

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lutathera 370 MBq/mL soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 mL wiehed ta' soluzzjoni fih 370 MBq ta' lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide fid-data u l-hin tal-kalibrazzjoni.

L-ammont totali ta' radjuattività f'kull kunjett ta' doza waħda huwa 7,400 MBq fid-data u l-hin tal-infużjoni. Minhabba l-attività volumetrika fissa ta' 370 MBq/mL fid-data u l-hin tal-kalibrazzjoni, il-volum tas-soluzzjoni huwa aġġustat bejn 20.5 mL u 25.0 mL sabiex jagħti l-ammont meħtieġ ta' radjuattività fid-data u l-hin tal-infużjoni.

Lutetium (^{177}Lu) għandu nofs ħajja ta' 6.647 jum. Lutetium (^{177}Lu) jiddegrada permezz tal-emissjoni ta' β^- għal Hafnium stabbli (^{177}Hf) bil- β^- (79.3%) l-aktar abbondanti li għandu energija massima ta' 0.497 MeV. L-energija beta medja hija madwar 0.13 MeV. Energija gamma baxxa hija emessa wkoll, pereżempju f' 113 keV (6.2%) u 208 keV (11%).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni fih 0.14 mmol (3.2 mg) ta' sodium.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara, mingħajr kulur għal kemxejn safranija.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lutathera huwa indikat għall-kura ta' tumuri newroendokrinali gastroenteropankreatiċi (GEP-NETs) pożittivi għar-riċetturi tas-somatostatini, differenzjati sew (G1 u G2), progressivi, li ma jistgħux jitneħħew jew metastatiċi f'adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Lutathera għandu jingħata biss minn persuni li huma awtorizzati jitrattaw prodotti radjofarmaċewtiċi f' sitwazzjonijiet kliniċi speċifikati (ara s-sezzjoni 6.6) u wara l-evalwazzjoni tal-pazjent minn tabib kwalifikat.

Qabel tinbada l-kura b'Lutathera, immaġni tar-riċetturi tas-somatostatins (xintigrafija jew positron emission tomography [PET]) iridu jikkonfermaw l-espressjoni żejda ta' dawn ir-riċetturi fit-tessut tat-tumur bl-assorbiment mit-tumur li jkun mill-inqas għoli daqs l-assorbiment normali mill-fwied (punteġġ ta' assorbiment tal-fwied ta' ≥ 2).

Požoloġija

Adulti

Il-kors tal-kura rakkomandat tal-Lutathera fl-adulti jikkonsisti minn 4 infużjonijiet ta' 7,400 MBq kull waħda. L-intervall rakkomandat bejn kull għoti huwa ta' 8 ġimgħat li jista' jiġi estiż għal sa 16-il ġimgħa fil-każ ta' tossiċità li timmodifika d-doża (DMT, dose modifying toxicity) (ara Tabella 5).

Għall-protezzjoni tal-kliewi, soluzzjoni ta' aċidi amminiċi għandha tingħata minn ġol-vini matul 4 sigħat. L-infużjoni tas-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi trid tinbeda 30 minuta qabel ma tibda l-infużjoni tal-Lutathera.

Soluzzjoni ta' aċidi amminiċi

Is-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi tista' tiġi ppreparata bħala prodott kompost, skont il-prattiki tajbin għall-preparazzjoni ta' prodotti mediċinali sterili tal-isptar u skont il-kompożizzjoni speċifikata f' Tabella 1.

Tabella 1. Kompożizzjoni tas-soluzzjoni standard ta' aċidi amminiċi

Kompost	Ammont
Lysine	25 g
Arginine	25 g
Sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni	1 L

Alternattivament, jistgħu jintużaw xi soluzzjonijiet ta' aċidi amminiċi disponibbli kummerċjalment jekk dawn jikkonformaw mal-ispeċifikazzjoni deskritta f' Tabella 2.

Tabella 2. Speċifikazzjoni tas-soluzzjonijiet ta' aċidi amminiċi disponibbli kummerċjalment

Għamla	Speċifikazzjoni
Kontenut ta' lysine	Bejn 18 u 24 g
Kontenut ta' arginine	Bejn 18 u 24 g
Volum	1.5 L sa 2.2 L
Osmolarità	< 1,050 mOsmol

Meta titqies il-kwantità għolja ta' aċidi amminiċi u l-volum sinifikanti li s-soluzzjonijiet disponibbli kummerċjalment jistgħu jehtieġu biex jissodisfaw l-ispeċifikazzjonijiet t'hawn fuq, is-soluzzjoni komposta hija meqjusa l-prodott mediċinali tal-għażla, minhabba l-volum totali aktar baxx tiegħu li jrid jiġi infuż u l-osmolarità aktar baxxa.

Monitoraġġ tal-kura

Qabel kull għoti u waqt il-kura, huma meħtieġa testijiet bijoloġiċi għall-valutazzjoni mill-ġdid tal-kundizzjoni tal-pazjent u l-protokoll terapewtiku jiġi adattat jekk dan huwa meħtieġ (doża, intervall bejn l-infużjonijiet, għadd ta' infużjonijiet).

It-testijiet tal-laboratorju minimi meħtieġa qabel kull infużjoni huma:

- Funzjoni tal-fwied (alanine aminotransferase [ALAT], aspartate aminotransferase [ASAT], albumina, bilirubina)
- Funzjoni tal-kliewi (kreatinina u tneħhija ta' kreatinina)
- Ematoloġija (Emoglobina [Hb], għadd taċ-ċelluli bojod tad-demem, għadd tal-pjastrini)

Dawn it-testijiet għandhom jitwettqu mill-inqas darba kull 2 sa 4 ġimgħat qabel l-għoti u f'it qabel l-għoti. Huwa rakkomandat ukoll li dawn it-testijiet jitwettqu kull 4 ġimgħat għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar infużjoni tal-Lutathera u kull 6 xhur minn hemm 'il quddiem, sabiex jiġu skoperti reazzjonijiet avversi possibbli li jdumu ma jidhru (ara sezzjoni 4.8). Id-doża tista' tkun trid tiġi modifika skont ir-risultati tat-testijiet.

Tibdil fid-doża

F'ċerti ċirkostanzi, jista' jkun hemm bżonn li li l-kura b'Lutathera titwaqqaf temporanjament, id-doża adattata wara l-ewwel għoti jew anke li l-kura titwaqqaf għalkollox (ara Tabella 3 - Tabella 5 u Figura 1).

Tabella 3. Kriterji għat-twaqqif permanenti tal-kura b'Lutathera.

Waqqaf l-għoti tal-Lutathera f'pazjenti li kellhom jew huma f'riskju li jkollhom kwalunkwe mill-kundizzjonijiet li ġejjin matul il-kura:
Insuffiċjenza tal-qalb severa (definita bhala tal-grad III jew IV tal-klassifikazzjoni tan-New York Heart Association (NYHA))
Tqala
Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva ta' dan il-prodott mediċinali
Meta jippersistu jew jerggħu jseħħu reazzjonijiet avversi speċifiċi għal dan il-prodott mediċinali, bhala ematologija tal-grad 3-4 (G3-G4) li ddum ma tidher (ara Tabella 5).

Tabella 4. Kriterji għat-twaqqif temporanju tal-kura b'Lutathera

Waqqaf temporanjament il-kura b'Lutathera fil-kundizzjonijiet li ġejjin:	
Kriterju	Azzjoni
Jekk isseħħ marda interkorrenti (eż. infezzjoni fl-apparat tal-awrina), li skont it-tabib tista' żżid ir-riskji assoċjati mal-għoti tal-Lutathera.	Waqqaf temporanjament il-kura sakemm il-marda tissolva jew tiġi stabbilizzata. Il-kura tista' terġa titkompla wara li l-marda tissolva jew tiġi stabbilizzata.
Kirurgija maġġuri.	Stenna 12-il ġimgha wara d-data tal-kirurgija qabel tagħti Lutathera.
Reazzjonijiet avversi kbar jew oħrajn speċifiċi għal Lutathera.	Ara Tabella 5.

Tabella 5. Istruzzjonijiet għat-tibdil fid-doża

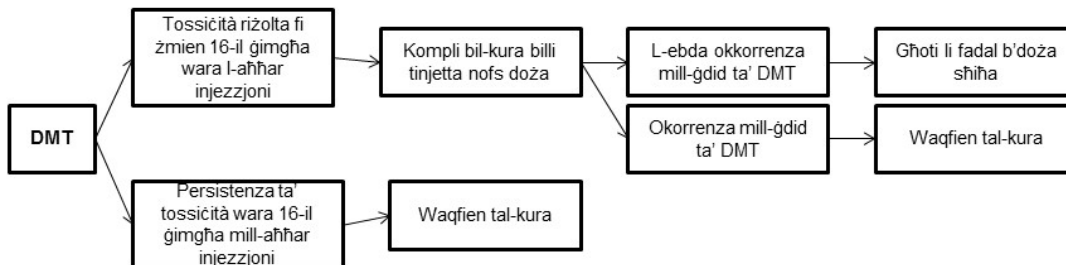
Aġġusta d-doża tal-Lutathera għar-reazzjonijiet avversi severi li ġejjin skont l-istruzzjonijiet taħt "Azzjoni":	
Reazzjonijiet avversi severi Kriterji-għal tossiċità li timmodifika d-doża (DMT, dose modifying toxicity)	Azzjoni
Trombocitopenja tal-grad 2 jew oghla (CTCAE)**.	<ol style="list-style-type: none">Waqqaf il-kura temporanjament.Immonitorja l-parametri bijoloġiċi kull ġimagħtejn, u kkura kif xieraq jekk meħtieġ; fil-każ ta' insuffiċjenza tal-kliewi, hija rakkomandata idratazzjoni tajba sakemm din ma tkunx kontraindikata.<ol style="list-style-type: none">Jekk it-tossiċità osservata tkompli wara 16-il ġimgha wara l-aħhar infużjoni, il-kura b'Lutathera għandha titwaqqaf għalkollox.Jekk it-tossiċità osservata tissolva fi zmien 16-il ġimgha wara l-aħhar infużjoni, huwa possibbli li tkompli l-kura b'Lutathera billi tagħmel infużjoni ta' nofs doża (3,700 MBq)*.Jekk in-nofs doża hija tollerata sew (jigifieri ma terġa' sseħħ l-ebda rikorrenza ta' DMT), l-għoti tal-kura li jkun imiss li jkun fadal għandu jkompli bid-doża sħiħa (jigifieri
Kull tossiċità ematoloġika ta' grad 3 jew oghla (CTCAE)**; minbarra limfopenja.	
Tossiċità fil-kliewi definita bhala tneħħija tal-kreatinina stmata ta' < 40 mL/min, jew zieda ta' 40% mqabbla mal-livell tal-kreatinina fis-seru fil-linja bażi bi tnaqqis ta' iżjed minn 40% mqabbla mat-tneħħija tal-kreatinina fil-linja bażi.	
Tossiċità fil-fwied definita jew bhala: <ul style="list-style-type: none">Bilirubinemija > 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal,jew ipoalbuminemija < 30 g/L bi tnaqqis fil-proporzjon ta' protrombina ta' < 70%.	
Kull tossiċità CTCAE oħra ta' grad 3 jew grad 4** possibbilment relatata ma' Lutathera.	

7,400 MBq); iżda jekk id-DMT terġa' ssehh wara l-kura b'nofs doża, il-kura b'Lutathera għandha titwaqqaf għalkollox.

* L-infużjoni ta' aċidi amminiċi konkomitanti tinghata dejjem bid-doża sħiħa (ara sezzjoni 4.4).

** CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute

Figura 1. Skema ta' istruzzjonijiet għat-tibdil fid-doża



Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-esperjenza klinika ma identifikat l-ebda differenzi fir-rispons bejn pazjenti anzjani u dawk iżgħar. Madankollu, minhabba li r-riskju miżjud ta' ematotossicità kien deskritt f'pazjenti anzjani (≥ 70 sena), huwa rakkomandat segwitu mill-qrib għal adattament immedjat tad-doża (DMT, prompt dose adaptation) f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliewi

Hija meħtieġa kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-attività li trid tinghata minhabba l-possibbiltà ta' zieda fl-esponiment għar-radjazzjoni f'dawn il-pazjenti. Il-profil farmakokinetiku ta' lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min) ma ġiex studjat, għaldaqstant il-kura bil-Lutathera f'dawk il-pazjenti hija kontroindikata (ara sezzjoni 4.3). Minhabba li dan il-prodott mediċinali huwa magħruf li jiġi eliminat sostanzjalment mill-kliewi, pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi minn hafif għal moderat għandhom jiġu mmonitorjati aktar frekwentement matul il-kura.

Għal aktar dettalji dwar il-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ara Tabella 5 f'sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4.

Indeboliment tal-fwied

Hija meħtieġa kunsiderazzjoni bir-reqqa tal-attività li trid tinghata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied minhabba l-possibbiltà ta' zieda fl-esponiment għar-radjazzjoni f'dawn il-pazjenti. Il-profil farmakokinetiku ta' lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ma ġiex studjat, għalhekk il-kura b'Lutathera f'dawk il-pazjenti mhijiex rakkomandata.

Għal aktar dettalji dwar il-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn hafif għal moderat, ara Tabella 5 u sezzjoni 4.4.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Lutathera fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni tal-kura ta' GEP-NETs (minbarra newroblastoma, newroganglijoblastoma, feokromocitoma).

Metodu ta' kif għandu jinghata

Lutathera huwa għall-użu ġol-vini. Dan huwa prodott mediċinali radjufarmaċewtiku lest biex jintuża għal użu ta' darba biss.

Lutathera għandu jinghata b'infużjoni ġol-vini bil-mod għal madwar 30 minuta, flimkien ma' soluzzjoni ta' aċidi amminiċi mogħtija b'infużjoni ġol-vini kontralaterali. Dan il-prodott mediċinali ma għandux jiġi injettat bħala bolus.

Il-medikazzjoni minn qabel b'antiemetiċi għandha tiġi injettata 30 minuta qabel ma tibda l-infuzjoni tas-soluzzjoni ta' aċidi amminici.

Il-metodu ta' infuzjoni rakkomandat għall-ghoti tal-Lutathera huwa l-metodu tal-gravità. Matul l-ghoti għandhom jittiehdu l-miżuri ta' prekawzjoni rakkomandati (ara sezzjoni 6.6).

Lutathera għandu jiġi infuż direttament mill-kontenitur oriġinali tiegħu. Il-kunjett ma għandux jinfetah jew is-soluzzjoni tiġi trasferita f'kontenitur ieħor. Matul l-ghoti għandhom jintużaw biss materjali li jntremew wara l-użu.

Il-prodott mediċinali għandu jiġi infuż permezz ta' kateter ġol-vini li jitpoġġa fil-vina esklussivament għall-infuzjoni tiegħu.

Rekwiziti

Ħżin tal-kunjett

- Jew f'kontenitur magħmul mill-polymethyl methacrylate (PMMA), kontenitur tar-radju protezzjoni trasparenti li jippermetti spezzjoni viżwali diretta tal-kunjett,
- Jew inkella fil-kontenitur taċ-ċomb li fih jitwassal Lutathera.

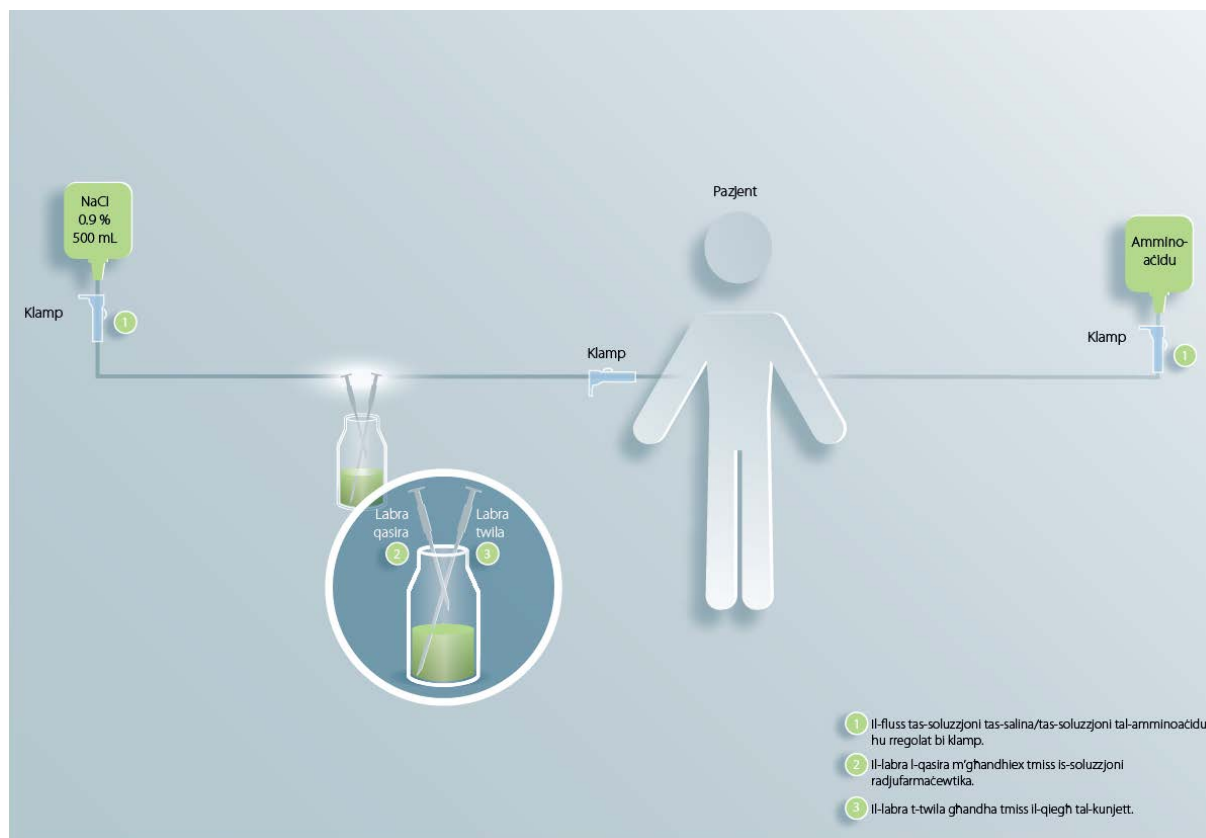
Preparazzjoni tal-kamra u t-tagħmir:

- Kamra tal-ghoti:
 - Il-paviment u l-ghamara għandhom ikunu koperti b'karta tat-tixus sabiex tiġi evitata kwalunkwe kontaminazzjoni aċċidentali
- Prodotti mediċinali li għandhom jingħataw:
 - Kunjett wiehed tal-Lutathera
 - Borża waħda ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni (500 mL)
 - Borża(boroż) tas-soluzzjoni ta' aċidi amminici
 - Antiemetiċi
- Provvisti u tagħmir tal-kura:
 - Żewġ (2) arbli tal-infuzjoni
 - Labra Twila (90 – 100 mm) waħda (1)
 - Labra Qasira waħda (1)
 - Żewġ (2) settijiet tal-infuzjoni ġol-vini bil-gravità b'morsa biex tirregola jew twaqqaf il-fluss (wiehed għal Lutathera, wiehed għall-ghoti tas-soluzzjoni ta' aċidi amminici)
 - Żewġ (2) kateters tal-plastik periferali għal ġol-vini
 - Tubu sterili wiehed (1) b'morsa biex tirregola jew twaqqaf il-fluss
 - Par pinzetti (biex timmaniġġja l-kunjett tal-Lutathera)
 - Sistema tal-kejl tar-radjuattività kalibrata u Geiger counter biex timmonitorja r-radjuattività tal-Lutathera

Proċedura għall-konnessjonijiet tat-tubu tal-kunjett tal-Lutathera (ara Figura 2):

- It-tubu għandu jimtela minn qabel b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni u mbagħad jiġi konness ma' kateter għal ġol-vini li jkun diġà ddahhal fid-driegħ tal-pazjent.
- Is-sett tal-infuzjoni għandu jkun konness mal-borża tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni u mimli minn qabel billi tiftaħ il-morsa.
- Il-labra qasira għandha tiddahhal fil-kunjett tal-Lutathera, sabiex ma tmissx mas-soluzzjoni radjofarmaċewtika. Dan se jekwilibra l-pressjoni billi jnaqqas kull riskju ta' tnixxija.
- Il-labra qasira għandha tiġi konnessa mbagħad mas-sett tal-infuzjoni mimli minn qabel.
- Il-labra twila għandha tiġi konnessa mat-tubu mimli minn qabel u mbagħad imdahhla fil-kunjett tal-Lutathera, sabiex tmiss mal-qieġ tal-kunjett. Dan jippermetti l-estrazzjoni shiħa tas-soluzzjoni radjofarmaċewtika.
- Il-fluss tas-soluzzjoni radjofarmaċewtika għandu jiġi regolat bil-morsi.

Figura 2. Il-metodu tal-infużjoni bil-gravità - skema tal-konnessjoni tat-tubu



Proċedura tal-ġhoti (metodu tal-gravità)

Matul l-infużjoni, il-fluss tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jżid il-prensa fil-kunnett tal-Lutathera, u jiffaċilita l-fluss tal-Lutathera fil-kateter imdaħħal ġol-vina periferali tal-pazjent.

Huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tas-sinjali vitali matul l-infużjoni.

1. Żewġ kateters tal-plastik għal ġol-vini għandhom jiddaħhlu ġol-fini periferali tal-pazjent, wiehed f'kull driegħ.
2. Il-kateters għandhom jiġu konnessi mas-settijiet tal-infużjoni (wiehed għal Lutathera, wiehed għas-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi).
3. Il-medikazzjoni minn qabel b'antiemetiċi għandha tingħata 30 minuta qabel ma tibda l-infużjoni tas-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi.
4. L-ġhoti tas-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi għandha tinbeda 30 minuta qabel l-infużjoni tal-Lutathera, b'rata tal-infużjoni ta' 250 sa 550 mL/siegħa (skont it-tip ta' soluzzjoni). Is-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi għandha tingħata matul 4 sigħat. Rati aktar baxxi minn 320 mL/siegħa mhumiex rakkomandati għal soluzzjonijiet kummerċjali. Fil-każ ta' nawsja severa jew rimettar matul l-infużjoni tas-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi, jista' jingħata antiemetiku ta' klassi farmakoloġika differenti.
5. Ir-radjuattività fil-kunnett tal-Lutathera għandha tiġi mkejla immedjatament qabel l-infużjoni bl-użu ta' sistema tal-kejl tar-radjuattività kalibrata.
6. L-infużjoni tal-Lutathera għandha tinbeda 30 minuta wara l-bidu tal-infużjoni tas-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi, bir-rata ta' infużjoni ta' madwar 400 mL/siegħa (din ir-rata ta' infużjoni hija r-rata ta' referenza u tista' tiġi adattata skont l-istat tal-vini tal-pazjent). Lutathera għandha tingħata għal 20 sa 30 minuta. Il-prensa kostanti ġol-kunnett għandha tinzamm matul l-infużjoni kollha.

L-ġhoti tal-Lutathera għandu jinbeda billi l-ewwel jinfetah it-tubu konness mal-vina periferali tal-pazjent, imbagħad, billi jinfetah is-sett tal-infużjoni konness mal-borża tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni. L-gholi tal-arblu għandu jkun aġġustat sabiex jikkompensa għal kull żieda jew tnaqqis fil-prensa ġewwa l-kunnett. Il-pożizzjoni tad-driegħ tal-

- pazjent ma ghandhiex tiġi m'caqalqa jekk dan huwa possibbli (flessjoni jew estensjoni estrema tista' twassal għal kompressjoni tal-vina).
7. Il-fluss tal-Lutathera mill-kunjett għall-pazjent għandu jiġi mmonitorjat matul l-infużjoni shiha. Ftit wara l-bidu tal-infużjoni, l-emissjoni tar-radjuattività fuq it-toraċi tal-pazjent għandha titkejjel bl-użu tal-Geiger counter sabiex tiġi vverifikata l-preżenta tal-Lutathera fid-demm. Kontrolli sussegwenti tal-emissjoni ta' radjuattività għandhom jitwettqu madwar kull 5 minuti fil-livell tat-toraċi tal-pazjent u l-kunjett. Matul l-infużjoni, l-emissjoni tar-radjuattività mit-toraċi tal-pazjent għandha tizdied b'mod stabbli filwaqt li dik mill-kunjett tal-Lutathera għandha tonqos.
 8. Sabiex tiżgura l-ghoti shih, il-kunjett tal-Lutathera għandu jinżamm taħt pressjoni ugwali. Il-livell tas-soluzzjoni fil-kunjett għandu jibqa' kostanti matul l-infużjoni shiha. Kontrolli viżwali tal-livelli tas-soluzzjoni għandhom jiġu ripetuti matul l-ghoti permezz ta' kontroll viżwali dirett (meta jintuża kontenitur tal-PMMA) jew bl-użu ta' par pinzetti sabiex jiġi mmaniġġjat il-kunjett meta jintuża l-kontenitur tat-trasport taċ-ċomb.
 9. L-infużjoni għandha titwaqqaf meta l-emissjoni tar-radjuattività mill-kunjett issir stabbli għal diversi minuti (jew matul żewġt ikjiel konsekuttivi). Dan huwa l-uniku parametru biex tiddetermina t-tmiem tal-proċedura. Il-volum tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni neċessarju sabiex titlesta l-infużjoni jista' jvarja.
 10. L-attività totali mogħtija hija ugwali għall-attività fil-kunjett qabel l-infużjoni nieqes l-attività li jkun fadal fil-kunjett wara l-infużjoni. Il-kejl għandu jitwettaq bl-użu ta' sistema kalibrata.

It-tabella li ġejja tagħti fil-qosor il-proċeduri meħtieġa matul il-kura bil-Lutathera bl-użu tal-metodu ta' gravità:

Tabella 6. Il-proċedura tal-ghoti tas-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi antiemetika u Lutathera

Aġenti mogħtija	Hin tal-bidu (min)	Rata ta' infużjoni (mL/siegħa)	Durata
Antiemetiku	0	-	bolus
Soluzzjoni ta' aċidi amminiċi, komposta b'mod esterporanju (1 L) jew kummerċjali (1.5 L sa 2.2 L)	30	250 – 550 (mhux < 320 mL/siegħa għal soluzzjonijiet kummerċjali)	4 sigħat
Lutathera b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni	60	400	20 sa 30 minuta

Għal istruzzjonijiet dwar il-prodott mediċinali qabel l-ghoti, ara sezzjoni 12.

Għal rakkomandazzjonijiet fil-każ ta' estravażazzjoni, ara sezzjoni 4.4.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala kkonfermata jew suspettata jew meta t-tqala ma gietx eskluża (ara sezzjoni 4.6).
- Insuffiċjenza tal-kliwi bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'fatturi ta' riskju

Pazjent li jkollu kwalunkwe waħda mill-kundizzjonijiet t'hawn taħt huwa aktar suxxettibbli li jiżviluppa reazzjonijiet avversi. Għalhekk huwa rakkomandat li dawk il-pazjenti jiġu mmonitorjati

aktar frekwentement matul il-kura. Jekk jogħġbok ara Tabella 5 fil-każ ta' tossiċità li timmodifika d-doża.

- Anormalitajiet morfoloġiċi tal-kliewi jew tal-apparat tal-awrina;
- Inkontinenza tal-awrina;
- Mard tal-kliewi kroniku minn hafif għal moderat bi tneħħija tal-kreatinina ta' ≥ 50 mL/min;
- Kimoterapija preċedenti;
- Tossiċità ematoġika ikbar jew ugwali għall-grad 2 (CTCAE) qabel il-kura minbarra limfopenja;
- Metastasi tal-ghadam;
- Terapiji radjumetaboliċi onkoloġiċi preċedenti b'komposti ^{131}I - jew kwalunkwe terapija oħra li tuża sorsi radjuattivi mingħajr protezzjoni;
- Storja ta' tumuri oħrajn malinni sakemm il-pazjent ma jitqiesx li huwa f'remissjoni għal mill-inqas 5 snin.

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni u l-profil tat-tolleranza tal-Lutathera (ara sezzjoni 4.8), mhux rakkomandat li tinbeda l-kura fil-każijiet li ġejjin:

- Radjuterapija bir-raġġi esterni preċedenti li tinvolvi iżjed minn 25% tal-mudullun;
- Insuffiċjenza severa tal-qalb definita bħala tal-klassi III jew IV fil-klassifika tal-NYHA;
- Insuffiċjenza tal-kliewi bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 mL/min;
- Indeboliment tal-funzjoni ematoġika bi $\text{Hb} < 4.9$ mmol/L (8 g/dL), plejtlits ta' < 75 G/L ($75 \times 10^3/\text{mm}^3$), jew lewkoċiti ta' < 2 G/L ($2,000/\text{mm}^3$) (minbarra limfopenja);
- Indeboliment tal-fwied jew b'bilirubinemija totali ta' > 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal jew albuminemija ta' < 30 g/L u tnaqqis fil-proporzjon ta' prothrombin ta' $< 70\%$;
- Pazjenti b'leżjonijiet vixxerali negattivi għar-riċetturi tas-somatostatins jew imhallta (puntegġ ta' assorbiment mit-tumur ta' < 2) skont l-immaġni tar-riċetturi tas-somatostatins.

Madankollu, jekk it-tabib jiddeċiedi li jibda l-kura, għandha tingħata informazzjoni ċara lill-pazjent dwar ir-riskji assoċjati mal-ghoti tal-Lutathera. Il-pożoloġija tista' tiġi adattata skont l-istat tal-pazjent għad-diskrezzjoni tat-tabib.

Ġustifikazzjoni tal-benefiċċju/riskju individwali

Għal kull pazjent, l-esponiment għar-radjazzjoni għandu jkun iġġustifikat mill-benefiċċju probabbli. L-attività mogħtija għandha f'kull każ tkun baxxa kemm raġonevolment possibbli sabiex jinkiseb l-effett terapewtiku meħtieġ.

Protezzjoni tal-kliewi u indeboliment tal-kliewi

Minhabba li lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide huwa kważi esklussivament eliminat permezz tas-sistema tal-kliewi, huwa obligatorju li tingħata fl-istess hin soluzzjoni ta' aċidi amminiċi li fiha l-aċidi amminiċi L-lysine u L-arginine. Is-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi se tgħin tnaqqas ir-riassorbiment ta' lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide permezz tat-tubuli prossimali, li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fid-doża tar-radjazzjoni fil-kliewi (ara sezzjoni 4.2). Meta l-infuzjoni ta' aċidi amminiċi konkomitanti rakkomandata tingħata matul perjodu ta' 4 sigħat, kien rapportat tnaqqis medju fl-esponiment għar-radjazzjoni fil-kliewi ta' madwar 47%.

Mhux rakkomandat li tnaqqas l-ammont tas-soluzzjoni ta' aċidi amminiċi fil-każ ta' adattament fid-doża tal-Lutathera.

Il-pazjenti għandhom ikunu mhegġa jizvojtaw il-bużżieqa tal-awrina tagħhom kemm jista' jkun frekwenti matul l-ghoti ta' aċidi amminiċi u s-sigħat wara l-ghoti.

Il-funzjoni tal-kliewi kif determinata mill-kreatinina fis-seru u t-tneħħija tal-kreatinina kkalkulata għandhom jiġu vvalutati fil-linja bażi, matul u mill-inqas għall-ewwel sena wara l-kura (ara sezzjoni 4.2).

Għal informazzjoni dwar l-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi, ara sezzjoni 4.2.

Indeboliment tal-fwied

Minhabba li hafna mill-pazjenti li jiġu riferuti għal terapija bil-Lutathera jkollhom metastasi tal-fwied, jista' jkun komuni li jiġu osservati pazjenti b'bidla fil-funzjoni tal-fwied fil-linja bażi. Għalhekk, huwa rakkomandat li jiġu mmonitorjati l-ALAT, l-ASAT il-bilirubina u l-albumina fis-serum matul il-kura (ara sezzjoni 4.2).

Għal informazzjoni dwar l-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, ara sezzjoni 4.2.

Nawsja u rimettar

Sabiex tevita n-nawsja u r-rimettar assoċjati mal-kura, bolus ġol-vini ta' prodott mediċinali antiemetiku għandu jiġi injettat 30 minuta qabel il-bidu tal-kura b'infużjoni ta' soluzzjoni ta' aċidi amminici (ara sezzjoni 4.2).

Użu fl-istess hin ta' analogi tas-somatostatins

L-użu fl-istess hin ta' analogi tas-somatostatins keshin jista' jkun methtiegħ għall-kontroll tas-sintomi tal-marda. L-għoti ta' analogi tas-somatostatins li jaġixxu fit-tul għandu jiġi evitat fi żmien 30 jum qabel l-għoti tal-Lutathera. Jekk meħtiegħ, il-pazjenti jistgħu jiġu kkurati b'analogi tas-somatostatins li jaġixxu fuq perjodu qasir matul l-4 ġimgħat li jippreċedu l-għoti tal-Lutathera, sa 24 siegħa qabel l-għoti tal-Lutathera.

Disturbi tal-funzjoni tal-mudullun u/jew tal-ghadd taċ-ċelluli tad-demem

Minhabba l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, l-ghadd taċ-ċelluli tad-demem għandu jkun immonitorjat fil-linja bażi u matul il-kura, u sakemm tissolva kull tossiċità eventwali (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome mijelodisplastiku u lewkimja akuta

Sindrome mijelodisplastiku (MDS, myelodysplastic syndrome) u lewkimja akuta (AL, acute leukaemia) li jidhru tard kienu osservati wara l-kura bil-Lutathera (ara sezzjoni 4.8), li jidhru madwar 28 xahar (9 – 41) għall-MDS u 55 xahar (32 - 125) għall-AL wara t-tmiem tal-kura. L-etjoloġija ta' dawn in-neoplażmi tal-myeloid sekondarji relatati mat-terapija (t-MNs, therapy related secondary myeloid neoplasms) mhix ċara. Fatturi bħall-età >70 sena, indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, ċitopenji fil-linja bażi, in-numru ta' terapiji preċedenti, l-esponiment preċedenti għal aġenti kimoterapewtiċi (speċifikament aġenti alkalitiċi), u radjoterapija preċedenti huma ssuġġeriti bħala riskji potenzjali u/jew fatturi ta' tbassir għal MDS/AL.

Kriżi ormonali

Kriżi minhabba rilaxx eċċessiv ta' ormoni jew sustanzi bijoattivi tista' sseħħ wara l-kura bil-Lutathera, għalhekk l-osservazzjoni tal-pazjenti fl-isptar matul il-lejl għandha titqies f'ċertu każijiet (eż. pazjenti li ma jistgħux jikkontrollaw is-sintomi sew b'mod farmakoloġiku). Fil-każ ta' kriżi ormonali, il-kuri rakkomandati huma: doża għolja ta' analogi tas-somatostatins ġol-vini, fluwidi ġol-vini, kortikosteroidi, u korrezzjoni tad-disturbi fl-elettroliti f'pazjenti b'dijarea u/jew rimettar.

Sindrome ta' dizintegrazzjoni ta' tumur (*Tumour lysis syndrome*)

Sindrome ta' dizintegrazzjoni ta' tumur (*tumour lysis syndrome*) kienet irrapportata wara terapija b'mediċini li fihom lutetium (¹⁷⁷Lu). Pazjenti bi storja ta' insuffiċjenza tal-kliewi u taġħbija ta' tumir għolja jistgħu jkunu f'riskju ikbar u għandhom jiġu ttrattati b'iktar kawtela. Il-funzjoni tal-kliewi kif ukoll il-bilanċ tal-elettroliti għandhom jiġu evalwati fil-linja bażi u waqt it-ttrattament.

Regoli għar-radijuprotezzjoni

Lutathera għandu jiġi infuż dejjem permezz ta' kateter ġol-vini li jitpoġġa fil-vina esklussivament għall-infużjoni tiegħu. Il-pożizzjoni adegwata tal-kateter għandha tiġi kkontrollata qabel u waqt l-infużjoni.

Il-pazjent ikkurat bil-Lutathera għandu jinżamm 'il bogħod minn persuni oħra matul l-għoti u sakemm jintlahqu l-limiti ta' emissjoni tar-radjazzjoni stipulati mil-liġijiet applikabbli, normalment fi żmien 4-5 sigħat wara l-għoti tal-prodott mediċinali. It-tabib tal-mediċina nukleari għandu jiddetermina meta l-pazjent jista' jitlaq miż-zona kontrollata tal-isptar, jiġifieri meta l-esponiment għar-radjazzjoni għall-partijiet terzi ma jaqbiż il-livelli limitu regolatorji.

Il-pazjent għandu jiġi mhegġegħ għaddi l-awrina b'mod frekwenti wara li jingħata l-Lutathera. Pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jixorbu kwantitajiet sostanzjali ta' ilma (tazza kull siegħa) fil-jum tal-għoti tal-infużjoni u l-jum ta' wara sabiex jiffaċilitaw l-eliminazzjoni. Il-pazjent għandu jkun

imhegġeġ ukoll jipporga kuljum u juża lassativ jekk meħtieġ. L-awrina u l-feċi għandhom jintremew skont ma jitolbu r-regolamenti nazzjonali.

Sakemm il-ġilda tal-pazjent ma tkunx kontaminata, bħal mit-tnixxija tas-sistema tal-infużjoni jew minhabba inkontinenza tal-awrina, mhux mistenni li jkun hemm kontaminazzjoni bir-radjuattività fuq il-ġilda u fil-massa li l-pazjent jirremetti. Madankollu, huwa rakkomandat li meta twettaq kura standard jew eżamijiet b'apparat mediku jew strumenti oħrajn li jiġu f'kuntatt mal-ġilda (eż. elettrokardjogramma (ECG)), għandhom jiġu osservati miżuri ta' protezzjoni bażiċi bħall-ilbies ta' ingwanti, l-installazzjoni tal-materjal/elettrodu qabel ma tibda l-infużjoni radjofarmaceutika, it-tibdil tal-materjal/elettrodu wara l-kejl, u eventwalment il-monitoraġġ tar-radjuattività tat-tagħmir wara l-użu.

Qabel ma l-pazjent jithalla jitlaq, it-tabib nukleari għandu jispjega r-regoli għar-radjuprotezzjoni meħtieġa matul l-interazzjoni ma' membri tal-familja u partijiet terzi, u l-prekawzjonijiet ġenerali li l-pazjent irid isegwi matul l-attivitàjiet ta' kuljum wara l-kura (kif mogħtija fil-paragrafu li ġej u l-fuljett ta' tagħrif) sabiex jimminimizza l-esponiment ta' oħrajn għar-radjazzjoni.

Il-kuntatt mill-qrib ma' persuni oħra għandu jiġi ristrett matul 7 ijiem wara li jingħata l-Lutathera, u għal tfal u nisa tqal, dan għandu jiġi limitat għal inqas minn 15-il minuta għal kull ġurnata filwaqt li tinzamm distanza ta' mill-inqas metru. Il-pazjenti għandhom jorqdu f'kamra tas-sodda separata għal 7 ijiem, li għandha tiġi estiża għal 15-il ġurnata fil-każ ta' msieħba tqal jew tfal.

Miżuri rakkomandati fil-każ ta' estravażazzjoni

Għandhom jintlibsu ingwanti impermeabbli għall-ilma u li jintremew wara l-użu. L-infużjoni tal-prodott mediċinali għandha titwaqqaf minnufih u t-tagħmir tal-amministrazzjoni (kateter, eċċ) jitneħħa. It-tabib tal-mediċina nukleari u r-radjuispiżjar għandhom jiġu informati.

Il-materjali kollha tat-tagħmir tal-amministrazzjoni għandhom jinżammu sabiex titkejjel ir-radjuattività residwa u l-attività verament mogħtija u eventwalment id-doża assorbita għandhom jiġu determinati. Iż-zona tal-estravażazzjoni għandha tiġi delimitata b'pinna li ma tithassarx u għandu jittiehed ritratt jekk dan huwa possibbli. Huwa rakkomandat ukoll li jiġi rreġistrat il-hin tal-estravażazzjoni u l-volum estravażat smat.

Sabiex tkompli bl-infużjoni ta' Lutathera, huwa obligatorju li tuża kateter ġdid possibbilment billi tpoġġih f'access għal ġol-vina kontrolaterali.

L-ebda prodott mediċinali iehor ma jista' jingħata fuq l-istess naħa fejn isseħħ l-estravażazzjoni. Sabiex taċċellara d-dispersjoni tal-prodott mediċinali u tevita l-istaġnar tiegħu fit-tessut, huwa rakkomandat li żżid il-fluss tad-demmi billi tgħolli d-driegħ affettwat. Skont il-każ, il-ġbid tal-fluwidu tal-estravażazzjoni, l-injezzjoni tal-iflaxxjar tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew l-applikazzjoni ta' kompressi shan jew pad li jsaħhan mas-sit tal-infużjoni sabiex jaċċelleraw il-vasodilatazzjoni għandhom jiġu kkunsidrati.

Is-sintomi, b'mod speċjali infjammazzjoni u/jew uġiġħ, għandhom jiġu kkurati. Skont is-sitwazzjoni, it-tabib tal-mediċina nukleari għandu jinforma lill-pazjent dwar ir-riskji konnessi ma' korriment tal-estravażazzjoni, u jagħti parir dwar il-kura potenzjali u r-rekwiżiti ta' segwitu meħtieġa. Iż-zona tal-estravażazzjoni għandha tiġi mmonitorjata sakemm il-pazjent jintbagħat id-dar. Skont is-severità tiegħu, dan l-avveniment għandu jiġi ddikjarat bħala reazzjoni avversa.

Pazjenti b'inkontinenza tal-awrina

Matul l-ewwel jumejn wara l-ġhoti ta' dan il-prodott mediċinali, għandhom jittiehdu prekawzjonijiet speċjali ma' pazjenti b'inkontinenza tal-awrina sabiex jiġi evitat it-tixrid tal-kontaminazzjoni radjuattiva. Dan jinkludi l-immaniġġjar ta' kwalunkwe materjal li jista' jiġi kkontaminat bl-awrina.

Pazjenti b'metastasi tal-moħħ

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effikaċja f'pazjenti b'metastasi tal-moħħ magħrufa, għalhekk, il-benefiċċju u r-riskju individwali għandhom jiġu vvalutati f'dawn il-pazjenti.

Neoplazmi malinni sekondarji

L-esponiment għar-radjazzjoni jonizzanti hija marbuta mal-induzzjoni tal-kanċer u potenzjal għall-iżvilupp ta' difetti ereditarji. Id-doża tar-radjazzjoni li tirriżulta mill-esponiment terapewtiku tista' tirriżulta f'incidenza oghla ta' kanċer u mutazzjonijiet. Fil-każijiet kollha, huwa meħtieġ li jiġi żgurat li r-riskji tal-esponiment għar-radjazzjoni huma inqas milli mill-marda nnifisha.

Twissijiet speċifiċi

Dan il-prodott mediċinali fih sa 3.5 mmol (81.1 mg) sodium kull doża. Dan għandu jingħata kunsiderazzjoni f'pazjent li għandu dieta bis-sodium kontrollat.

Għal prekawzjonijiet kontra periklu ambjentali ara sezzjoni 6.6.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Somatostatin u l-analogi tiegħu jorbtu b'mod kompetittiv mar-riċetturi tas-somatostatins. Għalhekk, l-għoti ta' analogi tas-somatostatins li jaġixxu fit-tul għandu jiġi evitat fi żmien 30 jum qabel l-għoti ta' dan il-prodott mediċinali. Jekk meħtieġ, il-pazjenti jistgħu jiġu kkurati b'analogi tas-somatostatins li jaġixxu fuq perjodu qasir matul l-4 gimgħat 24 siegħa qabel l-għoti tal-Lutathera.

Hemm xi evidenza li l-kortikosteroidi jistgħu jinduċu regolazzjoni mnaqqsa tar-riċetturi tal-SST2. Għaldaqstant, għal raġunijiet ta' kawtela, l-għoti ripetuti ta' dozi għoljin ta' glukokortikosteroidi għandu jiġi evitat matul il-kura bil-Lutathera. Pazjenti bi storja ta' użu kroniku ta' glukokortikosteroidi għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni għal espressjoni suffiċjenti ta' riċetturi tas-somatostatins. Mhux magħruf jekk hemmx interazzjoni bejn il-glukokortikosteroidi użati b'mod intermittenti għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar matul l-għoti tal-Lutathera. Għaldaqstant, il-glukokortikosteroidi għandhom jiġu evitati bħala kura antiemetika preventiva. Fil-każ fejn il-kura mogħtija preċedement għan-nawsja u r-rimettar mhijiex biżżejjed, tista' tintuża doża waħda ta' kortikosteroidi, sakemm ma tingħatax qabel il-bidu jew fi żmien siegħa wara t-tmiem tal-infuzjoni ta-Lutathera.

In-nuqqas ta' inibizzjoni jew induzzjoni sinifikanti tal-enzimi ta' CYP450 tal-bniedem, in-nuqqas ta' interazzjoni speċifika ma' P-glycoprotein (trasportatur tal-effluss) kif ukoll ma' trasportaturi ta' OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 u BCRP fi studji ta' qabel l-użu kliniku jissuġġerixxu li Lutathera għandu probabbiltà baxxa li jikkawża interazzjonijiet sinifikanti ma' mediċini oħra.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Meta jkun maħsub li jingħataw radjufarmaċewtiċi lil mara li tista' toħroġ tqila, huwa importanti li jiġi determinat jekk hijiex tqila jew le. Għandu jiġi ssupponut li mara li taqbez il-mestrwazzjoni hija tqila sakemm ma jkunx ippruvat mod iehor. Fil-każ ta' dubju dwar jekk hijiex tqila (jekk il-mara qabżet mestrwazzjoni, jekk il-mestrwazzjoni hija irregolari hafna, eċċ), għandhom jiġu offruti tekniki alternattivi li ma jużawx radjazzjoni jonizzanti (jekk jeżistu) lill-pazjent. Qabel ma jintuża l-Lutathera, it-tqala trid tiġi eskluża bl-użu ta' test adegwat/validat.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Matul il-kura bil-Lutathera u għal mhux inqas mis-6 xhur ta' wara, wara li tintemm il-kura, għandhom jittieħdu miżuri xierqa biex tiġi evitata t-tqala; dan japplika għall-pazjenti taż-żewġ sessi.

Tqala

Ma twestaq l-ebda studju dwar il-funzjoni riproduttiva fl-annimali b'lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide. Proċeduri bir-radjonuklidi mwettqa fuq nisa tqal jinvolvu wkoll doża ta' radjazzjoni lill-fetu. L-użu tal-Lutathera huwa kontraindikata meta t-tqala tkun ikkonfermata jew suspettata jew meta t-tqala ma tkunx giet eskluża, minhabba r-riskju assoċjat mar-radjazzjoni jonizzanti (ara sezzjoni 4.3).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide jiġix eliminat fil-halib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li qed titredda' assoċjat mar-radjazzjoni jonizzanti ma jistax jiġi eskluż. It-treddiġh għandu jiġi

evitat matul il-kura b'dan il-prodott mediċinali. Jekk il-kura bil-Lutathera matul it-treddiġh hija meħtieġa, it-tarbija għandha tiġi miftuma.

Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju fuq l-animali sabiex jiġu determinati l-effetti ta' lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide fuq il-fertilità ta' kwalunkwe mis-sessi. Radjazzjonijiet jonizzanti ta' lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide jista' jkollhom effetti tossiċi temporanji fuq il-gonads femminili u maskili. Konsultazzjoni ġenetika hija rakkomandata jekk il-pazjent jixtieq li jkollu t-tfal wara l-kura. Il-krijopreservazzjoni tal-isperma jew tal-bajd tista' tiġi diskussa bħala opzjoni ma' pazjenti rġiel qabel il-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lutathera m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-kundizzjoni ġenerali tal-pazjent u r-reazzjonijiet avversi potenzjali għall-kura għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma jsuq jew jużaw magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà globali tal-Lutathera huwa bbażat fuq data miġbura flimkien minn pazjenti minn provi kliniċi (pazjenti minn NETTER-1 fażi III u Erasmus fażi I/II Dutch) u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq (programmi ta' użu kompassjonali).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni f'pazjenti li jirċievu l-kura bil-Lutathera kienu nawwsja u rimettar li sehew fil-bidu tal-infuzjoni fi 58.9% u 45.5% tal-pazjenti, rispettivament. Il-kawżalità tan-nawwsja / rimettar hija kkomplicata mill-effett emetiku tal-infuzjoni ta' aċidi amminiċi mogħtija fl-istess hin għall-protezzjoni tal-kliewi.

Minhabba t-tossiċità fil-mudullun tal-ghadam tal-Lutathera, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar mistennija kienu relatati mat-tossiċità ematoloġika: tromboċitopenja (25%), limfopenja (22.3%), anemija (13.4%), u panċitopenja (10.2%).

Ir-reazzjonijiet avversi l-oħra komuni ħafna rrapportati jinkludu gheja (27.7%) u tnaqqis fl-aptit (13.4%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati f'Tabella 7 skont il-frekwenza u s-Sistema ta' Klassifika tal-Organi (SOC, System Organ Class) tal-MedDRA. Il-frekwenzi huma kkaratterizzati kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 7. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati mill-provi kliniċi u mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) tal-MedDRA	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni
Infazzjonijiet u infestazzjonijiet			Konguntivite Infazzjoni fil-pajp tan-nifs Ċistite Pulmonite Herpes zoster Herpes zoster oftalmika Influwenza Infazzjonijiet staphylococcal Batteremija streptococcal
Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)		Ċitopenja refrattorja b'displażja multilineari (Sindrome mijelodisplastika)	Lewkimja mijeloidi akuta Lewkimja akuta Lewkimja mijelomonocitika kronika

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) tal-MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenja ² Limfopenja ³ Anemija ⁴ Panċitopenja	Lewkopenja ⁵ Newtrogenja ⁶	Ċitopenja refrattorja b' displasja unilineari Anemija nefroġenika Insuffiċjenza tal-mudullun tal-ghadam Purpura tromboċitopenika
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Ipotirojdiżmu sekondarju	Ipotirojdiżmu Dijabete mellitus Križi karċinojdi Iperparatirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Iperglicemija Deidratazzjoni Ipomanejemija Iponatremija	Ipoglicemija Ipernatremija Ipofofatemija Sindrome ta' lisi tat-tumur Iperkalċemij Ipokalċemija Ipoalbuminemija Aċidożi metabolika
Disturbi psikjatriċi		Disturbi fl-irqad	Ansjeta Allucinazzjoni Disorjentazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament Disġewsja Ugħigh ta' ras ¹⁰ Letarġija Sinkope	Formikazzjoni Enċelopatija epatika Paraestesija Parosmija Ngħas Kompreszjoni tas-sinsla tad-dahar
Disturbi fl-ghajnejn			Disturbi fl-ghajnejn
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Vertiġini
Disturbi fil-qalb		Titwil tal-QT tal-elettrokardjogramma	Fibrillazzjoni atrijali Palpitazzjonijiet Infart mijokardjali Anġina pectoris Xokk kardjoġeniku
Disturbi vaskulari		Pressjoni tad-demem għolja ⁷ Hmura fil-wieċ Fwawar tas-shana Pressjoni tad-demem baxxa	Vasodilatazzjoni Bard fl-estremitajiet Pallidità Ipotensjoni ortostatika Flebite
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Dispneja	Ugħigh orofaringali Effużjoni plewrali Żieda fil-produzzjoni tal-bżieq Sensazzjoni li qed tifga
Disturbi gastro-intestinali	Nawja Rimettar	Distensjoni tal-addome Dijarea Ugħigh addominali Stitikezza, Ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome Dispepsja Gastrite	Nixfa fil-halq Gass fl-istonku Axxite Ugħigh gastro-intestinali Stomatite Ematokezija Dwejjaq fl-addome Sadda fl-imsaren Kolite Pankreatite akuta Emorraġija fir-rektum Melaena Ugħigh fil-parti t' isfel tal-addome Ematemesi Axxite emorraġika Ileus
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Iperbilirubinemija ⁹	Tnaqqis fl-enzimi pankreatiċi Korriment epatoċellulari Kolestasi Kongestjoni tal-fwied

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) tal-MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
			Insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Alopeċja	Raxx Ġilda xotta Nefha fil-wieċ Iperidroži Prurite ġeneralizzata
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugħigh muskoluskeletriku ⁸ Spazmi fil-muskoli	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Korriment akut fil-kliewi Ematurja Insuffiċjenza tal-kliewi Proteina fl-awrina	Lewkoċiturja Inkontinenza tal-awrina Tnaqqis fir-rata tal-filtrazzjoni glomerulari Disturb fil-kliewi Insuffiċjenza prerrenali akuta Indeboliment tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Gheja ¹	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ¹¹ Edema periferali Ugħigh fis-sit mnejn jinghata Tertir bil-bard Mard jixbah l-influenza	Massa fis-sit tal-injezzjoni Dwejjaq fis-sider Ugħigh fis-sider Deni Thossok ma tiflahx Ugħigh Mewt Thossok mhux normali
Investigazzjonijiet		Żieda fil-kreatinina fid-demmm Żieda fil-GGT* Żieda fl-ALAT** Żieda fl-ASAT** Żieda fl-ALP**** tad-demmm	Tnaqqis tal-potassju fid-demmm Żieda fl-urea fid-demmm Żieda fl-emoglobina flikosillata Tnaqqis fl-ematokrit Proteina fl-awrina Tnaqqis fil-piż Żieda fil-phosphokinase tal-kreatinina fid-demmm Żieda fid-dehydrogenase tal-lactate fid-demmm Catecholamines fid-demmm Żieda fil-proteina c-reattiva
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			Ksur tal-klavikula
Proċeduri kirurġiċi u mediċi		Trasfuzjoni	Tnehhija tal-fluwidu mill-kavità tal-addome Dijalisi Inserzjoni ta' tubu gastro-intestinali Tqeghid ta' stent Tnehhija tal-fluwidu minn axxess Tehid tal-mudullun tal-ghadam Tnehhija ta' polipi
Ċirkustanzi soċjali			Dizabilità fizika

¹ Tinkludi Astenja u Gheja

² Tinkludi Tromboċitopenja u Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits

³ Tinkludi Limfopenija u Tnaqqis fl-ghadd ta' limfoċiti

⁴ Tinkludi Anemija u Tnaqqis fl-emoglobina

⁵ Tinkludi Lewkopenja u Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli bojod

⁶ Tinkludi Newtrogenija u Tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofil

⁷ Tinkludi Pressjoni tad-demmm għolja u Kriżi ipertensiva

⁸ Tinkludi Artralġja, Ugħigh fl-estrematiet, Ugħigh fid-dahar, Ugħigh fl-ghadam, Ugħigh fil-ġnub, Ugħigh fis-sider muskuloskeletriku Ugħigh fl-ghonq

⁹ Tinkludi Żieda fil-bilirubina fid-demmm u Iperbilirubinemija

¹⁰ Tinkludi Ugħigh ta' ras u emikranja

¹¹ Tinkludi reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensitività eċċessiva fis-sit tal-injezzjoni, nefha fis-sit tal-injezzjoni

* Żieda fil-gamma-glutamyltransferase

** Alanine amino transferase

*** Aspartate amino transferase

**** Alkaline phosphatase

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tossiċità fil-mudullun

Tossiċità fil-mudullun (mijelo-/ematotossiċità) li tidher ma' tnaqqis riversibbli / temporanju fl-għadd taċ-ċelloli tad-demem li jaffettwa l-linji tan-nisel kollha (ċitopeniji fil-kombinazzjonijiet kollha, jiġifieri panċitopenja, biċitopeniji, monoċitopeniji iżolati - anemija, newtropsenja, limfoċitopenja, u tromboċitopenja). Minkejja tnaqqis sinifikanti osservat fiċ-ċelloli B selettiv, ma ssehh l-ebda żieda fir-rata ta' komplikazzjonijiet infettivi wara PRRT.

Każijiet ta' patoloġiji ematoloġiċi irriveribbli, jiġifieri neoplazmi tad-demem premalinni u malinni (jiġifieri sindrome mijelodisplastika u lewkimja mijeloidi akuta) kienu rapportati wara l-kura bil-Lutathera.

Nefrotossiċità

Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide jiġi eliminat mill-kliewi.

Ix-xejra fit-tul ta' deterjorazzjoni progressiva tal-funzjoni tal-filtrazzjoni glomerulali murija fil-provi kliniċi tikkonferma li nefropatija relatata ma' Lutathera hija marda kronika tal-kliewi li tiżviluppa progressivament matul xhur jew snin wara l-esponiment. Valutazzjoni tal-benefiċċji u r-riskji għall-individwu hija rakkomandata qabel il-kura bil-Lutathera f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn hafif għal moderat, għal dettalji addizzjonali ara sezzjoni 4.2 (Tabella 3) u sezzjoni 4.4. L-użu tal-Lutathera huwa kontra-indikat f'pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).

Kriżi ormonali

Kriżi ormonali relatata mar-rilaxx ta' sustanzi bijoattivi (probabbilment minhabba lisi ta' ċelloli ta' tumur newroendokrinali) kienet osservata rarament u ssolviet wara kura medika adegwata (sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża eċċessiva hija improbabbli b'Lutathera għaliex dan il-prodott mediċinali huwa pprovdut bħala prodott ta' "doża wahda" u "lest għall-użu" li fih ammont definit minn qabel ta' radjuattività. Fil-każ ta' doża eċċessiva, hija mistennija żieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi relatati mar-radjutossiċità.

Fil-każ ta' għoti ta' doża eċċessiva ta' radjazzjoni b'Lutathera, id-doża assorbita għall-pazjent għandha titnaqqas meta jkun possibbli billi tiġi mgħollija l-eliminazzjoni tar-radjonuklidu minn għol-gisem b'mikronutrizzjoni frekwenti jew b'dijalisi sfurzata u billi tgħaddi l-awrina ta' spiss matul l-ewwel 48 siegħa wara infużjoni. Ikun utli jekk tiġi stmata d-doża effettiva li kienet applikata.

Il-kontroll li ġej għandu jitwettaq kull ġimgħa, għall-10 ġimgħat li jmiss:

- Monitoraġġ ematoloġiku: ċelloli tad-demem bojod, plejtlits, u emoglobina
- Monitoraġġ tal-kimika tad-demem: kreatinina fis-serum u glicemija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Radjufarmaċewtiċi terapewtiċi oħra, Kodiċi ATC: V10XX04

Mekkanizmu ta' azzjoni

Lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide għandu affinità għolja għar-riċetturi tas-somatostatins tas-sottotip 2 (sst2, subtype 2 somatostatin receptors). Dan jorbot ċelloli malinni li jesprimu żżejjed ir-riċetturi sst2. Lutetium-177 (^{177}Lu) huwa radjuniklidu li jemetti β^- b'firxa ta' penetrazzjoni massima fit-tessut ta' 2.2 mm (firxa ta' penetrazzjoni medja ta' 0.67 mm), li hija biżżejjed biex toqtol iċ-ċelloli tat-tumur fil-mira b'effett limitat fuq iċ-ċelloli normali li jmissu magħhom.

Effetti farmakodinamiċi

Fil-koncentrazzjoni użata (madwar 10 $\mu\text{g/mL}$ bhala total, għall-forom hielsa u radjutikkettati), l-oxodotretotide tal-peptidi ma jeżerċitax kwalunkwe effett farmakodinamiku klinikament sinifikanti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-istudju tal-fażi III NETTER-1 kien studju ta' gruppi paralleli, ikkontrollat b'komparatur, randomised, prova miftuħa, stratifikat multiċentriku li jqabbel il-kura bil-Lutathera (4 dozi ta' 7,400 MBq kull 8 ġimgħat) mogħtija fl-istess hin ma' soluzzjoni tal-aċidi amminiċi flimkien mal-aħjar kura ta' appoġġ (BSC, best supportive care; octreotide b'rilaxx li jaġixxi fit-tul (LAR, long acting release) 30 mg kull 4 ġimgħat għall-kontroll tas-sintomi, sostitwit b'octreotide b'rilaxx li jaġixxi fi żmien qasir fl-intervall ta' 4 ġimgħat qabel ma jingħata l-Lutathera) ma' doża għolja ta' octreotide LAR (60 mg kull 4 ġimgħat) f'pazjenti li għandhom tumuri karċinojdi fil-parti tan-nofs tal-imsaren, pożittivi għar-riċetturi tas-somatostatins, progressivi u inoperabbli. Il-punt tat-tmiem primarju għall-istudju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) evalwata permezz ta' kriterji ta' evalwazzjoni tar-rispons f'tumuri solidi (RECIST 1.1) bbażati fuq valutazzjoni radjoloġika indipendenti. Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate), sopravivenza totali (OS, overall survival), żmien sal-progressjoni tat-tumur (TTP, tumour progression), is-sigurtà u t-tolerabbiltà tal-prodott mediċinali u l-kwalità tal-ħajja (QoL, quality of life).

Mitejn u wieħed u tletin (231) pazjent ġew magħzula b'mod każwali biex jirċievu Lutathera (n=117) jew octreotide LAR (n=114). Id-demografika kif ukoll il-karatteristiki tal-pazjenti u l-marda kienu bilancjati hafna bejn il-gruppi b'età medjana ta' 64 sena u 82.1% Bojod fil-popolazzjoni ġenerali.

Fiz-żmien tal-analiżi statistika finali għal kull protokoll PFS (final per-protocol PFS) (data tal-għeluq 24 ta' Lulju 2015), l-għadd ta' progressjonijiet tal-marda u mwiet konfermati ċentralment kienu 21 każ fil-parti tal-istudju b' Lutathera u 70 każ fil-parti tal-istudju b' octreotide LAR (Tabella 8). Il-PFS kienet differenti b'mod sinifikanti ($p < 0.0001$) bejn il-gruppi tal-kura. Il-PFS medjana għal Lutathera ma ntlahqitx fiz-żmien tal-analiżi billi wieħed mill-octreotide LAR kien ta' 8.5 xhur. Il-proporzjon ta' periklu għal Lutathera kien 0.18 (CI ta' 95%: 0.11 - 0.29), li jindika tnaqqis ta' 82% fir-riskju għal pazjent biex jagħmel progress jew imut taħt Lutathera mqabbel ma' octreotide LAR.

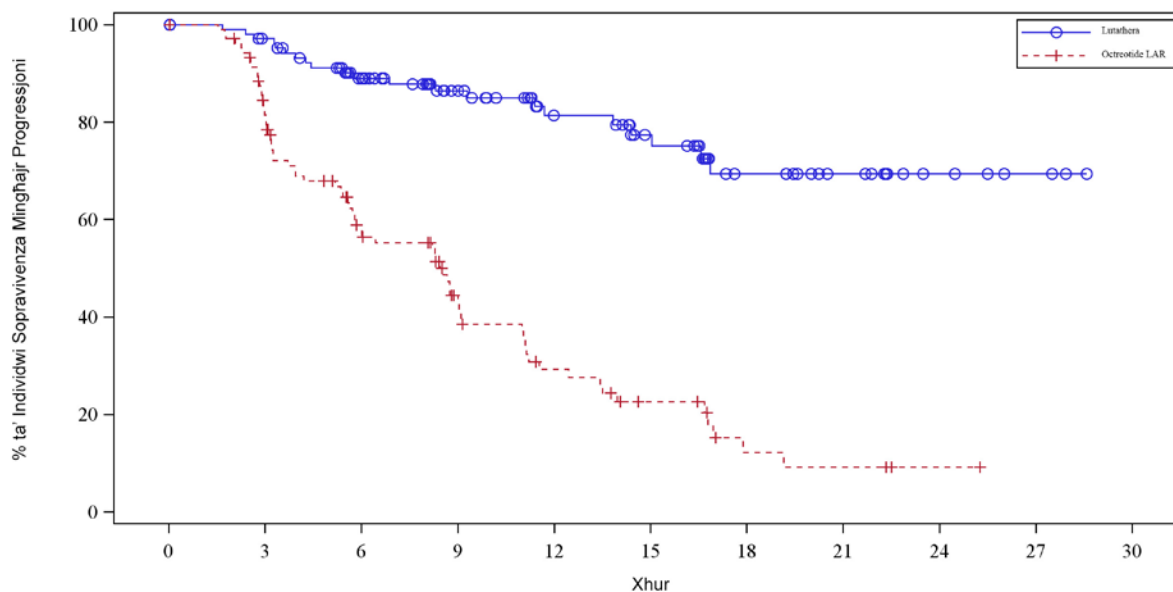
Tabella 8. PFS osservata fl-istudju ta' fażi III NETTER-1 f'pazjenti b'tumur karċinojdi fil-parti tan-nofs tal-imsaren progressiv – data tal-għeluq 24 ta' Lulju 2015 (sett ta' analiżi shiħa (FAS, full analyses set), N=229)

	Kura	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	116	113
Pazjenti b'avvenimenti	21	70
Pazjenti ċensurati	95	43
Xhur medjani (CI ta' 95%-)	Mhux milhuq	8.5 (5.8 ; 9.1)
valur p tat-test ta' Log-rank	<0.0001	
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%-)	0.177 (0.108 ; 0.289)	

N: numru ta' pazjenti, CI: intervall ta' kunfidenza.

Il-graff ta' Kaplan-Meier tal-PFS għas-sett ta' analiżi shiħa (FAS) fid-data tal-għeluq 24 ta' Lulju 2015 hija illustrata fil-Figura 3.

Figura 3. Il-kurvi ta' Kaplan Meier tal-PFS ta' pazjenti b'tumur karċinojdi progressiv fil-parti tan-nofs tal-imsaren – data tal-gheluq 24 ta' Lulju 2015 (studju tal-fazi III NETTER-; FAS, N=229)



Fid-data tal-gheluq għall-analizi tal-istatistika post-hoc (30 ta' Ġunju 2016), in-numru ta' progressjonijiet tal-marda kkonfermati ċentralment kien 30 avveniment fil-fergħa tal-Lutathera u 78 avveniment fil-fergħa tal-octreotide LAR (Tabella 9). Il-PFS kien differenti b'mod sinifikanti ($p < 0.0001$) bejn il-gruppi tat-trattament. Il-PFS medjan għal-Lutathera kien 28.4 xhur filwaqt li dak tal-octreotide LAR kien 8.5 xhur. Il-proporzjon tal-periklu għal-Lutathera kien 0.21 (95% CI: 0.14 – 0.33), li jindika tnaqqis ta' 79% fir-riskju għal pazjent biex jipprogradi jekk imut taħt il-Lutathera meta mqabbel mal-octreotide LAR.

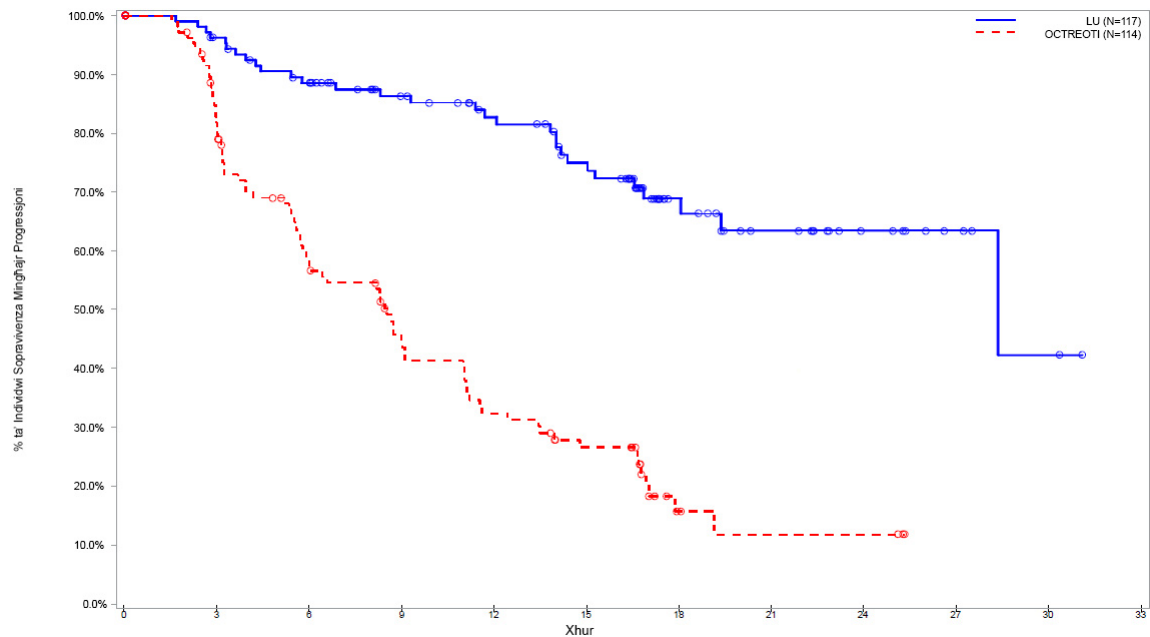
Tabella 9. PFS osservat fl-istudju tal-fazi III NETTER-1 f'pazjenti b'tumur karċinojdu progressiv fil-parti tan-nofs tal-imsaren – data tal-gheluq 30 ta' Ġunju 2016 (sett ta' analizi shiha (FAS), N=231)

	Kura	
	Lutathera	Octreotide LAR
N	117	114
Pazjenti b'avvenimenti	30	78
Pazjenti ċensurati	87	36
Xhur medjani (95%-CI)	28.4 (28.4; NE)	8.5 (5.8; 11.0)
Valur-p tat-test Log-rank	<0.0001	
Proporzjon tal-periklu (95%-CI)	0.214 (0.139; 0.331)	

N: numru ta' pazjenti, CI: intervall ta' kunfidenza.

Il-graff PFS ta' Kaplan-Meier għas-sett tal-analizi shiha (FAS) fid-data tal-gheluq 30 ta' Ġunju 2016 hija illustrata fil-Figura 4.

Figura 4. Il-kurvi PFS ta' Kaplan Meier ta' pazjenti b'tumur karċinojdi progressiv fil-parti tanofs tal-imsaren – data tal-gheluq 30 ta' Ġunju 2016 (studju ta' fażi III NETTER-1; FAS, N=231)



Fir-rigward tas-sopravivenza globali OS, fiz-żmien tal-analiżi interim (24 ta' Lulju 2015), kien hemm 17-il mewta fil-parti tal-istudju b'Lutathera u 31 fil-parti tal-istudju b'octreotide LAR 60 mg u l-proporzjon ta' periklu kien 0.459 favur Lutathera, iżda ma lahaqx il-livell ta' sinifikat għall-analiżi interim (HR 99.9915% CI: 0.140, 1.506). L-OS medjana kienet ta' 27.4 xhur fil-parti tal-istudju b'octreotide LAR u ma ntlahqitx fil-parti tal-istudju b'Lutathera. Twettaq aġġornament madwar sena wara (30 ta' Ġunju 2016) li wera xejra simili bi 28 mewt fil-parti tal-istudju b'Lutathera u 43 fil-parti tal-istudju b'octreotide LAR 60 mg, HR ta' 0.536, u OS medjana ta' 27.4 xhur fil-parti tal-istudju b'octreotide LAR u xorta ma ntlahqitx fil-parti tal-istudju b'Lutathera. L-analiżi finali tal-OS hija prevista wara 158 mewt kumulattivi.

Il-Kwalità tal-Ħajja Relatata mas-Saħħa (HRQOL, *Health Related Quality of Life*) kienet evalwata bl-użu tal-Kwestjonarju dwar il-Kwalità tal-Ħajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u l-Kura tal-Kanċer (EORTC QLQ-C30) (strument ġeneriku) u l-modulu dwar it-tumuri newroendokrinali tiegħu (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Ir-riżultati jindikaw titjib ġenerali u globali fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa sa Ġimgħa 84, għal pazjenti fuq trattament b'Lutathera meta mqabbla ma' pazjenti fil-fergħa b'Octreotide LAR.

L-istudju tal-fażi I/II Erasmus kien studju bi prova miftuħa b'parti waħda monoċentrika li evalwa l-effikaċja tal-Lutathera (7,400 MBq mogħtija għal 4 darbiet kull 8 ġimgħat) mogħti flimkien ma' soluzzjoni tal-aċidi amminiċi f'pazjenti b'tumuri pożittivi għar-riċetturi ta' somatostatins. L-età medja tal-pazjenti rreġistrati fl-istudju kienet ta' 58.4 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Olandiżi (811) bil-bqija (403) li kienu residenti ta' diversi pajjiżi Ewropej u mhux Ewropej. L-analiżi ewlenija twettqet fuq 811-il pazjent Olandiż b'tipi differenti ta' tumuri pożittivi għar-riċetturi tas-somatostatins. L-ORR (inkluż rispons sħiħ (CR, complete response) u rispons parzjali (PR, partial response) skont il-kriterji ta' RECIST) u kemm dam ir-rispons (DoR, duration of response) għall-popolazzjoni Olandiża FAS b'NETs gastroentropankreatiċi (GEP, gastroenteropancreatic) u tal-bronki (360 pazjent) kif ukoll għal kull tip ta' tumur huma ppreżentati f'Tabella 10.

Tabella 10. L-ahjar rispons, l-ORR u d-DoR osservati fl-istudju tal-fazi I/II Erasmus f'pazjenti Olandizi b' NETS GEP u tal-bronki – (FAS, N=360)

Tip ta' tumur	N	CR		PR		SD		ORR		DoR (xhur)		
		n	%	n	%	N	%	n	%	CI ta' 95%	Medjan	CI ta' 95%
Kollha*	360	11	3%	151	42%	183	51%	162	45%	40% 50%	16.3	12.2 17.8
Tal-bronki	19	0	0%	7	37%	11	58%	7	37%	16% 62%	23.9	1.7 30.0
Pankreatiku	133	7	5%	74	56%	47	35%	81	61%	52% 69%	16.3	12.1 21.8
Fil-parti anterjuri tal-imsaren***	12	1	8%	6	50%	4	33%	7	58%	28% 85%	22.3	0.0 38.0
Fil-parti tan-nofs tal-imsaren	183	3	2%	58	32%	115	63%	61	33%	27% 41%	15.3	10.5 17.7
Fil-parti posterjuri tal-imsaren	13	0	0%	6	46%	6	46%	6	46%	19% 75%	17.8	6.2 29.9

CR = Rispons shih; PR = Rispons parzjali; SD = Marda stabbli; ORR = Rispons oggettiv (CR+PR); DoR = Durata tar-rispons
 * Jinkludi fil-Parti anterjuri tal-intestini, fil-Parti tan-nofs tal-intestini u fil-Parti posterjuri tal-Intestini; **NETs fil-parti anterjuri tal-intestini minbarra tal-bronki u pankreatiċi

Il-PFS u l-OS medjani globali għall-popolazzjoni Olandiża FAS b'NETS tal-GEP u tal-bronki (360 pazjent) kif ukoll għal kull tip ta' tumur huma pprezentati f'Tabella 11.

Tabella 11. PFS u OS osservati fl-istudju tal-fazi I/II Erasmus f'pazjenti Olandizi b'NETS tal-GEP u tal-bronki – (FAS, N=360)

	N	PFS Žmien (xhur)			OS Žmien (xhur)		
		Medjan	CI ta' 95%		Medjan	CI ta' 95%	
Kollha*	360	28.5	24.8	31.4	61.2	54.8	67.4
Tal-bronki	19	18.4	10.4	25.5	50.6	31.3	85.4
Pankreatiku	133	30.3	24.3	36.3	66.4	57.2	80.9
Fil-parti anterjuri tal-imsaren***	12	43.9	10.9			21.3	
Fil-parti tan-nofs tal-imsaren	183	28.5	23.9	33.3	54.9	47.5	63.2
Fil-parti posterjuri tal-imsaren	13	29.4	18.9	35.0			

PFS = Sopravivenza mingħajr progressjoni; OS = Sopravivenza globali
 * Jinkludi fil-Parti anterjuri tal-imsaren, fil-Parti tan-nofs tal-imsaren u fil-Parti posterjuri tal-imsaren; **NETs fil-parti anterjuri tal-imsaren minbarra tal-bronki u pankreatiċi

Fl-istudju tal-fazi I/II Erasmus 188 pazjent (52%) irċevew u 172 (48%) ma rċevewx octreotide LAR fl-istess hin waqt il-kura bil-Lutathera. L-ebda differenza statistikament sinifikanti fil-PFS ma kienet osservata bejn is-sottogrupp tal-pazjenti li ma rċevewx octreotide LAR (25.4 xhur [95% CI 22.8-30.6]) kontra s-sottogrupp li rċieva kura fl-istess hin b'octreotide LAR (30.9 xhur [95% CI 25.6-34.8]) (p= 0.747).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bil-Lutathera f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' GEP-NETs (minbarra newroblastoma, newroganglioblastoma, feokromocitoma). Ara sezzjoni 4.2.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-prodott mediċinali jinghata ġol-vini u huwa bijodisponibbli immedjatament u kompletament.

Assorbiment mill-organi

4 sigħat wara l-assorbiment, ix-xejra tad-distribuzzjoni ta' lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide turi assorbiment rapidu fil-kliewi, fil-leżjonijiet tat-tumur, fil-fwied u fil-milsa, u f'ċertu pazjent fil-glandola pitwitarja u fit-tirojdi. L-ġhoti fl-istess hin ta' soluzzjoni ta' aċidi amminiċi tnaqqas l-assorbiment mill-kliewi, li jtejjeb l-eliminazzjoni tar-radjuattività (ara sezzjoni 4.4). Studji dwar il-bijodistribuzzjoni juru li lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide jitneħħa b'mod rapidu mid-demem. Analizi mwettqa bil-plażma tal-bniedem sabiex jiġi determinat il-livell ta' rbit mal-proteini tal-plażma tal-kompost mhux radjuattiv (lutetium (^{175}Lu) oxodotretotide) wriet li madwar 50% tal-kompost huwa marbut mal-proteini plazmatiċi. Transchelation ta' lutetium minn lutetium (^{175}Lu) oxodotretotide fil-proteini tas-serum ma kinitx osservata.

Bijotrasformazzjoni

Hemm evidenza, mill-analizi tal-kampjuni tal-awrina ta' 20 pazjent inklużi fis-sottostudju tal-fażi III NETTER-1 dożimetricu, farmakokinetiku u bl-ECG, li lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide ma jiġix metabolizzat sew u jiġi eliminat l-aktar bħala kompost intatt mill-mogħdija tal-kliewi. L-analizi bil-kromatografija likwida ta' prestazzjoni għolja (HPLC) mwettqa fuq kampjuni tal-awrina miġbura sa 48 siegħa wara l-infużjoni wrew purità radjukimika ta' lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide viċin 100% fil-maġġoranza tal-kampjuni analizzati (bil-valur ta' purità radjukimika l-aktar baxx li kien ikbar minn 92%), li jindika li l-kompost huwa eliminat fl-awrina l-aktar bħala kompost intatt. Din l-evidenza tikkonferma dak osservat preċedentement fl-istudju tal-fażi I/II Erasmus, li fih l-analizi bl-HPLC ta' kampjun tal-awrina miġbur siegħa wara l-ġhoti ta' lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide minn pazjent wieħed li rċieva 1.85 MBq of lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide indika li l-porzjon ewlieni (91%) ġie eliminat f'forma mhux mibdula. Dawn is-sejbiet huma appoġġjati minn dejta dwar il-metaboliżmu *in vitro* fl-epatoċiti umani, li fihom ma kienet osservata l-ebda degradazzjoni metabolika ta' lutetium (^{175}Lu) oxodotretotide.

Eliminazzjoni

Fuq il-bażi tad-dejta miġbur matul l-istudju tal-fażi I/II Erasmus u l-istudju tal-fażi III NETTER-1, lutetium (^{177}Lu) oxodotretotide huwa eliminat primarjament permezz tal-eliminazzjoni mill-kliewi: madwar 60% tal-prodott mediċinali huwa eliminat fl-awrina fi żmien 24 siegħa, u madwar 65% fi żmien 48 siegħa wara l-ġhoti.

L-Anzjani:

Il-profil farmakokinetiku fil-pazjenti anzjani (≥ 75 sena) ma ġiex stabbilit. Ma hemm ebda *data* disponibbli.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji tossikoloġiċi bil-firien urew li injezzjoni ġol-vina waħda ta' sa 4,550 MBq/kg kienet ittollerata sew u li ma kien hemm l-ebda mewta. Meta l-kompost kiesaħ (lutetium (^{175}Lu) oxodotretotide mhux radjuattiv) kien ittestjat bħala injezzjoni ġol-vini waħda fil-firien u l-klieb b'dożi ta' sa 20,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (firien) u 3,200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (klieb), il-kompost kien ittollerat sew fiż-żewġ speċijiet u ma kien hemm l-ebda mewta. Kienet osservata tossiċità bl-ġhoti ripetut għal erba' darbiet, darba kull ġimagħtejn, ta' 1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tal-kompost kiesaħ fil-firien u 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fil-klieb. Dan il-prodott mediċinali mhux mahsub għal ġhoti regolari jew kontinwu.

Ma twettqux studji dwar il-mutaġenicità u studji fit-tul dwar il-karċinoġenicità.

Taghrif mhux kliniku fuq il-kompost kiesaħ (lutetium (^{175}Lu) oxodotretotide mhux radjuattiv) ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bniedem.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid
Sodium acetate
Gentisic acid
Ascorbic acid
Pentetic acid
Sodium chloride
Sodium hydroxide
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief dawk imsemmija f' sezzjoni 4.2.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

72 siegħa mid-data u l-hin tal-kalibrazzjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen f' temperatura taħt 25°C.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mir-radjazzjoni jonizzanti (protezzjoni kontra ċ-ċomb).

Il-hżin tar-radjufarmaceutiċi għandu jsir skont ir-regolamenti nazzjonali dwar materjali radjuattivi.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħgieg tat-Tip I trasparenti u mingħajr kulur, magħluq b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl u sigill tal-aluminju.

Kull kunjett fih volum li jvarja minn 20.5 sa 25.0 mL ta' soluzzjoni li tikkorrispondi għall-attività ta' 7,400 MBq fid-data u l-hin tal-infuzjoni.

Il-kunjett huwa magħluq f' kontenitur taċ-ċomb għall-protezzjoni.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Għal użu ta' darba biss.

Twissija ġenerali

Ir-radjukimiċi għandhom jiġu riċevuti, użati u mogħtija biss minn persuni awtorizzati f' ambjenti kliniċi dezinjati. Ir-riċeviment, il-hażna, l-użu, it-trasferiment u r-rimi tagħhom huma soġġetti għar-regolamenti u/jew liċenzji xierqa mingħand l-organizzazzjoni uffiċjali kompetenti.

Ir-radjufarmaceutiċi għandhom jiġu ppreparati b'mod li jissodisfa kemm ir-rekwiziti tas-sigurtà kontra r-radjazzjoni kif ukoll tal-kwalità farmaceutika. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet asettiċi adegwati.

Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-ghoti, ara sezzjoni 12.

Jekk fi kwalunkwe hin matul il-preparazzjoni ta' dan il-prodott mediċinali, l-integrità ta' dan il-kontenitur u tal-kunjett tiġi compromessa dan ma għandux jiġi użat.

Il-proċeduri tal-ghoti għandhom jitwettqu b'mod li jnaqqsu r-riskju ta' kontaminazzjoni tal-prodott mediċinali u r-radjazzjoni tal-operaturi. Protezzjoni adegwata hija obbligatorja.

Huwa mehtieg li jintlibsu ingwanti impermeabbli għall-ilma u tekniki asettiċi xierqa waqt l-immaniġġjar tal-prodott mediċinali.

L-ghoti ta' radjufarmaċewtiċi johlq riskji għal persuni oħra minn radjazzjoni esterna jew tniġġis minn tixrid tal-awrina, rimettar, eċċ. Għalhekk għandhom jittiehdu l-prekawzjonijiet għall-protezzjoni mir-radjazzjoni skont ir-regolamenti nazzjonali.

Ir-rati tad-doża tal-wiċċ u d-doża akkumulata jiddependu fuq diversi fatturi. Kejl fuq il-post u matul ix-xogħol huwa kritiku u għandu jitwettaq għal determinazzjoni iktar preċiża u istruttiva tad-doża globali ta' radjazzjoni għall-persunal. Il-persunal tal-kura tas-saħħa huma avżat jillimita l-hin ta' kuntatt mill-qrib mal-pazjenti injettati bil-Lutathera. L-użu ta' sistemi ta' moniters televiżivi għall-monitoraġġ tal-pazjenti huwa rakkomandat. Minhabba n-nofs-hajja twila ta' ¹⁷⁷Lu huwa rakkomandat b'mod speċjali li tiġi evitata l-kontaminazzjoni interna. Huwa neċessarju li jintużaw ingwanti protettivi (tal-latex/nitrile) ta' kwalità għolja biex jiġi evitat kuntatt dirett mar-radjufarmaċewtiku (kunnett/siringa). Sabiex tnaqqas l-esponiment għar-radjazzjoni, dejjem uża l-prinċipji tal-hin, distanza u protezzjoni (billi tnaqqas il-manipulazzjoni tal-kunnett u tuża l-materjal diġà pprovdut mill-manifattur).

Din il-preparazzjoni probabbilment tirriżulta f'doża ta' radjazzjoni relattivament għolja għall-maġġoranza tal-pazjenti. L-ghoti ta' 7,400 MBq jista' jirriżulta f'periklu ambjentali sinifikanti. Dan jista' jkun ta' thassib għall-familja immedjata ta' dawk l-individwi li qed jingħataw kura jew il-pubbliku ġenerali skont il-livell tal-attività mogħtija, għaldaqstant ir-regoli dwar ir-radjuprotezzjoni għandhom jiġu segwiti (sezżjoni 4.4). Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet adegwati skont ir-regolamenti nazzjonali għall-attività eliminata mill-pazjenti sabiex tiġi evitata kwalunkwe kontaminazzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1226/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 settembru 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

11. DOŽIMETRIJA

Il-konkluzjonijiet li ġejjin dwar il-kura bil-Lutathera kienu determinati minn evalwazzjonijiet dozimetriċi tar-radjazzjoni mwettqa fi studji kliniċi:

- L-organu kritiku huwa l-mudullun, madankollu, bid-doża kumulattiva rakkomandata tal-Lutathera ta' 29,600 MBq (7,400 MBq mogħtija 4 darbiet), ma kienet osservata l-ebda korrelazzjoni bejn it-tossicità ematoloġika u radjuattività totali mogħtija jew id-doża assorbita mill-mudullun fl-istudju tal-fażi I/II Erasmus jew fl-istudju tal-fażi III NETTER-1,.
- Il-kliewi mhumiex organu kritiku jekk titwettaq infużjoni fl-istess hin ta' soluzzjoni xierqa tal-aċidi amminiċi.

B' mod globali, ir-rizultati tal-analiżi dozimetriċi mwettqa fis-sottostudju dozimetriku tal-fażi III NETTER-1 u fl-istudju tal-fażi I/II Erasmus jaqblu u jindikaw li l-kors tad-doża tal-Lutathera (7,400 MBq mogħtija 4 darbiet) huwa sikur.

Tabella 12. Stimu tad-doži assorbiti għal lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide mill-istudju tal-fażi III NETTER-1 (eżitu Olinda)

Organu	Doża assorbita mill-organu (mGy/MBq) (n = 20)	
	Medja	SD
Adrenali	0.04	0.02
Mohh	0.03	0.02
Sider	0.03	0.01
Ħajt tal-marrara	0.04	0.02
Ħajt tal-Parti t' Isfel tal-Musrana l-Kbira	0.03	0.02
Musrana ż-Żghira	0.03	0.02
Ħajt tal-Istonku	0.03	0.02
Ħajt tal-Parti ta' Fuq tal-Musrana l-Kbira	0.03	0.02
Ħajt tal-Qalb	0.03	0.02
Kliewi	0.65	0.29
Fwied	0.49	0.62
Pulmun	0.03	0.01
Muskolu	0.03	0.02
Ovarji**	0.03	0.01
Frixa	0.04	0.02
Mudullun aħmar	0.03	0.03
Ċellpuli osteoġeniċi	0.15	0.27
Ġilda	0.03	0.01
Milsa	0.85	0.80
Testikoli*	0.03	0.02
Timu	0.03	0.02
Tirojdi	0.03	0.02
Ħajt tal-Bużżeġa tal-Awrina	0.45	0.18
Utru**	0.03	0.01
Il-Ġisem Kollu	0.05	0.03

*n=11 (pazjenti rġiel biss)

**n=9 (pazjenti nisa biss)

Id-doża tar-radjazzjoni għal organi speċifiċi, li jistgħu ma jkunux l-organu fil-mira tat-terapija, tista' tiġi influwenzata b'mod sinifikanti minn bidliet patofizjoloġiċi indotti mill-proċess tal-marda. Dan għandu jiġi kkunsidrat meta tintuza l-informazzjoni li ġejja.

12. ISTRUZZJONIJIET GĦALL-PREPARAZZJONI TA' PRODOTTI RADJUFARMAĊEWTIĊI

Kontrolli tal-kwalità

Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata b'mod viżwali għal hsara u kontaminazzjoni qabel l-użu, u għandhom jintużaw biss soluzzjonijiet ċari hielsa minn partiċelli viżibbli. L-ispezzjoni viżwali tas-soluzzjoni għandha titwettaq taht skrin protett għal skopijiet ta' radjuprotezzjoni. Il-kunjett m'għandux jinfetah.

Jekk fi kwalunkwe hin matul il-preparazzjoni ta' dan il-prodott mediċinali, l-integrità ta' dan il-kunjett tiġi kompromessa, dan ma għandux jiġi użat.

L-ammont ta' radjuattività fil-kunjett għandu jitkejjel qabel l-infużjoni bl-użu ta' sistema ta' kalibrizzjoni tar-radjuattività xierqa sabiex jiġi konfermat li l-ammont attwali ta' radjuattività li jrid jingħata huwa ugħali għall-ammont ippjanat fil-hin tal-infużjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali (ara sezzjoni 6.6).

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Lutathera f'kull Stat Membru, id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-kummerċjalizzazzjoni (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-midja tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet tad-distribuzzjoni, u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex iżid is-sensibilizzazzjoni tal-pazjenti dwar ir-riskju tar-radjotossicità mill-esponiment okkupazzjonali u esponiment mhux intenzjonat għat-terapija tar-radjunuklidi tar-riċetturi tal-peptidi, u biex jipprovidi informazzjoni dwar il-prekawzjonijiet neċessarji li għandhom jittiehdu biex jiġi limitat esponiment mhux neċessarju għalihom infushom u n-nies ta' madwarhom.

Il-MAH għandu jiżgura li kull Stat Membru fejn Lutathera jiġi kummerċjalizzat, il-pazjenti/dawk kollha li jagħtu l-kura li huma mistennija li jinghataw il-Lutathera jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-materjal edukattiv tal-pazjenti li fih:

- Il-fuljett ta' tagħrif
- Gwida għall-pazjenti

Il-gwida għall-pazjenti jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Introduzzjoni fil-qosor dwar il-kura u l-proċedura dwar il-metodu kif jinghata
- Informazzjoni dwar il-prekawzjonijiet li l-pazjent għandu jiehu, matul u wara l-proċedura ta' kif jinghata, fl-isptar u fid-dar, biex jiġi limitat esponiment mhux neċessarju għar-radjazzjonijiet għalihom u għat-tim u n-nies ta' madwarhom.
- Informazzjoni li PRRT tista' tikkawża effetti sekondarji serji matul jew wara l-ura u li kwalunkwe effett sekondarju għandu jiġi rrapportat lit-tabib.

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KONTENITUR PROTETTIV TAČ-ČOMB

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIČINALI

Lutathera 370 MBq/mL soluzzjoni għall-infużjoni
Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

mL wiehed fih 370 MBq ta' lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide fil-hin tal-kalibrazzjoni.
Attività volumetrika fil-hin tal-kalibrazzjoni: 370 MBq/mL - {JJ/XX/SSSS hh:mm UTC}

3. LISTA TA' EČČIPJENTI

Acetic acid, sodium acetate, gentisic acid, ascorbic acid, pentetic acid, sodium chloride 9 mg/mL injezzjoni, sodium hydroxide, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett Nru.: {X}
Volum: {Y} mL
Attività fil-hin tal-infużjoni: {Z} MBq - {JJ/XX/SSSS hh:mm UTC}

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Kunjett ta' doża wahda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEČJALI LI L-PRODOTT MEDIČINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEČJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA



8. DATA TA' SKADENZA

JIS: {JJ XX SSSS hh:mm UTC}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 25°C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mir-radjazzjoni jonizzanti (protezzjoni kontra è-comb).

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Advanced Accelerator Applications
20 rue Diesel
01630 Saint Genis Pouilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1226/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU –BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Lutathera 370 MBq/mL soluzzjoni għall-infużjoni
Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide
Użu għal ġol-vini.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Kunjett ta' doża waħda.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS: {JJ XX SSSS hh:mm UTC}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Kunjett Nru.: {X}
Volum: {Y} mL
Attività volumetrika fil-hin tal-kalibrazzjoni: 370 MBq/mL - {JJ/XX/SSSS hh:mm UTC}
Attività fil-hin tal-infużjoni: {Z} MBq - {JJ/XX/SSSS hh:mm UTC}

6. OHRAJN



Manifattur

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

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

L-Italja

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

L-Italja

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Lutathera 370 MBq/mL soluzzjoni għall-infużjoni Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek li se jissorvelja l-proċedura.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Lutathera u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel jintuża Lutathera
3. Kif għandek tuża Lutathera
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Lutathera
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lutathera u għalxiex jintuża

Lutathera hija mediċina radjofarmaċewtika użata għall-kura ta' ċerti tumuri (tumuri newroendokrinali gastroenteropankreatiċi), li ma jistgħux jitnehhew kompletament minn ġismek bil-kirurgija, li nfirxu f'ġismek (metastatiċi) u ma jwiġbux għall-kura attwali tiegħek. It-tumur irid ikollu riċetturi tas-somatostatins fuq il-wiċċ taċ-ċelluli tiegħu sabiex il-mediċina tkun effettiva. Lutathera jorbot ma' dawn ir-riċetturi u jemetti r-radjuattività direttament fiċ-ċelluli tat-tumur, u jikkawża l-mewt tagħhom.

Lutathera ma jinvolvi l-esponiment għal ammonti ta' radjuattività. It-tabib u t-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek ikkunsidraw li l-benefiċċju kliniku li tista' tikseb mill-proċedura bir-radjofarmaċewtika huwa ikbar mir-riskju minhabba r-radjazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel jintuża Lutathera

Tużax Lutathera

- jekk inti allergiku għal lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotretotide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila
- jekk il-kliewi tiegħek huma indeboliti sew

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Lutathera għaliex dan jista' jikkawża:

- kanċer sekondarju tad-demem (sindrome mijelodisplastika jew lewkimja akuta) li rarament jista' jfegġ diversi snin wara li tkun lestejt il-kura b'Lutathera.

Ogħod attent hafna b'Lutathera

- jekk il-kliewi jew l-apparat tal-awrina tiegħek mhumiex żviluppati kif suppost
- jekk qed issofri minn inkontinenza tal-awrina

- jekk għandek marda tal-kliewi kronika minn hafifa għal moderata
- jekk qatt ingħatajt kura kontra l-kanċer (kimoterapija)
- jekk għandek l-ghadd taċ-ċelloli tad-demem kemmxejn modifikat
- jekk għandek metastasi tal-ghadam
- jekk qatt ingħatajt kwalunkwe terapija bir-radjonuklidi
- jekk kellek tip iehor ta' kanċer f'dawn l-aħħar 5 snin

It-trattament b'Lutathera (lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide) jista' jikkawża sindrome ta' dizintegrazzjoni ta' tumur (*tumour lysis syndrome*), minhabba d-dizintegrazzjoni mgħagġla taċ-ċelluli tat-tumur. Dan jista' jikkawżariżultati tat-testijiet tad-demem mhux normali, taħbit tal-qalb irregolari, falliment tal-kliewi jew aċċessjonijiet fi żmien ġimgħa mit trattament. It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demem biex jissorveljak għal din is-sindrome. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek bugħawwieġ fil-muskoli, dgħjufija fil-muskoli, konfużjoni jew qtugħ ta' nifs.

Sakemm it-tabib tiegħek ma qiesx li l-benefiċċju kliniku tal-kura huwa ikbar mir-riskji possibbli, inti mhux se tingħata din il-mediċina:

- jekk ingħatajt terapija bir-radjazzjoni esterna preċedenti fuq iżjed minn 25% tal-mudullun tiegħek
- jekk qalbek hija indebolita sew
- jekk għandek l-ghadd taċ-ċelloli tad-demem affettwat sew
- jekk il-fwied tiegħek huwa indebolit sew
- jekk jidher li t-tumur tiegħek ma għandux biżżejjed riċetturi tas-somatostatins

Tfal u adolexxenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' din il-mediċina għadhom ma ġewx determinati s'issa fit-tfal u l-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena. Kellem lit-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek jekk għandek inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Lutathera

Għid lit-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra inkluzi analogi tas-somatostatins, glukokortikojdi (imsejha wkoll kortikosteroidi), peress illi dawn jistgħu jinterferixxu mal-kura tiegħek. Jekk inti qed tiehu analogi tas-somatostatins inti tista' tiġi mitlub twaqqaf u/jew tadatta l-kura tiegħek għal perjodu ta' żmien qasir.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Lutathera huwa kontroindikat f'nisa tqal. It-treddiġ għandu jiġi evitat matul il-kura b'dan il-prodott mediċinali. Jekk hija neċessarja l-kura bil-Lutathera matul it-treddiġ, it-tarbija trid tiġi miftuma.

Inti għandek tgħid lit-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek qabel tiehu Lutathera jekk taħseb li tista' tkun tqila jew jekk qbiżt xi mestrwazzjoni jew jekk qed tredda'.

Jekk ikollok dubju, huwa importanti li tikkonsulta lit-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek li se jissorvelja l-proċedura.

Matul il-kura bil-Lutathera u għal mhux inqas mis-6 xhur ta' wara, wara li tintemm il-kura, għandhom jittiehdu mizuri xierqa biex tiġi evitata t-tqala; dan japplika għall-pazjenti taz-żewġ sessi.

Fertilità

Ir-radjazzjonijiet jonizzanti tal-mediċina jistgħu jnaqqsu l-fertilità tiegħek. Konsultazzjoni ġenetika hija rakkomandata jekk il-pazjent jixtieq li jkollu t-tfal wara l-kura. Il-krijopreservazzjoni tal-isperma jew tal-bajd tista' tiġi offruta lilek qabel il-kura.

Sewqan u thaddim ta' magni

Huwa kkunsidrat improbabbli li Lutathera jaffettwa l-kapaçità tiegħek li ssuq jew thaddem magni; madankollu, il-kondizzjoni ġenerali tiegħek u r-reazzjonijiet avversi possibbli għall-kura għandhom jiġu kkunsidrati sabiex jiġi evalwat jekk tistax issuq jew thaddem magni.

Lutathera fih sodium

Din il-mediçina fiha 0.14 mmol (3.2 mg) ta' sodium kull mL. Dan għandu jingħata kunsiderazzjoni f'pazjenti li għandhom dieta bis-sodium kontrollat.

3. Kif għandek tuża Lutathera

Hemm liġijiet stretti dwar l-użu, l-immaniġġjar u r-rimi ta' prodotti radjofarmaçewtiçi. Lutathera jista' jintuża biss f'żoni speçjali kontrollati. Din il-mediçina tista' tiġi mmaniġġjata u tingħata lilek biss minn persuni li huma mharrġa u kwalifikati biex jużawha b'mod sigur. Dawn il-persuni ser joqgħodu attenti hafna għall-użu sigur ta' din il-mediçina u ser iżommuk informat dwar l-azzjonijiet tagħhom.

Id-doża rakkomandata hija ta' 7,400 MBq (megabecquerel, l-unità uzata biex tiġi espressa r-radjuattività) f'infużjoni waħda, li tingħata 4 darbiet darba kull 8 ġimgħat.

L-ghoti tal-Lutathera u twettiq tal-proçedura

Lutathera jingħata direttament ġol-vini.

Minhabba r-radjazzjoni emessa minn din il-mediçina, matul il-proçedura tal-ghoti, inti għandek tiġi iżolat minn pazjenti oħra li mhux qed jirçievu l-istess kura. It-tabib se jgħidlek meta inti tista' titlaq miż-żona kontrollata jew l-isptar.

Minbarra li se tingħata Lutathera, se tingħata wkoll infużjoni ta' acidi amminiçi sabiex tipproteġi l-kliewi tiegħek. Din tista' jikkawża nawsja u rimettar; inti se tirçievi wkoll injezzjoni qabel tibda l-kura biex tnaqqas dawn is-sintomi.

Kemm iddum il-proçedura

It-tabib tal-mediçina nukleari tiegħek se jgħidlek kemm normalment iddum il-proçedura.

L-infużjoni tal-mediçina tiehu 20 sa 30 minuta; iżda l-proçedura shiħa tal-ghoti tiehu madwar 5 sigħat.

Monitoraġġ tal-kura

Il-kura b'Lutathera jista' jkollha impatt fuq iĉ-çelloli tad-demmm, il-fwied u l-kliewi (ara sezzjoni 4). Bħala konsegwenza, it-tabib tiegħek se jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demmm sabiex jara jekk intix eligibbli għal din il-kura u biex jiskopri kull effett sekondarju possibbli kmieni kemm jista' jkun. Fuq il-baži tar-riżultati, it-tabib tiegħek jista' jiddeçiedi li jdewwem jew iwaqqaf il-kura tiegħek b'din il-mediçina jekk dan huwa meħtieġ.

Wara li tingħata Lutathera

Inti se tiġi mitlub tixrob ammont biżżejjed ta' ilma (tazza kull siegħa) sabiex tkun tista' tghaddi l-awrina kull siegħa fil-jum tal-infużjoni u l-ghada, u pprova pporga kuljum, sabiex telimina l-mediçina minn ġismek.

Minhabba li din il-mediçina hija radjuattiva, trid issegwi l-istruzzjonijiet deskritti hawn taħt sabiex tnaqqas l-esponiment ta' persuni oħra għar-radjazzjoni.

Meta tqis l-għarfien attwali u l-esperjenza f'dan il-qasam u l-proprjetajiet fiżiçi u farmaçewtiçi ta' din il-mediçina, huwa stmat li r-riskji għas-saħħa tal-membri tal-familja tiegħek u l-pubbliku ġenerali huma baxxi. Madankollu, inti trid tosserva r-regoli li ġejjin sabiex iżzid is-sigurtà ta' persuni oħra. Dawn ir-regoli huma r-riżultat ta' diversi snin ta' esperjenza fl-użu tar-radjuattività fil-mediçina, u dawn jinkludu rakkomandazzjonijiet mahruġa minn organizzazzjonijiet internazzjonali.

Regola generali

Inti trid tevita kuntatt mill-qrib mal-persuni li jgħixu miegħek, u trid tipprowa żżomm distanza ta' mill-inqas metru għal 7 ijiem wara li tinghata Lutathera.

L-użu ta' tojlits

It-tojlits iridu jintużaw f'pożizzjoni bilqieghda, anke mill-irġiel. Huwa assolutament neċessarju li tuża t-toilet paper kull darba. Huwa importanti li taħsel idejk sabiex tevita li tikkontamina l-pumi tal-bibien. Huwa rakkomandat hafna li tipporga kuljum u li tuża lassativ jekk dan huwa meħtieġ. Barra dan, ixrob frekwentement u pprova għaddi l-awrina kull siegħa fil-jum li tinghata l-kura u l-għada. Segwi l-parir tat-tabib tiegħek dwar l-ammont ta' fluwidi li għandek tixrob.

Kuntatt ma' tfal u nisa tqal

Huwa rakkomandat bil-qawwa li tillimita l-kuntatt ma' tfal u nisa tqal għal 7 ijiem wara li tinghata l-kura.

Konjuġi u membri tal-familja

Matul is-7 ijiem wara li tinghata Lutathera:

- Orqod f'sodod separati f'distanza ta' mill-inqas metru. Jekk is-sieħba tiegħek hija tqila, estendi dan iż-żmien għal 15-il ġurnata.

Treddigh

It-treddigh irid jitwaqqaf. Jekk il-kura b'Lutathera matul it-treddigh hija meħtieġa, it-tarbija għandha tiġi miftuma.

Tqala

Ir-radjazzjoni jonizzanti hija perikoluża għall-fetu, għalhekk it-tqala hija kontraindikata. Nisa u rġiel li jistgħu jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li jipprokrewaw billi jużaw metodi kontraċettivi effettivi matul il-kura u għal 6 xhur wara.

Persuni li jeħtieġu assistenza zejda

Persuni li huma kkonfinati għas-sodda jew li għandhom il-mobbiltà mnaqsa għandhom jinghataw preferibbilment assistenza minn persuna li tiehu hsieb pazjenti. Huwa rakkomandat li meta tagħti l-assistenza fil-kamra tal-banju, il-persuna li tiehu hsieb il-pazjent tilbes ingwanti li jintremew wara l-użu għal 7 ijiem wara li tinghata l-mediċina. Fil-każ li jintuża tagħmir mediku speċjalizzat bħal kateters, boroż tal-kolostomija, patelli, żnienen tal-ilma, jew kull haġa li tista' tiġi kontaminata mill-fluwidi ta' ġismek dawn għandhom jiġu żvojtati minnufih fit-tojlit u mbagħad imnaddfin. Jekk xi haġd jgħinek biex tnaddaf rimettar, demm, awrina, jew feċi dawn għandhom jilbsu ingwanti tal-plastik; l-ingwanti imbagħad għandhom jintremew f'borża taż-żibel tal-plastik speċifika (skont ir-rakkomandazzjoni fis-sezzjoni "Rakkomandazzjonijiet dwar l-iskart" hawn taħt).

Platti u aċċessorji tal-kamra tal-banju

Hu prekawzjonijiet speċjali matul is-7 ijiem wara l-kura:

- Ifflaxxja l-wipes u/jew it-toilet paper kollha fit-tojlit immedjatement wara l-użu,
- Dejjem aħsel idejk sew wara li tuża t-tojlit,
- Hu doċċa darba kuljum,
- Ifflaxxja fit-tojlit it-tissues kollha jew kwalunkwe oġġetti oħra li fihom xi haġa minn ġismek, bħal demm, awrina jew feċi. L-oġġetti li ma jistgħux jiġu fflaxxjati fit-tojlit, bħal sanitary towels u faxex, għandhom jitpoġġew f'boroż taż-żibel tal-plastik speċifiki (skont ir-rakkomandazzjoni fis-sezzjoni "Rakkomandazzjonijiet dwar l-iskart" hawn taħt).
- Aħsel il-hwejjeġ ta' taħt, piġjami, lożor u l-hwejjeġ kollha tiegħek li fihom għaraq, demm jew awrina separatament mill-affarijiet tal-membri l-oħra f'darek, billi tuża ċiklu tal-ħasil normali. M'għandekx għalxiex tuża bliċ jew li tlahlah iżzejjed.

Rakkomandazzjonijiet dwar l-iskart

Żomm il-boroż taż-żibel tal-plastik speċifiki separati minn skart ieħor; żomm il-boroż il bogħod minn tfal u animali.

Membru tal-persunal tal-isptar se jgħidlek kif u meta tarmi dawn il-boroż taż-żibel. Tista' tigi mitlub iġġib il-borża lura fil-facilità tal-kura tiegħek, jew, wara 70 ġurnata, il-borża tista' tintrema bħala skart domestiku.

Dhul fl-Isptar u Kura ta' Emergenza

Jekk għal kwalunkwe raġuni jkollok bżonn assistenza medika ta' emergenza jew dhul fl-isptar mhux ippjanat matul it-3 xhur wara l-kura tiegħek, inti għandek tinforma l-fornituri mediċi dwar in-natura, id-data u d-doża tal-kura radjuattiva tiegħek. Sabiex tiffacilita dan, gorr dejjem miegħek l- ittra ta' rilaxx mill-isptar.

Vjaġġar

Żomm l-ittra ta' rilaxx mill-isptar tiegħek kull meta tivvjaġġa għal mill-inqas 3 xhur wara l-kura.

It-tabib tal-mediċina nukleari se jinformat jekk tkun tehtieg kwalunkwe prekawzjoni speċjali oħra wara li tingħata din il-mediċina. Ikkuntattja lit-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek jekk ikollok mistoqsijiet.

Jekk tingħata Lutathera aktar milli suppost

Huwa improbabbli li tingħata doża żejda għaliex inti se tingħata doża waħda biss tal-Lutathera li se tkun ikkontrollata bi preċiżjoni mit-tabib tal-mediċina nukleari li jkun qed jissorvelja l-proċedura tal-ġhoti. Madankollu, fil-każ li tingħata doża żejda, inti se tirċievi l-kura xierqa.

Jekk ikollok mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, jekk joghgbok staqsi lit-tabib tal-mediċina nukleari tiegħek li jissorvelja l-proċedura.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji tal-Lutathera huma konnessi l-aktar mar-radjuattività.

L-effetti sekondarji l-aktar komuni osservat f'pazjenti kkurati b'Lutathera huwa l-impatt fuq il-mudullun. Dan jista' jwassal għal tnaqqis ta' diversi tipi ta' ċeulli tad-demem, l-aktar importanti, iċ-ċelluli homor tad-demem (responsabbli għat-trasport tal-ossigenu mill-pulmun lejn l-organi differenti), il-pjastrini (ċellula speċjali li tgħin id-demem jagħqad), u ċelluli oħra tad-demem bħaċ-ċelluli bojod tad-demem (li jgħinuk tiġġieled l-infezzjonijiet). Dan isehh f'hafna pazjenti u hafna drabi huwa temporanju. Madankollu, f'każijiet rari t-tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demem jista' jkun fit-tul u/jew permanenti.

Bħala konsegwenza, tnaqqis fid-diversi tipi ta' ċelluli tad-demem jista' jpoġġik f'riskju ta' fsada, għeja, qtugħ ta' nifs, u infezzjoni. Jekk jiġrilek hekk, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jdewwem jew iwaqqaf l-ġhoti tal-kura.

Effetti sekondarji oħra jinkludu: nawsja u rimettar (normalment wara l-ewwel 24 siegħa) u tnaqqis fl-aptit.

Effetti sekondarji tar-radjazzjoni li jistgħu jdumu ma jidhru (> l-ewwel 24 siegħa) jinkludu għeja.

Barra dan, minhabba l-mewta u l-ifframmentar taċ-ċelluli malinni minhabba t-terapija, jista' jkollok rilaxx eċċessiv ta' ormoni minn dawn iċ-ċelluli li jzid jew jiskatta sintomi relatati mat-tumur newroendokrinali bħal dijarea, hmura fil-wiċċ, fwawar tas-šana, disturb li jeffettwa r-rata tat-tahbit tal-qalb, qtugħ ta' nifs, eċċ. Jekk ikollok sintomi bħal dawn: informa lit-tabib tiegħek immedjatament, li jista' jitolbok tidhol l-isptar għal osservazzjoni u kura jekk dan huwa mehtieg.

Sommarju tal-effetti sekondarji huwa mogħti hawn taht skont kemm huma frekwenti:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iżjed minn 1 kull 10 persuni):

Nawsja, rimettar, għeja, għadd baxx ta' pjastrini (tromboċitopenja), għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem (limfopenja), għadd baxx ta' ċelluli homor tad-demem (anemija), tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demem kollha (panċitopenja).

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 kull 10 persuni)

Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm (lewkopenja jew newtopenja), uġiġh fil-muskoli, telf parzjali tax-xagħar (alopecja), distensjoni tal-addome (thossok minfuħ), dijarea, sturdament, reazzjoni jew nefha fis-sit tal-injezzjoni, problemi biex ittiegħem sew, uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh ta' ras, pressjoni tad-demm għolja jew baxxa, edema periferali, riżultati mhux normali tat-test tad-demm tal-kliewi (żieda fil-kreatinina), uġiġh fl-addome (ġenerali u fil-parti ta' fuq), stitikezza, riżultati mhux normali tat-test tad-demm tal-fwied, hmura fil-wiċċ u fwawar tas-shana, żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm, iħossok hażin, insuffiċjenza tal-kliewi (inkluż korriment akut), deidratazzjoni, hruq fl-istonku (dispepsja), demm fl-awrina, riżultati mhux normali tat-test tal-awrina (preżenza ta' proteini fis-seru), tnaqqis fil-funzjoni tat-tirojdi, qtugħ ta' nifs, infjammazzjoni tal-istonku (gastrite), ammonti għoljin b' mod mhux normali tal-pigment tal-bila (bilirubina) fid-demm (iperbilirubinemija), riżultati mhux normali tat-test tad-demm (ipomanjeżemija u iponatremija), mard jixbah l-influenza, tertir bil-bard, kanċer tal-mudullun (sindrome mijelodisplastika), trasfuzjoni tad-demm.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 kull 100 persuna)

Uġiġh, uġiġh fil-parti t' isfel tal-addome, skumdità fl-addome, uġiġh gastrointestinali, akkumulazzjoni mhux normali ta' fluwidu fl-addome, sadda fl-imsaren (speċjalment tal-ileum), uġiġh orofaringali, infjammazzjoni tal-ħalq u x-xofftejn, nixfa fil-ħalq, disfunzjoni olfattorja, funzjoni mhux normali tal-frixa, infjammazzjoni akuta tal-frixa, infjammazzjoni tal-musrana ż-żgħira, demm fil-feci, feci suwed, ansjetà, tahbit tal-qalb mgħaġġel u irregolari, palpitazzjonijiet, dwejjaq fis-sider, konguntivite, disturbi tal-ġhajnejn, ġilda xotta, tghereq ħafna, ħakk generalizzat, purpura tromboċitopenika, nefha lokali u fil-wiċċ, formikazzjoni jew tmemnim (tingiż, hruġ, tmemnim jew tirziħ), indeboliment tal-funzjoni tal-moħħ minħabba mard tal-fwied, riżultati mhux normali tad-demm (ipernatremija, ipofosfotemija, iperkalċemija, ipokalċemija, ipoalbuminemija, tnaqqis fil-potassju, żieda fl-urea, żieda fl-emoglobini glikosillati, tnaqqis fl-emokrit, preżenza ta' katekolamini, żieda fil-proteini reattivi għal C, żieda fil-phospho kinnase tal-kreatinina, żieda fil-lactate dehydrogenase), livell baxx taz-zokkor fid-demm, gass fl-istonku, riżultati mhux normali tal-awrina (preżenza ta' lewkoċiti), żieda fil-livelli ta' ormoni paratirojdi fid-demm, proliferazzjoni mhux normali akuta jew kronika ta' lewkoċiti, idubu jew jinquerdu ċ-ċelloli (sindrome ta' lisi ta' tumur), deni, raxx, ġilda pallida, bard fl-estremityajiet, disturbi tal-irquad (thossok bi nġhas), allucinazzjonijiet, inkontinenza tal-awrina, jitwessgħu l-vini tad-demm, mejt, thossok ma tiflahx, disturbi relatati mad-dizintegrazzjoni tat-tumur, telf ta' piż, kanċer tal-mudullun (lewkimija mijeloidi akuta), insuffiċjenza tal-mudullun, infjammazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite), mewt, attakk ta' qalb, pulmonite, ammont mhux normali ta' fluwidu li jingabar madwar il-pulmun (effuzjoni plewrali), żieda fil-produzzjoni tal-bżieq, disturbi fil-funzjonijiet tal-kliewi jew prerrenali, spażmi fil-muskoli, kriżi karċinojdi, thossok mhux normali, diżabilità fiżika, diżorjentazzjoni, elettrodardjogramma mhux normali (titwil tal-QT), xokk kardjoġeniku, ipotensjoni ortostatika, flebite, thossok qiesek qed tifga, demm fir-rimettar, fluss mhux normali tal-bilja mill-fwied sad-duodenum (kolestasi), korriment jew kongestjoni tal-fwied, aċidità għolja b' mod mhux normali fid-demm u tessuti oħra tal-ġisem (aċidożi metabolika), ksur tal-klavikula, proċeduri kirurġiċi/medici ġew irrapportati b' mod eċċezzjonali (tneħħija ta' polipi, tqegħid ta' stents, inserzjoni ta' tubu gastro-intestinali), dijaliżi, tneħħija ta' fluwidi mill-kavità tal-addome u tneħħija ta' fluwidi minn axxess).

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tal-medicina nukleari tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lutathera

Mhux se jkollok bżonn taħzen din il-medicina. Din il-medicina tinhażen taħt ir-responsabbiltà tal-ispeċjalista f' bini xieraq. Il-ħżin tar-radjufarmaceutiċi għandu jsir skont ir-regolamenti nazzjonali dwar materjali radjuattivi.

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-ispeċjalista biss.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Lutathera m'għandux jintuża wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS.

Aħżen f' temperatura taħt 25°C.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mir-radjazzjoni.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lutathera

- Is-sustanza attiva hi lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide. mL wieħed ta' soluzzjoni għall-infuzjoni fih 370 MBq ta' lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide fid-data u l-ħin tal-kalibrazzjoni.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: acetic acid, sodium acetate, gentisic acid, ascorbic acid, diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA), sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Lutathera fih sodium").

Kif jidher Lutathera u l-kontenut tal-pakkett

Lutathera huwa soluzzjoni ċara u mingħajr kulur għall-infuzjoni, ipprovduta f' kunjett tal-ħġieġ mingħajr kulur magħluq b'tapp tal-lastku u ssiġġilat b'kapsula tal-aluminju.

Kull kunjett fih volum li jvarja minn 20.5 sa 25.0 mL ta' soluzzjoni li tikkorrispondi għall-attività ta' 7,400 MBq fid-data u l-ħin tal-infuzjoni.

Il-kunjett huwa magħluq ġewwa kontenitur protett biċ-ċomb u ssiġillat bil-plastik.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Advanced Accelerator Applications

20 rue Diesel

01630 Saint Genis Pouilly

Franza

Manifatturi

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Spanja

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Piero Maroncelli 40/42

47014

Meldola (FC)

L-Italja

Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l

Via Ribes 5

10010

Colleretto Giacosa (TO)

L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

L-SmPC komplut tal-Lutathera jiġi provdut bħala dokument separat fil-pakkett tal-prodott, bil-għan li jipprovdi lil professjonisti tal-kura tas-saħħa b'tagħrif xjentifiku addizzjonali u prattiku dwar l-ġoti u l-użu ta' dan ir-radjufarmaceutiku.

Jekk jogħġbok irreferi għal-SmPC.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal lutetium (177Lu) oxodotreotide, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Fuq il-bażi ta' analiżi kumulattiva tal-każijiet kollha ta' Sindrome ta' Dizintegrazzjoni ta' Tumor (*Tumour Lysis Syndrome*), l-MAH identifika każ wiehed li jiddeskrivi pazjent bi storja medika ta' tumor karċinojde tal-musrana ċentrali b' metastasi peritoneali u mesenterika, deidratazzjoni minhabba *sub ileus* u nuqqas ta' ikel meħud mill-ħalq għal xhur. Il-pazjent irċeva Lutathera f' data mhux speċifikata u f' doża mhux magħrufa. Wara 10 ijiem ta' għoti ta' Lutathera, il-pazjent iddaħħal l-isptar bi ħsara akuta fil-kliewi. Il-ħsara akuta fil-kliewi fl-ambjent indikat hawn fuq kienet irrapportata minhabba sindrome ta' dizintegrazzjoni ta' tumor. It-trattament kien jinkludi ħames dożi ta' rasburicase (kif irrapportat) u kien irrapportat bħalarkupru shih. Il-PRAC iqis li għandha tiġi miżjuda twissija ma' sezzjoni 4.4 tas-SmPC dwar Sindrome ta' dizintegrazzjoni ta' tumor b' konformità mal-SmPC ta' mediċini oħra li fihom ¹⁷⁷Lu radioligand. Il-Fuljett ta' Tagħrif għandu jiġi aġġornat kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal lutetium (177Lu) oxodotreotide s-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom lutetium (177Lu) oxodotreotide mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq għandhom ikunu varjati.