpārtrauc. Ja nepieciešams veikt ārstēšanu ar Lutathera, kad tiek veikta barošana ar krūti, bērns jāatšķir no krūts.

Grūtniecība

Jonizējošā radiācija ir bīstama embrijam, tāpēc grūtniecība ir kontrindicēta. Vīriešiem un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jāizvairās no bērna ieņemšanas, lietojot efektīvas kontracepcijas metodes ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc tās.

Cilvēki, kam vajadzīga papildu palīdzība

Cilvēki, kas piesaistīti gultai vai kuriem ir ierobežotas pārvietošanās spējas, vēlami saņems palīdzību no aprūpētāja. Aprūpētājam, sniedzot palīdzību tualetē, 7 dienas pēc zāļu ievadīšanas ir ieteikts valkāt vienreizlietojamus cimdus. Ja tiek lietots īpašs medicīniskais aprīkojums, piemēram, katetri, kolostomas somiņas, pīle, noskalošanas sprausla vai cits aprīkojums, ko varētu piesārņot ar ķermeņa šķidrumiem, tas ir nekavējoties jāiztukšo tualetē un pēc tam jāiztīra. Ja kāds palīdz Jums satīrīt vēmekļus, asinis, urīnu vai izkārnījumus, viņam ir jāvalkā plastmasas cimdi. Šie cimdi pēc tam jāizmet īpašā plastmasas atkritumu maisā (saskaņā ar ieteikumiem, kas minēti tālāk sadaļā "Ieteikumi par atkritumiem").

Trauki un vannas istabas piederumi

7 dienas pēc ārstēšanas ievērojiet īpašus piesardzības pasākumus:

- noskalojiet visas salvetes un/vai tualetes papīru klozetpodā tūlīt pēc lietošanas;
- vienmēr rūpīgi nomazgājiet rokas pēc tualetes lietošanas;
- katru dienu nomazgājieties dušā;
- noskalojiet klozetpodā visas salvetes un citus priekšmetus, kas satur Jūsu ķermeņa vielas, kā asinis, urīnu un izkārnījumus. Priekšmeti, kurus nevar noskalot klozetpodā, piemēram, menstruāciju paketes un pārsēji, ir jāieliek īpašā plastmasas atkritumu maisā (saskaņā ar ieteikumiem, kas minēti tālāk sadaļā "Ieteikumi par atkritumiem");
- izmazgājiet apakšveļu, pidžamas, palagus un jebkuru apģērbu, kas satur sviedrus, asinis vai urīnu atsevišķi no mājtsaimniecības locekļu veļas, lietojot standarta mazgāšanas ciklu. Nav vajadzīgs lietot balinātāju un papildu skalošanas.

Ieteikumi par atkritumiem

Glabājiet īpašos plastmasas atkritumu maisus atsevišķi no pārējiem atkritumiem. Neļaujiet bērniem un dzīvniekiem piekļūt pie maisiem.

Slimnīcas personāls Jums pateiks, kā un kad likvidēt šos maisus. Jūs var lūgt atnest maisus atpakaļ uz ārstēšanas iestādi, vai arī pēc 70 dienām maisus var izmest tāpat kā citus mājtsaimniecības atkritumus.

Hospitalizācija un ārkārtas aprūpe

Ja kāda iemesla dēļ 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas Jums būs vajadzīga ārkārtas medicīniskā palīdzība vai Jūs neplānoti tiksiet hospitalizēti, Jums ir jāinformē medicīniskās aprūpes sniedzēji par radioaktīvās ārstēšanas raksturu, datumu un devu. Lai tas būtu vieglāk izdarāms, vienmēr nēsājiet līdz slimnīcas izrakstu.

Ceļošana

Vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas saņemšanas, dodoties ceļojumā, vienmēr turiet slimnīcas izrakstu pie sevis.

Ārsts radiologs informēs Jūs, ja pēc šo zāļu saņemšanas būs nepieciešams ievērot īpašu piesardzību. Ja jums ir kādi jautājumi, jautājiet ārstam radiologam.

Ja esat saņēmis Lutathera vairāk nekā noteikts

Pārdozēšanas iespēja ir niecīga, jo jūs saņemsiet vienu devu, kuras ievadīšanu precīzi kontrolēs procedūru uzraugošais ārsts radiologs. Tomēr pārdozēšanas gadījumā Jūs saņemsiet atbilstošu ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, lūdzu, jautāriet ārstam radiologam, kas uzraudzīs procedūru.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lutathera blakusparādības galvenokārt ir saistītas ar radioaktivitāti.

Visbiežākās blakusparādības, kas izpaužas ar Lutathera ārstētiem pacientiem, ir ietekme uz kaulu smadzenēm. Tas var izraisīt dažādu veidu asins šūnu skaita samazināšanos, it īpaši, attiecībā uz sarkanajiem asinsķermenīšiem (kas veic skābekļa piegādi no plaušām uz dažādiem orgāniem), trombocītiem (īpašas šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) un citām asins šūnām, piemēram, baltajiem asinsķermenīšiem (kas palīdz cīnīties ar infekciju). Tas izpaužas daudziem pacientiem, un bieži tas ir pārejoši. Tomēr retos gadījumos asins šūnu skaita samazināšanās var būt ilgstoša un/vai pastāvīga. Tā rezultātā dažādu asins šūnu veidu skaita samazināšanas var radīt asiņošanas, noguruma, aizdusas un infekcijas risku. Ja ar Jums tā notiks, ārsts var izlemt apturēt vai izbeigt ievadīt šīs zāles.

Citas blakusparādības ietver sliktu dūšu un vemšanu (parasti pirmo 24 stundu laikā) un samazinātu apetīti.

Iespējami aizkavētas (vēlāk nekā pēc pirmajām 24 stundām) radiācijas blakusparādības ietver nogurumu.

Ļaundabīgo šūnu bojāejas un sabrukšanas dēļ terapijas ietekmē vēl ir iespējams, ka Jūs piedzīvosiet pārmērīgu hormonu izdalīšanos no šīm šūnām, kas pastiprinās vai izraisīs ar neuroendokrīno audzēju saistītos simptomus, kā caureju, pietvīkumu un karstuma uzplūdus, sirds ritma traucējumus, elpas trūkumu u.c. Ja Jūs izjūtat šādus simptomus, nekavējoties informējiet savu ārstu, kurš var lūgt Jūs palikt slimnīcā novērošanai, un, ja nepieciešams, to ārstēšanai.

Pēc biežuma sakārtoto blakusparādību kopsavilkums ir dots tālāk.

Ļoti biežas (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

Slikta dūša, vemšana, nogurums, mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), mazs leukocītu skaits (limfopēnija), mazs eritrocītu skaits (anēmija), samazināta apetīte, samazināts visu veidu asins šūnu skaits (pancitopēnija).

Biežas (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

Zems leukocītu skaits (leikopēnija vai neutropēnija), muskuļu sāpes, īslaicīga daļēja matu izkrišana (alopēcija), vēdera izplešanās (uzpūšanās sajūta), caureja, reibonis, reakcijas vai pietūkums injekcijas vietā, garšas izmaiņas, sāpes injekcijas vietā, galvassāpes, augsts vai zems asinsspiediens, perifērā tūska, novirzes nieru funkcionālajos asins testos (palielināts kreatīna līmenis), sāpes vēderā (vispārējas un augšdaļā), aizcietējums, novirzes aknu funkcionālajos asins testos, pietvīkums un karstuma uzplūdi, paaugstināts cukura līmenis asinīs, ģībšana, nieru mazspēja (to starpā akūts bojājums), dehidratācija, grēmas (dispepsija), asinis urīnā, novirzes urīna nalīzes rādītājos (seruma proteīnu klātbūtne), samazināta vairogdziedzera funkcija, aizdusa, kuņģa iekaisums (gastrīts), patoloģiski augsts žults pigmenta (bilirubīna) saturs asinīs (hiperbilirubinēmija), novirzes asins analīzēs (hipomagnēmija un hiponatriēmija), gripai līdzīga slimība, drebuļi, kaulu smadzeņu vēzis (mielodisplastiskais sindroms), asins pārliešana.

Retākas (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100)

Sāpes, sāpes vēdera lejasdaļā, vēdera diskomforts, sāpes kuņģa-zarnu traktā, patoloģiska šķidrums uzkrāšanās vēderā, zarnu nosprostošanās (īpaši likumainās zarnas), sāpes mutes un rīkles daļā, mutes un lūpu iekaisums, sausums mutē, ožas traucējumi, novirzes aizkuņģa dziedzera funkcijā, akūts aizkuņģa dziedzera iekaisums, resnās zarnas iekaisums, asinis izkārnījumos, melni izkārnījumi, trauksme, ātra un neregulāra sirds darbība, sirdsklauves, nepatīkama sajūta krūtīs, konjunktivīts, acu

traucējumi, sausa āda, pārmērīga un spēcīga svīšana, vispārīga nieze, trombocitopēniskā purpura, lokāls un sejas pietūkums, tirpšana vai durstīšanas sajūta (dūrieni, dedzināšana, tirpas vai nejutīguma sajūta), smadzeņu darbības traucējumi aknu slimības dēļ, novirzes asins analīžu rādītājos (hipernatriēmija, hipofosfatēmija, hiperkalcēmija, hipokalcēmija, hipoalbuminēmija, pazemināts kālija līmenis, paaugstināts urīnvielas līmenis, paaugstināts glikolizētā hemoglobīna līmenis, samazināts hematokrīts, kateholamīnu klātbūtne, palielināts C reaktīvais proteīns, paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis, paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis), zems cukura līmenis asinīs, meteorisms, novirzes urīnanalīzes rezultātos (leikocītu klātbūtne), paaugstināts parathormona līmenis asinīs, patoloģiska akūta vai hroniska leikocītu veidošanās, šūnu izšķīšana vai noārdīšanās (audzēja sabrukšanas sindroms), drudzis, izsitumi, ādas bālums, aukstas ekstremitātes, miega traucējumi (miegainība), halucinācijas, urīna nesaturēšana, asinsvadu paplašināšanās, reibonis, vājums, traucējumi, kas saistīti ar audzēja sabrukšanu, ķermeņa masas samazināšanās, kaulu smadzeņu vēzis (akūta mieloīdā leukēmija), kaulu smadzeņu mazspēja, urīnpūšļa iekaisums (cistīts), nāve, sirdslēkme, pneimonija, neparasti liela šķidrums uzkrāšanās ap plaušām (pleiras izsvīdums), palielināts gļotu daudzums, nieru vai pirmsnieru darbības traucējumi, muskuļu spazmas, karcinoīdā krīze, neparastas sajūtas, fiziskā invalidāte, dezorientācija, novirzes elektrokardiogrammā (QT pagarinājums), kardiogēns šoks, ortostatiskā hipotensija, flebīts, žņaugšanas sajūta, asiņu atvemšana, patoloģiska žults plūsma no aknām uz divpadsmitpirkstu zarnu (holestāze), aknu bojājums vai nosprostošanās, pārmērīgi paaugstināts asins un citu ķermeņa audu skābums (metabolā acidoze), atslēgas kaula lūzums, atsevišķos gadījumos ziņots par ķirurģiskām/medicīniskām procedūrām (polipektomija, stenta ievietošana, gastrostomas caurulītes ievietošana, dialīze, vēdera dobuma šķidrums drenāža un augoņu drenāža).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu radiologu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lutathera

Jums nebūs jāuzglabā šīs zāles. Šo zāļu uzglabāšana ir atbilstošās iestādes speciālista atbildība. Radiofarmaceutisko preparātu uzglabāšanai jāatbilst valsts noteikumiem par radioaktīviem materiāliem.

Turpmāk norādītā informācija ir paredzēta tikai speciālistam.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Lutathera nedrīkst lietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Derīgs līdz”.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no radiācijas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lutathera satur

- Aktīvā viela ir lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreotīds. Viens mililitrs šķidrums infūzijām satur 370 MBq lutēcija (¹⁷⁷Lu) oksodotreotīda kalibrēšanas dienā un laikā.
- Citas sastāvdaļas ir etiķskābe, nātrijs acetāts, gentizīnskābe, askorbīnskābe, dietilēntriāminpentaetiķskābe (DTPA), nātrijs hlorīds 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Lutathera satur nātriju”).

Lutathera ārējais izskats un iepakojums

Lutathera ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums infūzijām, kas piegādāts bezkrāsaina stikla flakonā, kas noslēgts ar gumijas aizbāzni un aizvākots ar alumīnija kapsulu.

Katrs flakons satur 20,5 līdz 25,0 ml šķīduma, kas atbilst 7400 MBq aktivitātes infūzijas dienā un laikā.

Flakons ir iepakots ar plastmasu pārklātā svina aizsargkonteinerā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630, Saint Genis Pouilly

Francija

Ražotāji

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Spānija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

Itālija

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

IE/UK

Advanced Accelerator Applications UK Limited

Tel: + 44 1761 404 277

CY, EL

ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ

Τηλ: + 30 22920 63900

IT

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Tel: + 39 0125 561211

DE

Advanced Accelerator Applications Germany GmbH

Tel: + 49 228 925 8830

PL

Advanced Accelerator Applications Polska Sp. z o. o.

Tel: + 48 22 572 15 55

DK, EE, FI, NO, SE

SAM Nordic

Tel/Puh/Tlf: + 46 8 720 5822

PT

Advanced Accelerator Applications (Portugal),

Unipessoal, Lda

Tel: + 351 211 212 018

ES

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Tel: + 34 97 660 0126

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pilns Lutathera zāļu apraksts ir pieejams produkta iepakojumā kā atsevišķs dokuments, tā mērķis ir veselības aprūpes speciālistiem sniegt papildu zinātnisku un praktisku informāciju par šā radiofarmaceutiskā līdzekļa ievadīšanu un lietošanu.

Lūdzu, skatiet zāļu aprakstu.