

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lutathera 370 MBq/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Fizinės ypatybės

Liutecio-177 pusėjimo trukmė yra 6,647 dienos. Liutecis-177 skyla β^- emisijos būdu į stabilų hafnį-177, ir gausiausio β^- (79,3 %) maksimali energija yra 0,498 MeV. Vidutinė beta energija yra maždaug 0,13 MeV. Spinduliuojama ir maža gama energija, pavyzdžiui, 113 keV (6,2 %) ir 208 keV (11 %).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Svarbios saugumo instrukcijos

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

Paciento identifikavimas

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

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojamą gydymo Lutathera režimą suaugusiesiems sudaro 4 infuzijos po 7 400 MBq. Rekomenduojamas intervalas tarp vaistinio preparato skyrimų yra 8 savaitės (± 1 savaitė).

Informacija apie dozės keitimą siekiant suvaldyti sunkias ar netoleruojamas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, pateikiama atitinkamame poskyryje toliau.

Aminorūgščių tirpalas

Siekiant apsaugoti inkstus, reikia 4 valandas į veną lašinti aminorūgščių tirpalą, kurio sudėtyje yra L-lizino ir L-arginino (tirpalo sudėtį žr. 1 ir 2 lentelėse). Aminorūgščių tirpalo infuziją reikia pradėti likus 30 minučių iki Lutathera infuzijos pradžios. Pageidautina aminorūgščių tirpalą ir Lutathera į veną leisti pro atskirus intraveninius kateterius, įvestus į skirtingas paciento rankas. Tačiau tais atvejais, kai nėra galimybės naudoti dvi intravenines sistemas dėl prastų paciento venų arba dėl gydymo įstaigos ar klinikinio pasirinkimo, aminorūgščių tirpalą ir Lutathera galima leisti per tą pačią intraveninę sistemą naudojant trišakį vožtuvą, atsižvelgiant į infuzijos greitį bei įvertinus intraveninio kateterio laikymą. Aminorūgščių tirpalo dozės nereikia mažinti net ir tais atvejais, kai skiriama mažesnė Lutathera dozė.

Pirmenybę rekomenduojama teikti aminorūgščių tirpalui, kurio sudėtyje yra tik 1 lentelėje nurodyti L-lizino ir L-arginino kiekiai, nes jis pasižymi mažesniu osmoliariškumu ir pakanka sulašinti mažesnę jo kiekį.

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

1 lentelė. Sudėtinio aminorūgščių tirpalo sudėtis

Sudedamoji dalis	Kiekis
L-lizino HCl	25 g*
L-arginino HCl	25 g**
Natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinis tirpalas arba injekcinis vanduo	1 l
* Atitinka 20,0 g L-lizino.	
** Atitinka 20,7 g L-arginino.	

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

2 lentelė. Rinkoje platinamų aminorūgščių tirpalų specifikacija

Parametras	Specifikacija
L-lizino HCl	Nuo 18 iki 25 g*
L-arginino HCl	Nuo 18 iki 25 g**
Tūris	Nuo 1 l iki 2 l
Osmoliariškumas	< 1 200 mOsmol/kg
* Atitinka 14,4-20 g L-lizino.	
** Atitinka 14,9-20,7 g L-arginino.	

Gydymo stebėjimas

Prieš kiekvieną skyrimą ir gydymo Lutathera metu reikia atlikti laboratorinius tyrimus, skirtus įvertinti paciento būklę ir prireikus pakoreguoti terapinį protokolą (dozę, infuzijų intervalą, infuzijų skaičių) (žr. 3 lentelę).

Prieš kiekvieną infuziją būtini bent šie laboratoriniai tyrimai:

- bendrasis kraujo tyrimas (hemoglobinas [Hb], baltųjų kraujo ląstelių skaičius su leukograma, trombocitų skaičius);
- inkstų funkcijos tyrimas (kreatininas ir kreatinino klirensas, apskaičiuotas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę);
- kepenų funkcijos tyrimas (alanino aminotransferazė [ALT], aspartato aminotransferazė [AST], albuminas serume, tarptautinis normalizuotas santykis [TNS] ir bilirubino koncentracija).

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

Dozės keitimas

Siekiant suvaldyti sunkias ar netoleruojamas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą, gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą (pailginti dozavimo intervalą nuo 8 savaičių iki 16 savaičių), sumažinti dozę ar visam laikui nutraukti gydymą Lutathera (žr. 3 lentelę ir 1 pav.).

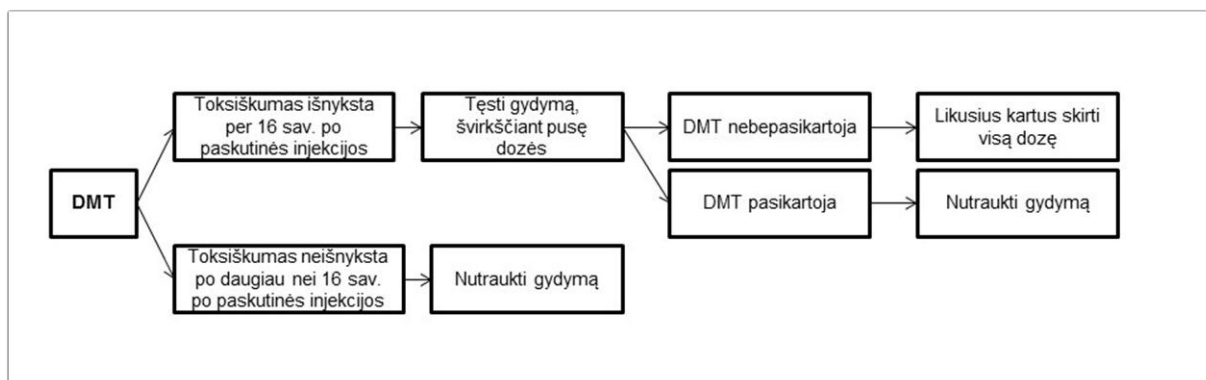
3 lentelė. Rekomenduojamas Lutathera dozės keitimas dėl pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos sunkumas	Dozės keitimas
Trombocitopenija	Pirmasis pasireiškimas: 2-ojo laipsnio (trombocitų $< 75-50 \times 10^9/l$) 3-iojo laipsnio (trombocitų $< 50-25 \times 10^9/l$) 4-ojo laipsnio (trombocitų $< 25 \times 10^9/l$)	Laikina nutraukti gydymą, kol reakcija visiškai ar dalinai išnyks (palengvės iki 0-nio ar 1-ojo laipsnių). Atnaujinti gydymą Lutathera skiriant $3\,700\text{ MBq}$ (100 mCi) dozę tiems pacientams, kuriems reakcija visiškai ar dalinai išnyko. Jeigu skiriant mažesnę dozę nepasireiškia 2-ojo, 3-iojo ar 4-ojo laipsnių trombocitopenija, skirti kitą $7\,400\text{ MBq}$ (200 mCi) Lutathera dozę. Jeigu pasireiškia 2-ojo ar didesnio laipsnio trombocitopenija ir dėl to dozavimo intervalą reikia pailginti iki daugiau kaip 16 savaičių, gydymą Lutathera reikia visam laikui nutraukti.
	Pasikartojusi 2-ojo, 3-iojo arba 4-ojo laipsnių	Gydymą Lutathera visam laikui nutraukti.

Anemija ir neutropenija	Pirmasis anemijos pasireiškimas: 3-iojo laipsnio ($Hb < 8,0 \text{ g/dl}$); reikalinga transfuzija 4-ojo laipsnio (pavojų gyvybei lemiančios pasekmės) Pirmasis neutropenijos pasireiškimas: 3-iojo laipsnio (absoliutūs neutrofilų skaičius $[ANS] < 1,0-0,5 \times 10^9/l$) 4-ojo laipsnio ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$)	Laikina nutraukti gydymą, kol reakcija visiškai ar dalinai išnyks (palengvės iki 0-nio, 1-ojo ar 2-ojo laipsnių). Atnaujinti gydymą Lutathera skiriant $3\,700 \text{ MBq}$ (100 mCi) dozę tiems pacientams, kuriems reakcija visiškai ar dalinai išnyko. Jeigu skiriant mažesnę dozę nepasireiškia 3-iojo ar 4-ojo laipsnių anemija ar neutropenija, skirti kitą $7\,400 \text{ MBq}$ (200 mCi) Lutathera dozę. Jeigu pasireiškia 3-iojo ar didesnio laipsnio anemija ar neutropenija ir dėl to dozavimo intervalą reikia pailginti iki daugiau kaip 16 savaičių, gydymą Lutathera reikia visam laikui nutraukti.
	Pasikartojusi 3-iojo arba 4-ojo laipsnių	Gydymą Lutathera visam laikui nutraukti.
Toksinis poveikis inkstams	Pirmasis pasireiškimas: - kreatinino klirensas mažesnis kaip 40 ml/min.; apskaičiuotas naudojant <i>Cockcroft-Gault</i> formulę pagal aktualų kūno svorį, arba 40 % padidėjęs kreatinino kiekis serume nuo pradinių reikšmių, arba 40 % sumažėjęs kreatinino klirensas nuo pradinių reikšmių; apskaičiuotas naudojant <i>Cockcroft-Gault</i> formulę pagal aktualų kūno svorį	Laikina nutraukti gydymą, kol reakcija išnyks ar atsistatys iki pradinių reikšmių. Atnaujinti gydymą Lutathera skiriant $3\,700 \text{ MBq}$ (100 mCi) dozę tiems pacientams, kuriems reakcija išnyko ar atsistatė iki pradinių reikšmių. Jeigu skiriant mažesnę dozę nepasireiškia toksinis poveikis inkstams, skirti kitą $7\,400 \text{ MBq}$ (200 mCi) Lutathera dozę. Jeigu pasireiškia toksinis poveikis inkstams ir dėl to dozavimo intervalą reikia pailginti iki daugiau kaip 16 savaičių, gydymą Lutathera reikia visam laikui nutraukti.
	Pasikartojęs toksinis poveikis inkstams	Gydymą Lutathera visam laikui nutraukti.
Toksinis poveikis kepenims	Pirmasis pasireiškimas: - bilirubinemija, daugiau kaip 3 kartus viršijanti viršutinę normos ribą (3-iojo arba 4-ojo laipsnių), arba - albuminemija, kai albumino kiekis mažesnis nei 30 g/l, ir $TNS > 1,5$	Laikina nutraukti gydymą, kol reakcija išnyks ar atsistatys iki pradinių reikšmių. Atnaujinti gydymą Lutathera skiriant $3\,700 \text{ MBq}$ (100 mCi) dozę tiems pacientams, kuriems reakcija išnyko ar atsistatė iki pradinių reikšmių. Jeigu skiriant mažesnę dozę nepasireiškia toksinis poveikis kepenims, skirti kitą $7\,400 \text{ MBq}$ (200 mCi) Lutathera dozę. Jeigu pasireiškia toksinis poveikis kepenims ir dėl to dozavimo intervalą reikia pailginti iki daugiau kaip 16 savaičių, gydymą Lutathera reikia visam laikui nutraukti.
	Pasikartojęs toksinis poveikis kepenims	Gydymą Lutathera visam laikui nutraukti.

Bet kokia kita 3-iojo arba 4-ojo laipsnių pagal CTCAE* nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą ¹	Pirmasis 3-iojo arba 4-ojo laipsnių reakcijų pasireiškimas	Laikina nutraukti gydymą, kol reakcija visiškai ar dalinai išnyks (palengvės iki 0-nio, 1-ojo ar 2-ojo laipsnių). Atnaujinti gydymą Lutathera skiriant 3 700 MBq (100 mCi) dozę tiems pacientams, kuriems reakcija visiškai ar dalinai išnyko. Jeigu skiriant mažesnę dozę nepasireiškia 3-iojo ar 4-ojo laipsnių toksinis poveikis, skirti kitą 7 400 MBq (200 mCi) Lutathera dozę. Jeigu pasireiškia 3-iojo ar didesnio laipsnio nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą ir dėl to dozavimo intervalą reikia pailginti iki daugiau kaip 16 savaičių, gydymą Lutathera reikia visam laikui nutraukti.
	Pasikartojęs 3-iojo arba 4-ojo laipsnių	Gydymą Lutathera visam laikui nutraukti.
¹ Dozės koreguoti nereikia, jeigu nustatomas 3-iojo ar 4-ojo laipsnių hematologinis toksinis poveikis, kuris pasireiškia tik limfopenija. * CTCAE – Nacionalinio vėžio instituto Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai (angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute</i>).		

1 pav. Dozės keitimo instrukcijų apžvalga



DMT – dozę modifikuojantis toksiškumas.

Kitos priežastys, kai reikia apsvarstyti laikiną gydymo Lutathera nutraukimą, apima pasireiškusias gretutines ligas (pvz., šlapimo takų infekciją), kurias gydytojas vertina kaip galinčias didinti su Lutathera vartojimu susijusią riziką ir kurias reikia išgydyti ar stabilizuoti prieš atnaujinant gydymą, arba didelės apimties chirurgines operacijas, kurių atveju gydymą reikia laikinai atidėti 12 savaičių nuo chirurginės operacijos datos.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ar vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia, kadangi klinikinė patirtis neparodė skirtumo tarp senyvų ir jaunesnio amžiaus pacientų patiriamo atsako. Vis dėlto, kadangi senyviems pacientams (≥ 70 metų) yra aprašyta didesnė hematologinio toksiškumo rizika, gydant šią populiaciją patartina atidžiai stebėti, kad prireikus būtų galima greitai pakoreguoti dozę (DMT).

Sutrikusi inkstų funkcija

Reikia atidžiai įvertinti planuojamą skirti aktyvumą pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nes šie pacientai gali patirti didesnę spinduliuotės ekspoziciją. Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min., apskaičiuotas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę) arba galutinės stadijos inkstų liga, liutecio (^{177}Lu) oksidotreotido farmakokinetikos savybės ir saugumas neištirti. Pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas (kai kreatinino klirensas < 30 ml/min.), gydymo Lutathera skirti negalima (žr. 4.3 skyrių). Pacientams,

kuriems prieš pradedant gydymą nustatytas kreatinino klirensas yra < 40 ml/min. (apskaičiuotas naudojant *Cockcroft-Gault* formulę), gydymo Lutathera skirti nerekomenduojama. Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija ir kuriems prieš pradedant gydymą nustatytas kreatinino klirensas yra ≥ 40 ml/min., dozės koreguoti nereikia. Tačiau šiems pacientams gali būti padidėjusi toksinio poveikio pasireiškimo rizika, kadangi žinoma, jog didelė dalis šio vaistinio preparato šalinama per inkstus, todėl gydymo metu reikia dažniau tirti inkstų funkciją.

Daugiau informacijos apie tai, kaip gydyti pacientus, kuriems pasireiškia toksinis poveikis inkstams, žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių.

Sutrikusi kepenų funkcija

Reikia atidžiai įvertinti planuojamą skirti aktyvumą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nes šie pacientai gali patirti didesnę spinduliuotės ekspoziciją. Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (kai bendrojo bilirubino koncentracija > 3 kartus viršija viršutinę normos ribą, nepriklausomai nuo AST aktyvumo), liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido farmakokinetikos savybės ir saugumas neištirti. Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas ir kai bendrojo bilirubino koncentracija > 3 kartus viršija viršutinę normos ribą arba albumino koncentracija yra < 30 g/l ir TNS yra $> 1,5$, gydymą Lutathera reikia skirti tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Daugiau informacijos apie tai, kaip gydyti pacientus, kuriems pasireiškia toksinis poveikis kepenims, žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje ir 4.4 skyrių.

Vaikų populiacija

Lutathera saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Turimi duomenys 12 metų ir vyresniems vaikams pateikiami 4.8, 5.1, 5.2 ir 11 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

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

Vartojimo instrukcijos

Rekomenduojamai dozei suleisti galima naudoti gravitacinės lašinės, peristaltinės pompas arba švirkšto pompas metodus. Gydantis sveikatos priežiūros specialistas gali pasirinkti ir kitus tinkamus bei saugius metodus, ypač tuomet, kai reikia skirti sumažintą dozę.

Naudojant gravitacinį metodą arba peristaltinės pompas metodą, Lutathera reikia leisti tiesiogiai iš jo originalios talpyklės. Peristaltinės pompas arba švirkšto pompas metodus reikia naudoti, kai skiriama mažesnė Lutathera dozė po to, kai dozė buvo pakoreguota dėl pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 3 lentelę 4.2 skyriuje). Naudojant gravitacinį metodą skiriant mažesnę Lutathera dozę, gali būti suleistas netikslus Lutathera tūris, jeigu prieš vaistinio preparato skyrimą nebuvo tinkamai koreguota jo dozė. Nepriklausomai nuo pasirinkto vartojimo metodo būtina laikytis radiacinės saugos priemonių (žr. 6.6 skyrių).

Toliau pateiktoje lentelėje apibendrinama visa Lutathera skyrimo procedūra.

4 lentelė. Antiemetiko, aminorūgščių tirpalo ir Lutathera skyrimo procedūra

Skiriami vaistiniai preparatai	Pradžios laikas (min.)	Infuzijos sparta (ml/h)	Trukmė
Antiemetikas	Bent 30 minučių prieš aminorūgščių tirpalo infuziją	Pagal vaistinio preparato informacinius dokumentus	Pagal vaistinio preparato informacinius dokumentus
Aminorūgščių tirpalas: arba specialiai paruoštas (1 l), arba rinkoje platinamas (1–2 l)	0	250–500, priklausomai nuo tūrio	4 valandos
Lutathera su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu	30	Iki 400	30 ± 10 minučių

Vaistinio preparato ruošimo ir leidimo į veną metodų instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

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

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Naudos ir rizikos individualiam pacientui pagrindimas

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

Atsižvelgiant į Lutathera veikimo mechanizmą ir toleravimo savybes, nerekomenduojama pradėti gydymo Lutathera pacientams su somatostatino receptoriams neigiamomis arba mišriomis vidaus organų pažaidomis, sprendžiant pagal somatostatino receptorių vaizdinį vertinimą.

Mielosupresija

Kadangi gali pasireikšti nepageidaujamas hematologinis poveikis, bendrąjį kraujo tyrimą reikia atlikti prieš pradedant gydymą ir jį kartoti gydymo metu prieš kiekvienos Lutathera dozės skyrimą bei tol, kol baigsis bet koks pasireiškęs toksiškumas (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems sutrikusi kaulų čiulpų funkcija, ir pacientams, kuriems anksčiau buvo skirta chemoterapija arba išorinė spindulinė radioterapija (apimanti daugiau kaip 25 % kaulų čiulpų), gydymo Lutathera metu gali būti padidėjusi hematologinio toksiškumo rizika. Gydymo nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems jau prieš pradedant gydymą arba gydymo metu nustatomas sunkus hematologinės funkcijos sutrikimas (pvz., Hb kiekis yra < 4,9 mmol/l ar 8 g/dl, trombocitų skaičius yra < 75 x 10⁹/l arba leukocitų skaičius yra < 2 x 10⁹/l), išskyrus tuos atvejus, kai pasireiškia tik limfopenija.

Mielodisplazinis sindromas ir ūminė leukemija

Po gydymo Lutathera pastebėta vėlyvos pradžios mielodisplazinio sindromo (MDS) ir ūminės leukemijos (ŪL) atvejų (žr. 4.8 skyrių): MDS pasireiškė po maždaug 29 mėnesių (9–45 mėn.), o ŪL – po 55 mėnesių (32–125 mėn.) nuo pirmosios Lutathera infuzijos. Šių su gydymu susijusių antrinių mieloidinių neoplazmų (g-MN) etiologija yra neaiški. Spėjama, kad galimos rizikos ir (arba) MDS / ŪL pasireiškimo prognostiniai veiksniai gali būti > 70 metų amžius, sutrikusi inkstų funkcija, gydymo pradžioje buvusios citopenijos, anksčiau taikytų gydymų skaičius, ankstesnė ekspozicija chemoterapiniais vaistiniais preparatais (ypač alkilinančiais vaistiniais preparatais) ir anksčiau taikyta radioterapija.

Toksinis poveikis inkstams

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

Pacientus reikia paskatinti gerti daug skysčių bei dažnai šlapintis prieš pradedant skirti Lutathera, vaistinio preparato vartojimo dieną ir dieną po to (pvz., išgerti po 1 stiklinę vandens kas valandą).

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

Pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą jau nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas arba kuriems nustatyta inkstų ar šlapimo takų pakitimų, gali būti didesnė toksinio poveikio pasireiškimo rizika dėl padidėjusios spinduliuotės ekspozicijos (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., taip pat reikia atsižvelgti į galimą padidėjusią laikinos hiperkalemijos, pasireiškiančios dėl aminorūgščių tirpalo infuzijos, riziką (žr. poskyrį „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės dėl kartu skiriamo aminorūgščių tirpalo inkstams apsaugoti“).

Toksinis poveikis kepenims

Kadangi daugelis pacientų, kuriems taikoma Lutathera terapija, turi metastazių kepenyse, daugelio tokių pacientų kepenų rodikliai prieš gydymą gali būti padidėję. Pacientams, kuriems nustatyta metastazių kepenyse arba kuriems jau yra pažengęs kepenų funkcijos sutrikimas, dėl spinduliuotės ekspozicijos gali padidėti toksinio poveikio kepenims rizika. Todėl gydymo metu rekomenduojama stebėti ALT, AST aktyvumą, bilirubino, albumino koncentraciją serume ir TNS (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vaistinį preparatą pateikus į rinką buvo gauta pranešimų apie pasireiškusias padidėjusio jautrumo reakcijas (įskaitant pavienius angioneurozinės edemos atvejus) pacientams, gydytiems Lutathera (žr. 4.8 skyrių). Atsiradus sunkioms padidėjusio jautrumo reakcijoms, skiriamą Lutathera infuziją reikia nedelsiant nutraukti. Reikia skubiai skirti tinkamų vaistinių preparatų ir naudoti tinkamą medicininę įrangą, siekiant tokias reakcijas suvaldyti.

Pykinimas ir vėmimas

Siekiant apsaugoti nuo su gydymu susijusio pykinimo ir vėmimo pasireiškimo, likus bent 30 minučių prieš aminorūgščių tirpalo infuzijos pradžią reikia suleisti antiemetinio vaistinio preparato intraveninę boliusą, kad būtų pasiektas veiksmingas antiemetinis poveikis (žr. 4.2 skyrių).

Kartu vartojami somatostatino analogai

Somatostatinas ir jo analogai konkurenciniu būdu prisijungia prie somatostatino receptorių, todėl gali įtakoti Lutathera veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

Neuroendokrininių hormonų krizės

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

Naviko lizės sindromas

Po gydymo vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra liutecio-177, buvo pranešta apie naviko lizės sindromo atvejus. Pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas ir navikas labai išvešėjęs, gali kilti didesnė rizika, todėl juos gydant būtina taikyti atsargumo priemones. Prieš gydymą ir gydant reikia vertinti inkstų funkciją ir elektrolitų pusiausvyrą.

Apsaugos nuo spinduliuotės taisyklės

Lutathera gydomi pacientai turi būti laikomi atskirai nuo kitų skyrimo metu ir tol, kol iš jų sklindanti radioaktyvi spinduliuotė viršija taikytinuose įstatymuose numatytą ribą – paprastai tai trunka 4-5 valandas po vaistinio preparato skyrimo. Sveikatos priežiūros specialistas turi nustatyti, kada pacientą jau galima išleisti iš kontroliuojamų ligoninės patalpų – tada, kai trečiųjų asmenų patiriama spinduliuotės ekspozicija nebeviršija teisės aktuose nustatytų ribų.

Pacientus reikia paskatinti gerti daug skysčių bei dažnai šlapintis prieš pradedant skirti Lutathera, vaistinio preparato vartojimo dieną ir dieną po to (pvz., išgerti po 1 stiklinę vandens kas valandą), kad paspartėtų pasišalinimas. Taip pat reikia paskatinti pacientus kasdien tuštintis ir, jeigu reikia, vartoti laisvinamuosius vaistinius preparatus. Šlapimą ir išmatas reikia šalinti vadovaujantis šalies reglamentais.

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

Prieš išrašant pacientą iš ligoninės jam reikia nurodyti reikalingas apsaugos nuo spinduliuotės taisykles, kurių reikia laikytis bendraujant su artimaisiais ir visuomenės nariais, taip pat bendro pobūdžio atsargumo priemones, kurių pacientas privalo laikytis užsiimdamas kasdiene veikla po gydymo (jos nurodytos tolesnėje pastraipoje ir pakuotės lapelyje), kad spinduliuotės poveikis kitiems žmonėms būtų kuo mažesnis.

Po kiekvienos infuzijos reikia apsvarstyti toliau nurodytas bendrąsias rekomendacijas ir kartu laikytis nacionalinių, vietinių bei gydymo įstaigos procedūrų ir reglamentų:

- 7 paras reikia vengti artimo kontakto (mažesniu kaip 1 metro atstumu) su kitais žmonėmis;
- su vaikais ir (arba) nėščiomis moterimis artimai kontaktuoti (mažesniu kaip 1 metro atstumu) per šias 7 paras galima ne daugiau kaip 15 minučių per parą;
- pacientas turi 7 paras miegoti atskirame nuo kitų žmonių miegamajame;
- pacientas turi miegoti atskirame nuo vaikų ir (arba) nėščių moterų miegamajame 15 parų.

Rekomenduojamos priemonės ekstravazacijos atveju

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

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

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

Toje pusėje, kurioje įvyko ekstravazacija, negalima lašinti daugiau vaistinio preparato.

Siekiant paspartinti vaistinio preparato išsisklaidymą ir neleisti jam stagnuoti audinyje, rekomenduojama padidinti kraujotaką pakeliant pažeistą ranką. Atsižvelgiant į konkretų atvejį reikia apsvarstyti tokias priemones kaip išsiliejusio skysčio aspiracija, praplovimo injekcija natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, šiltų kompresų aplikacija arba šildymo pagalvėlė infuzijos vietoje vazodilatacijai paspartinti.

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

Šlapimo nelaikantys pacientai

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

Smegenyse metastazių turintys pacientai

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

Antrinės piktybinės neoplazmos

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

Kiti rizikos veiksnių turintys pacientai

Pacientai, kuriems yra bet kuri iš toliau nurodytų būklių, yra labiau linkę patirti nepageidaujamas reakcijas. Todėl rekomenduojama tokius pacientus gydymo metu stebėti dažniau. Dozę modifikuojančio toksiškumo atveju žr. 3 lentelę.

- Metastazės kauluose;
- ankstesnės onkologinės radioaktyvių metabolitų terapijos, naudojant ^{131}I junginius, arba bet kokia kita terapija, naudojant neapsaugotus radioaktyvius šaltinius;
- anksčiau buvę kiti piktybiniai navikai, nebent nustatyta, kad pacientui yra mažiausiai 5 metus trunkanti remisija.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar 7 mėnesius po paskutiniosios Lutathera dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Vyrams, kurių partnerės yra vaisingos moterys, reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar 4 mėnesius po paskutiniosios Lutathera dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės dėl kartu skiriamo aminorūgščių tirpalo inkstams apsaugoti

Hiperkalemija

Pacientams, kuriems paskirta arginino ir lizino, serume gali laikinai padidėti kalio kiekis, kuris paprastai susinormalizuoja per 24 valandas nuo aminorūgščių tirpalo infuzijos pradžios. Pacientams, kuriems yra sumažėjęs kreatinino klirensas, gali būti didesnė laikinos hiperkalemijos pasireiškimo rizika (žr. poskyrį „Toksinių poveikis inkstams“ 4.4 skyriuje).

Kiekvieną kartą prieš pradedant skirti aminorūgščių tirpalo, reikia nustatyti kalio kiekį serume. Nustačius hiperkalemiją reikia įvertinti paciento anamnezę dėl hiperkalemijos priežasčių ir kartu vartojamus vaistinius preparatus. Prieš pradedant infuziją reikia atitinkamai koreguoti hiperkalemiją.

Jeigu prieš gydymo pradžią nustatoma kliniškai reikšminga hiperkalemija, iki aminorūgščių tirpalo infuzijos pradžios būtina atlikti antrąjį kraujo tyrimą ir patvirtinti, kad hiperkalemija buvo sėkmingai sukoreguota. Paciento būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimų hiperkalemijos požymių ir simptomų (pvz., dusulio, silpnumo, tirpimo pojūčio, krūtinės ląstos skausmo ir širdies veiklos sutrikimų (laidumo sutrikimų ir širdies aritmijų) pasireiškimo. Prieš išrašant pacientą reikia užregistruoti elektrokardiogramą (EKG).

Infuzijos metu reikia stebėti gyvybinius paciento rodiklius, nepriklausomai nuo pradinių kalio kiekio serume reikšmių. Pacientus reikia paskatinti gerti daug skysčių bei dažnai šlapintis prieš pradedant skirti Lutathera, vaistinio preparato vartojimo dieną ir dieną po to (pvz., išgerti po 1 stiklinę vandens kas valandą), kad būtų lengviau iš serumo pašalinamas kalio perteklius.

Jeigu aminorūgščių tirpalo infuzijos metu pasireikštų hiperkalemijos simptomų, būtina imtis atitinkamų koregavimo priemonių. Pasireiškus sunkiai simptominei hiperkalemijai, reikia apsvarstyti aminorūgščių tirpalo infuzijos nutraukimo galimybę, įvertinus reikiamos inkstų apsaugos poreikio ir ūminės hiperkalemijos keliamos naudos bei rizikos santykį.

Širdies nepakankamumas

Gali pasireikšti su kraujo tūrio padidėjimu susijusių klinikinių komplikacijų, todėl arginino ir lizino tirpalo reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus širdies nepakankamumas, apibrėžiamas kaip III klasės arba IV klasės pagal NYHA (Niujorko širdies asociacijos) klasifikaciją. Pacientams, kuriems yra sunkus širdies nepakankamumas (III klasės arba IV klasės pagal NYHA klasifikaciją), gydymą reikia paskirti tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į aminorūgščių tirpalo tūrį ir osmoliariškumą.

Metabolinė acidozė

Skiriant sudėtinių aminorūgščių tirpalų pagal bendrojo parenterinio maitinimo protokolus, buvo pastebėta metabolinės acidozės atvejų. Pakitusi rūgščių ir šarmų pusiausvyra gali įtakoti ekstraląstelinio ir intraląstelinio kalio kiekio balansą, o greitai didėjantis kalio kiekis plazmoje gali nulemti acidozės vystymąsi.

Specialūs įspėjimai

Sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato flakone yra iki 3,5 mmol (81,1 mg) natrio, tai atitinka 4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Apie atsargumo priemones dėl pavojaus aplinkai žr. 6.6 skyriuje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Somatostatino analogai

Somatostatinas ir jo analogai konkurenciniu būdu prisijungia prie somatostatino receptorių, todėl gali įtakoti Lutathera veiksmingumą. Todėl reikia vengti skirti ilgalaikio poveikio somatostatino analogus per 30 dienų prieš šio vaistinio preparato skyrimą. Jeigu reikia, pacientus galima gydyti trumpalaikio poveikio somatostatino analogais, jų vartojimą baigiant prieš 24 valandas iki Lutathera skyrimo.

Gliukokortikoidai

Yra duomenų, kad gliukokortikoidai gali slopinti 2 potipio somatostatino receptorių (angl. *subtype 2 somatostatin receptors*, SSTR2). Todėl atsargumo sumetimais gydymo Lutathera metu kartotinai skirti didelių gliukokortikoidų dozių nederėtų. Pacientus, kurie yra ilgą laiką vartoję gliukokortikoidus, reikia atidžiai įvertinti dėl pakankamos somatostatino receptoriaus ekspresijos. Nėra žinoma, ar protarpinis gliukokortikoidų vartojimas pykinimo ir vėmimo profilaktikai Lutathera skyrimo metu galėtų slopinti SSTR2. Saugumo sumetimais gliukokortikoidų taip pat reikėtų vengti skirti antiemetinei profilaktikai. Tais atvejais, kai panaudoti pykinimo ir vėmimo profilaktikos būdai prieš aminorūgščių tirpalo infuziją yra nepakankamai veiksmingi, galima skirti vieną gliukokortikoidų dozę, tačiau tai neturi būti daroma prieš Lutathera infuzijos pradžią ir nepraėjus vienai valandai po Lutathera infuzijos pabaigos.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

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

Vyrų ir moterų kontracepcija

Lutathera vartojimas nėštumo metu gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui.

Vaisingoms moterims reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar 7 mėnesius po paskutiniosios Lutathera dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Vyrams, kurių partnerės yra pastoti vaisingos moterys, reikia patarti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar 4 mėnesius po paskutiniosios Lutathera dozės vartojimo.

Nėštumas

Poveikio gyvūnų reprodukinei funkcijai tyrimų su liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidu neatlikta.

Nėščiajai atliekant su radionuklidais susijusias procedūras spinduliuotės dozė tenka ir vaisiui. Dėl jonizuojančiosios spinduliuotės keliamo pavojaus Lutathera negalima naudoti nustačius ar įtariant nėštumą arba kai nėštumo tikimybės negalima atmesti (žr. 4.3 skyrių). Nėščioms moterims reikia nurodyti galimą riziką vaisiui.

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

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

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

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

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

Atlikus galutinę NETTER-1 tyrimo duomenų analizę, kai kiekvienoje tiriamojoje grupėje pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 76 mėnesiai, nustatyta, jog saugumo savybių pobūdis išliko panašus kaip ir nustatytasis anksčiau.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos 5 lentelėje pagal dažnį ir MedDRA organų sistemų klasę (OSK). Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

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

MedDRA organų sistemų klasė (OSK)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos			Konjunktyvitas Kvėpavimo takų infekcija Cistitas Pneumonija <i>Herpes zoster</i> Oftalminė <i>herpes zoster</i> Gripas Stafilokokų infekcijos Streptokokų bakteremija	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)		Refrakterinė citopenija su kelių eilių displazija (mielodisplazinis sindromas)	Ūminė mieloidinė leukemija Ūminė leukemija Lėtinė mielomonocitinė leukemija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija ² Limfopenija ³ Anemija ⁴ Pancitopenija	Leukopenija ⁵ Neutropenija ⁶	Refrakterinė citopenija su vienos eilės displazija Nefrogeninė anemija Kaulų čiulpų nepakankamumas Trombocitopeninė purpura	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas	Angioneurozinė edema
Endokrininiai sutrikimai		Antrinė hipotirozė	Hipotirozė Cukrinis diabetas Karcinoidinė krizė Hiperparatirozė	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Hiperglikemija Dehidracija Hipomagnezemija Hiponatremija	Hipoglikemija Hipernatremija Hipofosfatemija Naviko lizės sindromas Hiperkalcemija Hipokalcemija Hipoalbuminemija Metabolinė acidozė	
Psichikos sutrikimai		Miego sutrikimai	Nerimas Haliucinacijos Dezorientacija	
Nervų sistemos sutrikimai		Svaigulys Disgeuzija Galvos skausmas ¹⁰ Letargija Sinkopė	Formikacija Hepatinė encefalopatija Parestezija Parosmija Mieguistumas Stuburo smegenų kompresija	
Akių sutrikimai			Akių sutrikimai	

Ausų ir labirintų sutrikimai			Galvos sukimasis	
Širdies sutrikimai		Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas	Prieširdžių virpėjimas Palpitacijos Miokardo infarktas Krūtinės angina Kardiogeninis šokas	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija ⁷ Raudonis Karščio pylimas Hipotenzija	Vazodilatacija Periferinis šalimas Blyškumas Ortostatinė hipotenzija Flebitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dispėja	Ryklės skausmas Skystis pleuros ertmėje Skreplių pagausėjimas Dusimo pojūtis	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Vėmimas	Pilvo pūtimas Viduriavimas Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas Viršutinės pilvo dalies skausmas Dispepsija Gastritas	Burnos sausumas Meteorizmas Ascitas Virškinimo trakto skausmas Stomatitas Hematochezija Nemalonūs pojūčiai pilve Žarnų obstrukcija Kolitas Ūminis pankreatitas Kraujavimas iš tiesiosios žarnos Melena Apatinės pilvo dalies skausmas Vėmimas krauju Hemoraginis ascitas Žarnų nepraeinamumas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Hiperbilirubinemija ⁹	Padidėjusi kasos fermentų koncentracija Kepenų ląstelių pažeida Cholestazė Kepenų kongestija Kepenų nepakankamumas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Alopecija	Išbėrimas Odos sausumas Veido tinimas Hiperhidrozė Generalizuotas niežėjimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Skeleto ir raumenų skausmas ⁸ Raumenų spazmai		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Ūminė inkstų pažeida Hematurija Inkstų nepakankamumas Proteinurija	Leukociturija Šlapimo nelaikymas Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis Inkstų sutrikimas Ūminis prerenalinis inkstų nepakankamumas Inkstų funkcijos sutrikimas	

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ¹	Reakcija injekcijos vietoje ¹¹ Periferinė edema Skausmas skyrimo vietoje Šaltkrėtis Į gripą panaši liga	Gumbas injekcijos vietoje Krūtinės diskomfortas Krūtinės skausmas Pireksija Negalavimas Skausmas Mirtis Nenormali savijauta	
Tyrimai		Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs GGT* aktyvumas Padidėjęs ALT** aktyvumas Padidėjęs AST*** aktyvumas Padidėjęs ŠF**** aktyvumas kraujyje	Sumažėjęs kalio kiekis kraujyje Padidėjęs šlapalo kiekis kraujyje Padidėjęs glikozilinto hemoglobino kiekis Sumažėjęs hematokritas Baltymai šlapime Sumažėjęs svoris Padidėjęs kreatino fosfokinazės aktyvumas kraujyje Padidėjęs laktato dehidrogenazės aktyvumas kraujyje Katecholaminai kraujyje Padidėjęs C reaktyvaus baltymo kiekis	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			Raktikaulio lūžis	
Chirurginės ir terapinės procedūros		Transfuzija	Pilvo ertmės drenažas Dializė Vamzdelio į virškinimo traktą įvedimas Stento įvedimas Absceso drenažas Kaulų čiulpų paėmimas Polipektomija	
Socialinės aplinkybės			Fizinis neįgalumas	

¹ Įskaitant asteniją ir nuovargį

² Įskaitant trombocitopeniją ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą

³ Įskaitant limfopeniją ir limfocitų skaičiaus sumažėjimą

⁴ Įskaitant anemiją ir hemoglobino kiekio sumažėjimą

⁵ Įskaitant leukopeniją ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimą

⁶ Įskaitant neutropeniją ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimą

⁷ Įskaitant hipertenziją ir hipertenzinę krizę

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

⁹ Įskaitant bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimą ir hiperbilirubinemiją

¹⁰ Įskaitant galvos skausmą ir migreną

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

*Gama-glutamilttransferazė

**Alanino aminotransferazė

***Aspartato aminotransferazė

****Šarminė fosfatazė

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Mielosupresija

Daugiausia nesunkus ar vidutinio sunkumo toksinis poveikis kaulų čiulpams (mielotoksiškumas / hematologinis toksiškumas) pasireiškė grįžtamuoju / laikinu visų eilių kraujo ląstelių sumažėjimu (visų kombinacijų citopenijomis, t. y. pancitopenija, bicitopenijomis, atskiromis monocitopenijomis – anemija, neutropenija, limfocitopenija ir trombocitopenija). Nors buvo stebėtas reikšmingas selektyvus B ląstelių kiekio sumažėjimas, infekcinių komplikacijų dažnis po peptido receptorių radionuklidų terapijos (PRRT) nepadidėjo. Po gydymo Lutathera pranešta apie negrįžtamų hematologinių patologijų atvejus, t. y. ikipiktybines ir piktybines kraujo neoplazmas (t. y. atitinkamai apie mielodisplazinį sindromą ir ūminę mieloidinę leukemiją).

NETTER-1 tyrimo duomenimis, mažiausiojo trombocitų skaičiaus nustatymo laiko mediana buvo 5,1 mėnesio po pirmosios dozės vartojimo. Iš 59 pacientų, kuriems pasireiškė trombocitopenija, 68 % pacientų trombocitų skaičius atsistatė iki pradinių ar normalių reikšmių. Laiko iki trombocitų skaičiaus atsistatymo mediana buvo 2 mėnesiai. Penkiolikai iš devyniolikos pacientų, kuriems nebuvo dokumentuotas trombocitų skaičiaus atsistatymas, buvo atlikti trombocitų skaičiaus nustatymo tyrimai po to, kai buvo nustatyta mažiausioji jų reikšmė.

Toksinis poveikis inkstams

Liutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidas šalinamas per inkstus.

Klinikiniuose tyrimuose buvo nustatyta ilgalaikė glomerulų filtracijos funkcijos progresuojančio prastėjimo tendencija, ir tai patvirtina, kad su Lutathera susijusi nefropatija yra lėtinė inkstų liga, kuri progresuoja per tolesnius mėnesius ar metus po ekspozicijos. Prieš gydant Lutathera pacientus, kurių inkstų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, reikia kiekvienu atveju įvertinti naudos ir rizikos santykį. Papildomos informacijos žr. 4.2 skyriuje (3 lentelėje ir poskyryje „Sutrikusi inkstų funkcija“) bei 4.4 skyriuje. Lutathera negalima skirti pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, kai kreatinino klirensas yra < 30 ml/min. (žr. 4.3 skyrių).

Neuroendokrininių hormonų krizės

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

Vaikų populiacija

Remiantis paskelbtais literatūros šaltiniais ir klinikiniais duomenimis, gautais tiriant 11 paauglių, sergančių somatostatino receptoriams teigiamu GEP-NEN arba feochromocitoma ar paraganglioma (FPGL), kurie dalyvavo NETTER-P klinikiniame tyrime, naujų saugumo pranešimų negauta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Lutathera perdozavimas mažai tikėtinas, nes šis vaistinis preparatas tiekiamas kaip vienadozis ir paruoštas vartoti vaistinis preparatas, turintis iš anksto nustatytą radioaktyvumo kiekį, bei skiriamas sveikatos priežiūros specialistų, parengtų tinkamai paruošti radiofarmacinius preparatus, po to, kai kvalifikuotas gydytojas įvertino paciento būklę. Perdozavimo atveju tikėtinas su radiologiniu toksiškumu susijusių nepageidaujamų reakcijų padažnėjimas.

Jeigu pacientui suleidžiama per didelę spinduliuotės dozė Lutathera pavidalu, jei įmanoma, sugertąją dozę paciento organizme reikia mažinti spartinant radionuklido šalinimą iš organizmo dažnai

šlapinantis arba priverstinai sukeliant diurezę ir dažnai ištuštinant šlapimo pūslę per pirmąsias 48 valandas po infuzijos. Gali būti naudinga įvertinti taikytą efektingą dozę.

Tolesnes 10 savaitių reikia kas savaitę atlikti toliau nurodytus laboratorinius tyrimus:

- Bendrojo kraujo tyrimo rodmenų stebėjimas: leukocitų skaičius su leukograma, trombocitai ir hemoglobinas.
- Kraujo biocheminių rodiklių stebėjimas: kreatinino kiekis serume ir glikemija.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas

Liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidas lengvai jungiasi prie 2 potipio somatostatino receptorių (SSTR2). Jis prisijungia prie piktybinių ląstelių, kurioms būdinga padidėjusi SSTR2 raiška.

Liutecis-177 yra β^- spindulius skleidžiantis radionuklidas, kurio maksimali skvarba audinyje yra 2,2 mm (vidutinė skvarba sudaro 0,67 mm), sukeliantis taikinių naviko ląstelių žūtį, o šalia esančios normalios ląstelės patiria tik ribotą poveikį.

Farmakodinaminis poveikis

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

NETTER-1 tyrimas

III fazės tyrimas NETTER-1 buvo daugiacentris, stratifikuotas, atviras, atsitiktinių imčių, lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas lygiagrečių grupių tyrimas, lyginantis gydymą Lutathera (4 dozės po 7 400 MBq, vartojant po vieną dozę kas 8 savaites [± 1 savaitę]), skiriant jį kartu su aminorūgščių tirpalu ir geriausia palaikomąja priežiūra (30 mg ilgalaikio atpalaidavimo formos [angl. *long acting release*, LAR] oktreotido, skiriamo po kiekvienos Lutathera dozės ir kas 4 savaites po gydymo Lutathera pabaigos simptomams kontroliuoti, o likus 4 savaitėms iki Lutathera skyrimo jis buvo pakeistas trumpalaikio poveikio oktreotidu), su didelių dozių oktreotidu LAR (60 mg kas 4 savaites) pacientams, turintiems neoperuojamų, progresuojančių, somatostatino receptoriams teigiamų vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidinių navikų. Tyrimo pirminė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP), sprendžiant pagal koduoto nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto (angl. *blinded independent review committee*, BIRC) atliktą vertinimą pagal solidinių navikų gydymo poveikio 1.1 versijos kriterijus (angl. *response evaluation criteria in solid tumours* – RECIST v1.1). Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (OAD), bendras išgyvenamumas (BI), laikas iki naviko progresavimo (NP), vaistinio preparato saugumas ir toleravimas bei su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (SSGK).

Pirminės analizės duomenimis, 229 pacientai buvo randomizuoti gauti arba Lutathera ($n = 116$), arba didelę oktreotido LAR dozę ($n = 113$). Demografiniai rodikliai ir pradinės ligos charakteristikos tarp tiriamųjų grupių buvo gerai subalansuoti, amžiaus mediana buvo 64 metai ir 82,1 % bendros populiacijos sudarė baltųjų rasės atstovai.

Pirminės IbLP duomenų analizės metu (duomenų rinkimo pabaigos data buvo 2015 m. liepos 24 d.) centralizuotai patvirtintų reiškinių, tokių kaip ligos progresavimas arba mirtis, skaičius buvo 21 Lutathera grupėje ir 70 oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje (6 lentelė). IbLP tarp

gydymo grupių skyrėsi reikšmingai ($p < 0,0001$). Lutathera grupėje IbLP mediana duomenų rinkimo pabaigos metu nebuvo pasiekta, o oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje IbLP mediana buvo 8,5 mėnesio. Lutathera grupėje, lyginant su oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupe, santykinė rizika (SR) buvo 0,18 (95 % PI: 0,11; 0,29), o tai reiškia, kad Lutathera grupėje ligos progresavimo arba mirties rizika buvo 82 % mažesnė.

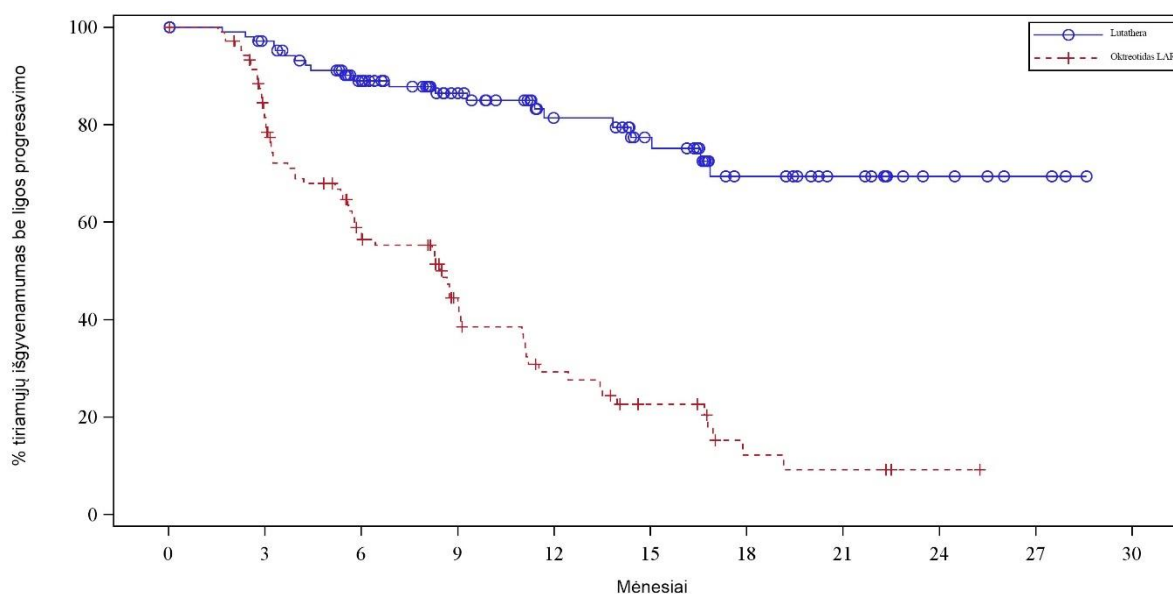
6 lentelė. III fazės tyrime NETTER-1 su pacientais, turinčiais progresuojančių vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidinių navikų, stebėtas IbLP – duomenų rinkimo pabaigos data: 2015 m. liepos 24 d. (visas analizės rinkinys [VAR], N = 229)

	Gydymas	
	Lutathera ir oktreotidas LAR	Didelė oktreotido LAR dozė
N	116	113
Reiškinų patyrę pacientai	21	70
Cenzūruoti pacientai	95	43
Mediana mėnesiai (95 % PI)	Nepasiekta	8,5 (5,8; 9,1)
Log-rank testo p vertė	< 0,0001	
Santykinė rizika (95 % PI)	0,177 (0,108; 0,289)	

N: pacientų skaičius, PI: pasikliautinis intervalas.

Viso analizės rinkinio (VAR) IbLP Kaplan-Meier kreivės duomenų rinkimo pabaigos datą, kuri buvo 2015 m. liepos 24 d., pavaizduotos 2 pav.

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



Duomenų rinkimo *post hoc* statistinei analizei pabaigos datą (duomenų rinkimo pabaigos data 2016 m. birželio 30 d.), įtraukus dviejų papildomai randomizuotų pacientų duomenis ($n = 231$), centralizuotai patvirtintų ligos progresavimo arba mirties atvejų skaičius buvo 30 Lutathera grupėje ir 78 oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje (7 lentelė). IbLP tarp gydymo grupių reikšmingai skyrėsi ($p < 0,0001$). Lutathera grupėje IbLP mediana buvo 28,4 mėnesio, o oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje IbLP mediana buvo 8,5 mėnesio. Lutathera grupėje, lyginant su oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupe, santykinė rizika buvo 0,21 (95 % PI: 0,14; 0,33), o tai reiškia, kad Lutathera grupėje ligos progresavimo arba mirties rizika buvo 79 % mažesnė.

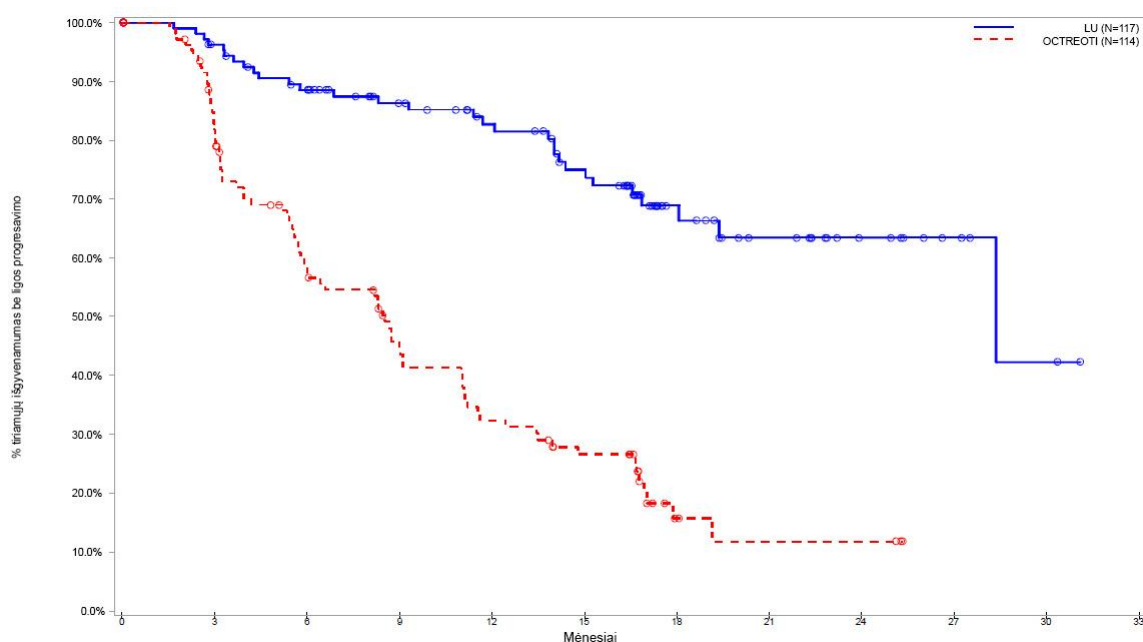
7 lentelė. III fazės tyrime NETTER-1 su pacientais, turinčiais progresuojančių vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidinių navikų, stebėtas IbLP – duomenų rinkimo pabaigos data: 2016 m. birželio 30 d. (VAR, N = 231)

	Gydymas	
	Lutathera ir oktreotidas LAR	Didelė oktreotido LAR dozė
N	117	114
Reiškinių patyrę pacientai	30	78
Cenzūruoti pacientai	87	36
Mediana mėnesiai (95 % PI)	28,4 (28,4; NE)	8,5 (5,8; 11,0)
Log-rank testo p vertė	< 0,0001	
Santykinė rizika (95 % PI)	0,214 (0,139; 0,330)	

N: pacientų skaičius, PI: pasikliautinis intervalas.

VAR IbLP Kaplan-Meier kreivės duomenų rinkimo pabaigos datą, kuri buvo 2016 m. birželio 30 d., pavaizduotos 3 pav.

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

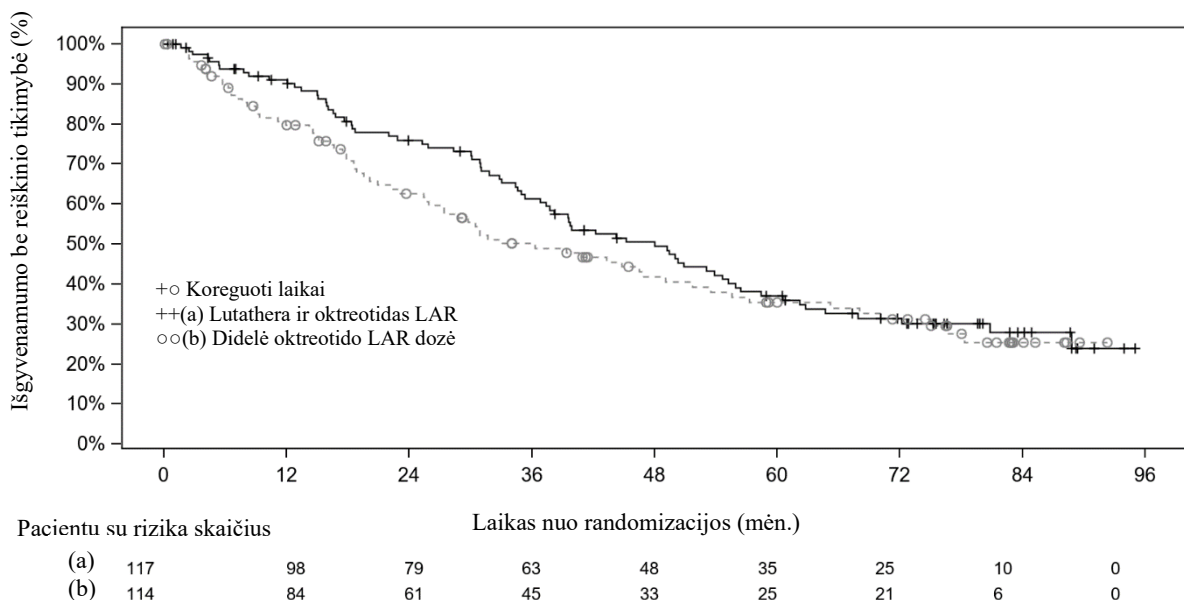


Tarpinės BI rodmenis analizės metu (duomenų rinkimo pabaigos data 2015 m. liepos 24 d.), buvo nustatyta 17 mirčių Lutathera grupėje ir 31 mirtis oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje, o tai rodo, kad santykinė rizika (SR) buvo 0,459 (99,9915 % PI: 0,140; 1,506) Lutathera vartojusiųjų naudai. BI rodmenis mediana Lutathera grupėje duomenų rinkimo pabaigos metu nebuvo pasiekta, o oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje BI rodmenis mediana buvo 27,4 mėnesio. Tarpinės BI rodmenis analizės rezultatai nesiekė statistinio patikimumo. Perskaičius duomenis maždaug po vienerių metų (duomenų rinkimo pabaigos data 2016 m. birželio 30 d.), įtraukus dviejų papildomai randomizuotų pacientų duomenis (n = 231), nustatytos tendencijos buvo panašios: 28 mirtys Lutathera grupėje ir 43 mirtys oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje, o tai rodo, kad SR buvo 0,536 Lutathera vartojusiųjų naudai. BI rodmenis mediana Lutathera grupėje duomenų rinkimo pabaigos metu vis dar nebuvo pasiekta, o oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje BI rodmenis mediana buvo 27,4 mėnesio.

Galutinės BI rodmenų analizės metu, kuri atlikta praėjus 5 metams po paskutiniojo paciento įtraukimo į tyrimą (n = 231, duomenų rinkimo pabaigos data 2021 m. sausio 18 d.), kiekvienoje tiriamojoje grupėje pacientų būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 76 mėnesiai. Nustatytos 73 mirtys Lutathera grupėje (62,4 %) ir 69 mirtys oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje (60,5 %), o tai rodo, kad SR buvo 0,84 (95 % PI: 0,60; 1,17; nestratifikuoto *Log-rank* testo $p = 0,3039$, dvikryptis intervalas) Lutathera vartojusiųjų naudai. BI rodmenų mediana į Lutathera grupę įtrauktiems pacientams buvo kliniškai reikšmingai 11,7 mėnesio ilgesnė, lyginant su oktreotido LAR didelę dozę vartojusiais pacientais, kai BI rodmenų medianos buvo atitinkamai 48,0 mėnesio (95 % PI: 37,4; 55,2) ir 36,3 mėnesio (95 % PI: 25,9; 51,7). Galutinės BI rodmenų analizės rezultatai nesiekė statistinio patikimumo. Oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupėje 22,8 % pacientų per 24 mėnesių laikotarpį nuo randomizacijos buvo skirtas gydymas radioaktyviaisiais ligandais (įskaitant liutecio (^{177}Lu) oksidotreotidą), o 36 % pacientų gydymas radioaktyviaisiais ligandais buvo skirtas iki duomenų rinkimo pabaigos datos galutinei BI rodmenų analizei, o tai, kartu su kitais veiksniais, galėjo įtakoti BI rodmenį šiai pacientų daliai.

VAR BI rodmenų Kaplan-Meier kreivės duomenų rinkimo pabaigos datą, kuri buvo 2021 m. sausio 18 d., pavaizduotos 4 pav.

4 pav. Pacientų su progresuojančiais vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidiniais navikais BI rodmenų Kaplan-Meier kreivės – duomenų rinkimo pabaigos data: 2021 m. sausio 18 d. (III fazės tyrimas NETTER-1; VAR, N = 231)



Nenustačius proporcingos santykinės rizikos, galutinės BI rodmenų analizės metu buvo atlikta papildoma jautrumo analizė (apsiribojant vidutiniais išgyvenamumo laiko duomenimis), siekiant tiksliau įvertinti gydymo poveikį (žr. 8 lentelę). Praėjus 60 mėnesių po randomizacijos Lutathera grupėje vidutinis BI rodmenų pailgėjimas buvo 5,1 mėnesio (95 % PI: -0,5; 10,7), lyginant su oktreotido LAR didelę dozę vartojusiųjų grupe.

8 lentelė. BI rodmuo apsiribojant vidutiniais išgyvenamumo laiko (AVIL) duomenimis, nustatytas III fazės tyrime NETTER-1 pacientams, turintiems progresuojančių vidurinės virškinimo trakto dalies karcinoidinių navikų (VAR, N = 231)

		Lutathera ir oktreotidas LAR N = 117	Didelė oktreotido LAR dozė N = 114
24 mėn.	Mirtys, n (%)	26 (22,2)	39 (34,2)
	AVIL (95 % PI)	21,2 (20,2; 22,3)	19,3 (18,0; 20,7)
	Skirtumas (95 % PI)	1,9 (0,1; 3,6)	
36 mėn.	Mirtys, n (%)	41 (35,0)	51 (44,7)
	AVIL (95 % PI)	29,7 (27,7; 31,6)	26,0 (23,7; 28,3)
	Skirtumas (95 % PI)	3,7 (0,7; 6,7)	
48 mėn.	Mirtys, n (%)	53 (45,3)	58 (50,9)
	AVIL (95 % PI)	36,2 (33,4; 39,0)	31,5 (28,3; 34,8)
	Skirtumas (95 % PI)	4,6 (0,3; 8,9)	
60 mėn.	Mirtys, n (%)	65 (55,6)	63 (55,3)
	AVIL (95 % PI)	41,2 (37,6; 44,9)	36,1 (31,9; 40,4)
	Skirtumas (95 % PI)	5,1 (-0,5; 10,7)	

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (SSGK) buvo įvertinta naudojant Europos vėžio tyrimų organizacijos gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30) (bendrinis įrankis) ir jo modulį, skirtą neuroendokrininiams navikams (EORTC QLQ-GI.NET-21).

Rezultatai rodo, kad Lutathera gydytų pacientų grupėje bendroji su sveikata susijusi gyvenimo kokybė iki 84 savaitės buvo geresnė nei oktreotido LAR didelę dozę vartojusiems pacientams.

ERASMUS tyrimas

Erasmus I/II fazės tyrimas buvo vienacentris vienos grupės atviras tyrimas, skirtas įvertinti Lutathera (4 dozių po 7 400 MBq, vartojant po vieną dozę kas 8 savaites), skiriamo kartu su aminorūgščių tirpalu, veiksmingumą pacientams, turintiems somatostatino receptoriams teigiamų navikų. Į tyrimą įtrauktų pacientų amžiaus mediana buvo 59 metai. Dauguma pacientų buvo olandai (811), o kiti (403) – įvairių Europos ir ne Europos šalių gyventojai. Į pagrindinę analizę buvo įtraukti 811 pacientų olandų, turinčių įvairių somatostatino receptoriams teigiamų neuroendokrininių navikų (NEN), duomenys. VAR olandų populiacijos, turinčios gastroenteropankreatinių (GEP) ir bronchinių NEN (360 pacientų) OAD (įskaitant visišką atsaką [VA] ir dalinį atsaką [DA] pagal RECIST kriterijus) ir atsako trukmė (AT) pagal naviko tipą pateikiami 9 lentelėje.

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

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

VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas; SL = stabili liga; OAD = objektyvaus atsako dažnis (VA + DA);

AT = atsako trukmė

* Įskaitant priekinę, vidurinę ir galinę virškinimo trakto dalį; ** Priekinės virškinimo trakto dalies NEN, išskyrus bronchų ir kasos

VAR olandų populiacijos, turinčios GEP ir bronchinių NEN, bendrų IbLP ir BI rodmenų medianų reikšmės pagal naviko tipą pateikiamos 10 lentelėje.

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

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

IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo; BI = bendras išgyvenamumas; NN = nenustatytas;

NP = nepasiektas

* Įskaitant priekinę, vidurinę ir galinę virškinimo trakto dalį; ** Priekinės virškinimo trakto dalies NEN, išskyrus bronchų ir kasos

Per Erasmus I/II fazės tyrimą gydant Lutathera 188 pacientai (52 %) gavo ir gydymą oktreotidu LAR, o 172 pacientai (48 %) tokio gretutinio gydymo negavo. Statistiškai reikšmingo IbLP skirtumo tarp pogrupio, kurio pacientai negavo oktreotido LAR (25,4 mėnesių [95 % PI 22,8; 30,6]), ir pogrupio, kurio pacientai gavo gretutinį gydymą oktreotidu LAR (30,9 mėnesių [95 % PI 25,6; 34,8]), nenustatyta ($p = 0,747$).

Vaikų populiacija

NETTER-P

II fazės NETTER-P tyrimas buvo daugiacentris, atviras, vienos grupės tyrimas, skirtas įvertinti Lutathera saugumą ir dozimetriją paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, kurie sirgo somatostatino receptoriams teigiamais GEP-NEN arba FPGL. Gydytą sudarė 4 Lutathera 7 400 MBq (200 mCi) dozės, po vieną dozę skiriant kas 8 savaites ($\pm$ 1 savaitė) kartu su 2,5 % arginino ir 2,5 % lizino aminorūgščių tirpalu.

Pagrindinės vertinamosios baigtys apėmė tikslinio organo absorbuotų spinduliuotės dozių matavimą (žr. 11 skyrių) bei nepageidaujamų reiškinių ir laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių dažnį po pirmosios Lutathera dozės skyrimo apibendrintoje sirgusiųjų GEP-NEN arba FPGL pacientų populiacijoje. Visos veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo žvalgomojo pobūdžio.

Pagrindinės analizės atlikimo metu (duomenų rinkimo pabaigos data 2024 m. kovo 12 d.) į tyrimą buvo įtraukta 11 pacientų, sirgusių somatostatino receptoriams teigiamais navikais, iš kurių 4 pacientams diagnozuotas GEP-NEN, o 7 – FPGL. Pacientų amžiaus mediana buvo 15 metų (svyravimo intervalas: 13-17 metų), 6 pacientai buvo moteriškosios lyties. Vidutinis skirtų gydymo Lutathera ciklų skaičius buvo 3,6 ($\pm$ 0,9), kai 9 pacientams (4 sirgusiems GEP-NEN, 5 sirgusiems FPGL) buvo skirti 4 ciklai, 1 FPGL sirgusiam pacientui buvo skirti 3 ciklai, o 1 FPGL sirgusiam pacientui buvo skirtas 1 Lutathera ciklas. Pagal NETTER-P tyrimo protokole numatytus dozės modifikavimo kriterijus 2 FPGL sirgusiems pacientams po pirmojo ciklo dozė buvo sumažinta 50 %, kadangi apskaičiuota kumuliacinė organo absorbuota dozė inkstuose viršijo 29 Gy.

Tarp 4 GEP-NEN sirgusių pacientų, dviem buvo nustatytas G1, o kitiems dviem – G2 navikas. Visiems GEP-NEN sirgusiems pacientams buvo nustatyta metastazavusi liga. Visiems 4 pacientams, kurie sirgo GEP-NEN, buvo atlikta chirurginė operacija ir jiems iki įtraukimo į tyrimą buvo skirtas $\geq$ 1 eilių gydymas antineoplastiniais preparatais. Visiems FPGL sirgusiems pacientams, įskaitant 5 pacientus, kuriems diagnozuota ne antinksčių paraganglioma, ir 2 pacientus, kuriems diagnozuota antinksčių feochromocitoma, buvo nustatyta metastazavusi liga. Dviems iš šių pacientų iki įtraukimo į tyrimą buvo atlikta vienos pusės nefrektomija. Šešioms iš FPGL sirgusių pacientų anksčiau buvo skirtas gydymas antineoplastiniais preparatais.

Pagrindinės analizės atlikimo metu (duomenų rinkimo pabaigos data 2024 m. kovo 12 d.) buvo žinomi duomenys apie bendrąjį atsaką 9 pacientams (3 pacientams, sirgusiems GEP-NEN, ir 6 pacientams, sirgusiems FPGL); jiems kaip geriausias bendrasis atsakas (GBA) buvo pasiekta stabili ligos eiga. Vienam iš trijų GEP-NEN sirgusių pacientų po 3 mėnesių nuo paskutiniosios dozės skyrimo buvo nustatytas ligos progresavimas, ir jis nutraukė tolesnį dalyvavimą tyrime. Ketvirtajam GEP-NEN sirgusiam pacientui nebuvo įmanoma įvertinti naviko atliekant KT / MRT tyrimą. Vienam iš FPGL sirgusių pacientų po pirmojo ciklo gydymo sprendimu gydymas buvo nutrauktas, ir jis toliau dalyvavo tyrime ilgalaikio stebėjimo etape. Dešimt iš vienuolikos pacientų toliau dalyvavo tyrime ir išgyveno nenustačius naviko progresavimo.

Bendrieji Lutathera saugumo savybių duomenys paaugliams, sirgusiems GEP-NEN arba FPGL ir dalyvavusiems NETTER-P tyrime, buvo panašūs į nustatytuosius GEP-NEN sirgusių suaugusiųjų populiacijoje. Vis dėlto, turimų ilgalaikių saugumo duomenų paaugliams, dalyvavusiems NETTER-P tyrime, nėra.

Lutathera saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lutathera tyrimų su vaikų nuo gimimo iki jaunesnių kaip 12 metų populiacijos duomenis GEP-NEN gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Liutecio-177 transchelacija iš liutecio (^{175}Lu) oksodotreotido į serumo baltymus pastebėta nebuvo.

Kaupimasis organuose

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

Biotransformacija

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

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

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

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

Eliminacija

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

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 75 metų) farmakokinetikos savybės nenustatytos. Duomenų nėra.

Vaikų populiacija (nuo 12 metų iki < 18 metų amžiaus)

Farmakokinetikos savybių duomenys buvo surinkti 11 paauglių, kurie buvo 12 metų ir vyresni, kurie sirgo somatostatino receptoriams teigiamais GEP-NEN arba FPGL ir dalyvavo NETTER-P tyrime bei kuriems buvo skirta suaugusiųjų dozė. Gauti duomenys buvo suaugusiesiems nustatytų verčių ribose, kai vidutinis AUC_{inf} buvo 35,8 ng.val./ml (variabilumo koeficientas [VK] 12,5 %), vidutinis klirensas buvo 6,0 l/val. (VK 11,5 %), o vidutinis C_{max} rodmuo buvo 10,3 ng/ml (VK 5,2 %), nustatytas Lutathera infuzijos pabaigoje.

Galimos sąveikos įvertinimas *in vitro*

Sąveika veikiant metabolizmą ir nešiklius

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologiniai tyrimai su žiurkėmis parodė, kad viena iki 4 550 MBq/kg dydžio intraveninė injekcija buvo gerai toleruojama, mirčių neužfiksuota. Skiriant šaltąją junginį (neradioaktyvų liutecio (^{175}Lu) oksodotreotidą) kaip vieną intraveninę injekciją žiurkėms ir šunims dozėmis, kurios siekė iki 20 000 $\mu\text{g/kg}$ (žiurkėms) ir 3 200 $\mu\text{g/kg}$ (šunims), abi rūšys gerai toleravo šaltąją junginį (neradioaktyvų liutecio (^{175}Lu) oksodotreotidą) ir mirčių neužfiksuota. Skiriant šaltąją junginį 4 kartus iš eilės kas 2 savaites po 1 250 $\mu\text{g/kg}$ žiurkėms ir po 80 $\mu\text{g/kg}$ šunims, toksiškumo nepastebėta. Šis vaistinis preparatas nėra skirtas reguliariam arba nuolatiniam vartojimui.

Mutageniškumo tyrimų ir ilgalaikio poveikio kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

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

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 12 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

72 valandos nuo kalibravimo dienos ir laiko.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

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

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidrus bespalvis I tipo stiklo flakonas, uždarytas brombutilo gumos kamščiu ir aliuminio gaubteliu.

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

Dėl apsaugos nuo spinduliuotės flakonas yra įdėtas į švino talpyklę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Tik vienkartiniam naudojimui.

Bendrasis įspėjimas

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

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

Vaistinio preparato paruošimo prieš skiriant instrukcija pateikiama 12 skyriuje.

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

Suleidimo procedūros turi būti atliekamos taip, kad būtų kuo mažesnė vaistinio preparato užteršimo ir procedūras atliekančių žmonių apšvitinimo rizika. Privaloma naudoti tinkamą ekraną.

Imant vaistinį preparatą būtina mūvėti vandeniui nepralaidžias pirštines ir laikytis tinkamų aseptinių darbo metodų.

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

Per šį vaistinį preparatą daugumai pacientų tikriausiai teks santykinai didelę spinduliuotės dozę. 7 400 MBq dozės skyrimas gali sukelti reikšmingą pavojų aplinkai.

Atsižvelgiant į gautą spinduliuotės dozę, tai gali būti aktualu gydomų asmenų artimiesiems arba kitiems visuomenės nariams, todėl reikia laikytis apsaugos nuo spinduliuotės taisyklių (žr. 4.4 skyrių). Siekiant išvengti taršos, reikia imtis nacionaliniuose teisės aktuose numatytų tinkamų atsargumo priemonių dėl iš pacientų organizmo pašalintų radioaktyviųjų medžiagų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Liutecis-177, skirtas Lutathera, gali būti ruošiamas naudojant du skirtingus stabilus nuklidus (liutecį-176 arba iterbį-176), todėl skiriasi jų atliekų tvarkymas. Prieš vartodamas Lutathera, asmuo turi susipažinti su pateikta dokumentacija, kad užtikrintų tinkamą atliekų tvarkymą.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1226/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugsėjo 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. liepos 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

11. DOZIMETRIJA

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

- Kritinis organas yra kaulų čiulpai. Tačiau skyrus rekomenduojamą sukauptą 29 600 MBq dydžio (4 skyrimai po 7 400 MBq) Lutathera dozę, Erasmus I/II fazės tyrime ir NETTER-1 III fazės tyrime koreliacijos tarp hematologinio toksiškumo ir bendro skirto radioaktyvumo kiekio arba kaulų čiulpų sugertosios dozės nepastebėta.
- Jeigu tuo pačiu metu atliekama tinkamo aminorūgščių tirpalo infuzija, inkstai nėra laikomi kritiniu organu (žr. 4.2 skyrių).

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

11 lentelė. Sugertosios liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido dozės įverčiai iš NETTER-1 III fazės tyrimo (Olinda rezultatai)

Organas	Organo sugertoji dozė aktyvumo vienetais (mGy/MBq) (n = 20)	
	Vidurkis	SN
Antinksčiai	0,037	0,016
Smegenys	0,027	0,016
Krūtys	0,027	0,015
Tulžies pūslės sienelė	0,042	0,019
Apatinės storosios žarnos dalies sienelė	0,029	0,016
Plonoji žarna	0,031	0,015
Skrandžio sienelė	0,032	0,015
Viršutinės storosios žarnos dalies sienelė	0,032	0,015
Širdies siena	0,032	0,015
Inkstai	0,654	0,295
Kepenys*	0,299	0,226
Plaučiai	0,031	0,015
Raumuo	0,029	0,015
Kiaušidės***	0,031	0,013
Kasa	0,038	0,016
Raudonieji kaulų čiulpai	0,035	0,029
Osteogeninės ląstelės	0,151	0,268
Oda	0,027	0,015
Blūžnis	0,846	0,804
Sėklidės**	0,026	0,018
Čiobrialiaukė	0,028	0,015
Skydliaukė	0,027	0,016
Šlapimo pūslės sienelė	0,437	0,176
Gimda***	0,032	0,013
Visas kūnas	0,052	0,027

*n = 18 (neįtraukti dviejų pacientų duomenys, kadangi kepenų sugertoji dozė buvo netiksli dėl metastazių kepenyse sugertojo aktyvumo)

**n = 11 (tik pacientai vyrai)

***n = 9 (tik pacientės moterys)

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

Vaikų populiacija

Liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido dozimetrija paauglių organizmuose buvo įvertinta 4 GEP-NEN ir 6 FPGL sirgusiems pacientams (amžiaus intervalas: nuo 12 iki < 18 metų), kurie buvo įtraukti į II fazės NETTER-P tyrimą. Dozimetrijos duomenys buvo surinkti siekiant nustatyti biologinio liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido pasiskirstymo pobūdį ir apskaičiuoti spinduliuotės dozimetrijos rodmenis visame kūne bei atskiruose organuose, ypatingą dėmesį atkreipiant į sugertąją spinduliuotės dozę kritiniuose organuose (pvz., inkstuose ir kaulų čiulpuose).

Apskaičiuotosios sugertosios spinduliuotės dozės vidurkio ir standartinių nuokrypių rodmenys paaugliams, dalyvavusiems NETTER-P tyrime, pateikti 12 lentelėje.

12 lentelė. Sugertosios liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido dozės įverčiai 12 metų ir vyresniems vaikų populiacijos pacientams (n = 10) NETTER-P II fazės tyrimo metu

Organas	Organo sugertoji dozė aktyvumo vienetais (mGy/MBq)		Apskaičiuota sugertoji dozė, kai skiriama 4 kartus po 7,4 GBq (kumuliacinis aktyvumas 29,6 GBq) (Gy)		Teorinė kumuliacinė sugertoji dozė (Gy)
	Vidurkis	SN	Vidurkis	SN	
Antinksčiai	0,045	0,011	1,3	0,3	0,64-1,7
Smegenys	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Krūtys ^a	0,018	0,005	0,5	0,2	0,37-0,75
Stemplė	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,93
Akys	0,020	0,006	0,6	0,2	0,38-0,86
Tulžies pūslės sienelė	0,030	0,010	0,9	0,3	0,48-1,5
Širdies siena	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,92
Inkstai	0,778	0,280	23,0	8,3	14-40
Kairysis gaubtinės žarnos linkis	0,273	0,074	8,1	2,2	4,6-12
Kepenys	0,210	0,205	6,2	6,1	2,4-23
Plaučiai	0,023	0,006	0,7	0,2	0,40-0,91
Osteogeninės ląstelės	0,045	0,017	1,3	0,5	0,64-2,1
Kiaušidės ^b	0,026	0,007	0,8	0,2	0,49-1,0
Kasa	0,027	0,006	0,8	0,2	0,46-1,1
Hipofizė ^c	1,114	0,425	33,0	12,6	18-56
Prostata ^d	0,025	0,006	0,7	0,2	0,62-0,98
Tiesioji žarna	0,277	0,076	8,2	2,2	4,8-12
Raudonieji kaulų čiulpai (kraujo rodmenys) ^e	0,026	0,005	0,8	0,1	0,55-1,0
Raudonieji kaulų čiulpai (vaizdinimo rodmenys) ^e	0,057	0,027	1,7	0,8	0,70-2,8
Dešinysis gaubtinės žarnos linkis	0,156	0,041	4,6	1,2	2,7-6,5
Seilių liaukos	0,033	0,017	1,0	0,5	0,38-1,7
Plonoji žarna	0,045	0,011	1,3	0,3	0,85-1,9
Blūžnis	0,742	0,275	22,0	8,1	8,3-34
Skrandžio sienelė	0,026	0,006	0,8	0,2	0,44-1,0
Sėklidės ^d	0,020	0,005	0,6	0,1	0,50-0,81
Čiobrialiaukė	0,022	0,006	0,6	0,2	0,39-0,88
Skydliaukė	0,027	0,017	0,8	0,5	0,38-2,2
Šlapimo pūslės sienelė	0,552	0,089	16,4	2,6	14-20
Gimda ^b	0,030	0,008	0,9	0,2	0,59-1,2
Visas kūnas	0,040	0,010	1,2	0,3	0,66-1,6

^a n = 5 (tik moteriškosios lyties pacientės)

^b n = 6 (tik moteriškosios lyties pacientės)

^c n = 9 (3 GEP-NEN, 6 FPGL pacientai). Hipofizės dozimetrijos įverčiai buvo nustatyti tik tuomet, kai įsisavinimas hipofizėje buvo aiškiai matomas plokščiuosiuose vaizduose. Dėl mažo hipofizės dydžio, galimybės kiekybiškai įvertinti tik iš plokščiųjų vaizdų ir nosies gleivinės aktyvumo trukdžių, apskaičiuoti įverčiai gali būti susiję su dideliu neapibrėžtumu.

^d n = 4 (tik pacientai vyrai)

^e Raudonųjų kaulų čiulpų dozimetrijos įverčiai buvo apskaičiuoti arba naudojant radioaktyviojo aktyvumo duomenis kraujyje, arba atlikus vaizdinius tyrimus ir nustačius radioaktyvumo mastą atitinkamoje juosmeninės stuburo dalies srityje.

12. RADIOFARMACINIŲ PREPARATŲ RUOŠIMO INSTRUKCIJA

Prieš vartodamas Lutathera, asmuo turi susipažinti su pateikta dokumentacija, kad užtikrintų tinkamą atliekų tvarkymą (žr. 6.6 skyrių).

Ruošimo instrukcijos

- Skiriant Lutathera tirpalą reikia laikytis aseptikos ir apsaugos nuo spinduliuotės sąlygų. Siekiant išvengti spinduliuotės ekspozicijos flakoną reikia suimti žnyplėmis.
- Prieš vartojimą preparatą reikia apžiūrėti naudojant apsauginį ekraną, siekiant įsitikinti, jog jame nėra matomų dalelių ir nepakitusi jo spalva. Jeigu matoma dalelių ir (arba) pakitusi preparato spalva, flakoną reikia išmesti.
- Pakuotę reikia apžiūrėti, ar ji nėra pažeista. Siekiant nustatyti bet koki radioaktyvųjį užterštumą, reikia naudoti kalibruotą radioaktyvumo matavimo sistemą. Preparato vartoti negalima, jeigu pažeistas flakono ar švino talpyklės vientisumas.
- Lutathera tirpalo negalima leisti tiesiogiai į joki kitą intraveninį tirpalą.
- Pacientui suleisto Lutathera radioaktyvumo kiekį reikia patvirtinti naudojant kalibruotą radioaktyvumo matavimo sistemą, matuojant prieš kiekvieną Lutathera skyrimą ir po jo, kad būtų patvirtinta, jog suleistas radioaktyvumo kiekis atitinka planuotą kiekį.
- Negalima Lutathera suleisti boliuso į veną būdu.
- Netrukus po infuzijos pradžios reikia matuoti radioaktyvumo emisiją iš paciento, naudojant kalibruotą radioaktyvumo matavimo sistemą, kad būtų įsitikinta, jog pacientui buvo suleista reikiama preparato dozė. Infuzijos metu radioaktyvumo emisija iš paciento turėtų nuosekliai didėti, o tuo tarpu Lutathera flakono radioaktyvumas turi mažėti.
- Infuzijos metu rekomenduojama atidžiai stebėti paciento gyvybinius rodiklius.

Intraveninio vartojimo metodai

Gravitacinio metodo instrukcijos (naudojant spaustuką ar infuzijos pompą)

1. Į Lutathera flakoną reikia įvesti 2,5 cm ilgio 20 dydžio adatą (trumpąją adatą) ir ją kateteriu sujungti su 500 ml tūrio 0,9 % sterilaus natrio chlorido tirpalo maišeliu (šis tirpalas naudojamas transportuojant Lutathera tirpalą infuzijos metu). Reikia užtikrinti, kad trumpoji adata nesiekia Lutathera flakone esančio tirpalo; šios trumposios adatos negalima tiesiogiai sujungti su į paciento veną įvesta sistema. Iki Lutathera infuzijos pradžios natrio chlorido tirpalo negalima tiesiogiai leisti į Lutathera flakoną, taip pat negalima Lutathera tirpalo tiesiogiai suleisti į natrio chlorido tirpalo maišelį.
2. Į Lutathera flakoną reikia įvesti antrąją 9 cm ilgio 18 dydžio adatą (ilgąją adatą) užtikrinant, kad ši ilgoji adata liestų Lutathera flakono dugną ir nebūtų atitraukta nuo dugno visu infuzijos laikotarpiu. Ilgąją adatą reikia sujungti su į paciento veną įvestu intraveniniu kateteriu, kuris iš anksto turi būti užpildytas 0,9 % steriliu natrio chlorido tirpalu ir per kurį pacientui bus leidžiama Lutathera infuzija.
3. Norint reguliuoti natrio chlorido tirpalo tekėjimą į Lutathera flakoną per trumpąją adatą, reikia naudoti spaustuką arba infuzijos pompą. Į flakoną per trumpąją adatą tekantis natrio chlorido tirpalas išstums Lutathera tirpalą iš flakono per ilgąją adatą ir šis tirpalas intraveniniu kateteriu tekės į paciento veną. Infuzija iš viso truks 30 ± 10 minučių, o infuzijos greitis bus iki 400 ml/val. Infuziją reikia pradėti mažesniu greičiu ir pirmąsias 5-10 minučių ją skirti < 100 ml/val. greičiu, o vėliau infuzijos greitį reikia didinti, atsižvelgiant į paciento venų būklę. Visos infuzijos metu flakone reikia palaikyti pastovų slėgį.
4. Visos infuzijos metu reikia užtikrinti, kad Lutathera flakone esantis tirpalo lygis išlieka pastovus. Tą reikia daryti kartotinai tiesiogiai stebint flakoną, kai naudojama skaidri apsauginė talpyklė, arba žnyplėmis iškeliant ir apžiūrint flakoną, kai naudojama transportinė švino talpyklė.
5. Visos infuzijos metu reikia stebėti Lutathera tirpalo tekėjimą iš flakono į paciento veną.
6. Kai radioaktyvumo lygis išlieka stabilus bent penkias minutes, reikia iš flakono ištraukti ilgąją adatą ir užspausti natrio chlorido tirpalo sistemą.

7. Po infuzijos į paciento veną įvestą intraveninį kateterį reikia praplauti suleidžiant 25 ml tūrio 0,9 % sterilaus natrio chlorido tirpalo.

Peristaltinės pompos metodo instrukcijos

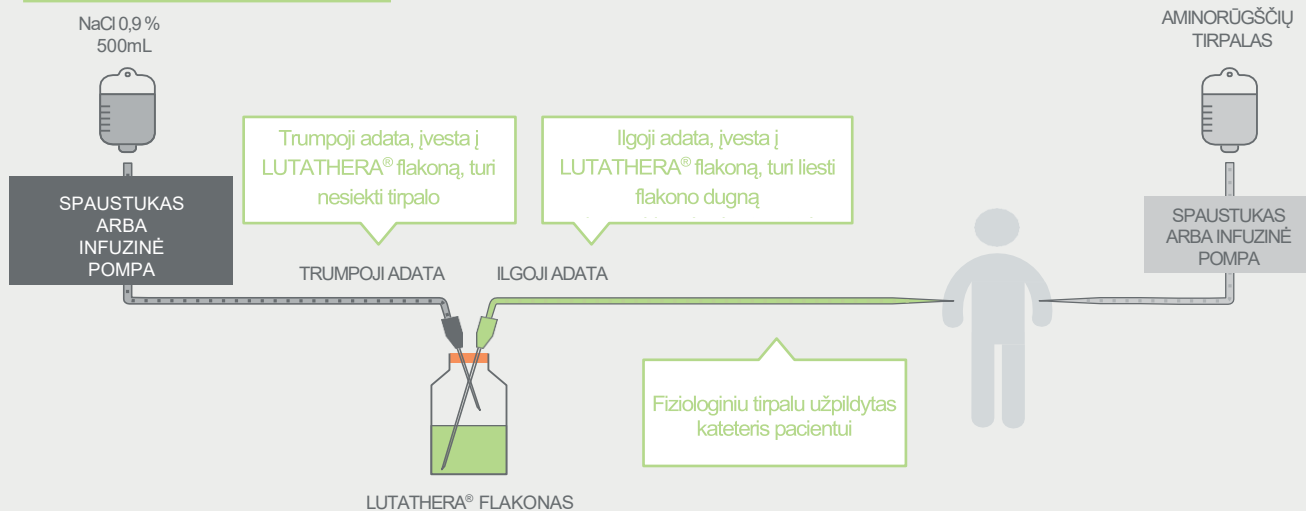
1. Į Lutathera flakoną reikia įvesti 2,5 cm ilgio 20 dydžio adatą su filtru (trumpąją ventiliuojamąją adatą). Reikia užtikrinti, kad trumpoji adata nesiekia Lutathera flakone esančio tirpalo; šios trumposios adatos negalima tiesiogiai sujungti su į paciento veną įvesta sistema arba su peristaltine pompa.
2. Į Lutathera flakoną reikia įvesti antrąją 9 cm ilgio 18 dydžio adatą (ilgąją adatą) užtikrinant, kad ši ilgoji adata liestų Lutathera flakono dugną ir nebūtų atitraukta nuo dugno visu infuzijos laikotarpiu. Ilgąją adatą ir 0,9 % sterilaus natrio chlorido tirpalo maišelį reikia sujungti su trišakiu vožtuvu, naudojant atitinkamas intravenines sistemas.
3. Trišakio vožtuvo išvesties galą reikia sujungti su vamzdeliu, einančiu į peristaltinės pompos įvesties pusę, vadovaujantis pompos gamintojo pateiktomis instrukcijomis.
4. Infuzinę sistemą reikia užpildyti atidarius trišakį vožtuvą ir pumpuojant Lutathera tirpalą per vamzdelį, kol jis pasiekia vožtuvo išvesties galą.
5. Intraveninį kateterį, kuris bus įvestas į paciento veną, reikia užpildyti 0,9 % steriliu natrio chlorido tirpalu, atidarius trišakį vožtuvą ir pumpuojant 0,9 % sterilų natrio chlorido tirpalą, kol jis pasiekia intraveninio kateterio galą.
6. Užpildytą intraveninį kateterį reikia įvesti į paciento veną, tuomet trišakį vožtuvą reikia nustatyti taip, kad Lutathera tirpalas tekėtų sistema į peristaltinę pompą.
7. Atitinkamą Lutathera tirpalo tūrį reikia suleisti per 30 ± 10 minučių, kad būtų paskirtas reikiamas radioaktyvumo kiekis.
8. Kai buvo suleistas reikiamas Lutathera radioaktyvumo kiekis, reikia sustabdyti peristaltinę pompą, tuomet trišakio vožtuvo padėtį reikia nustatyti taip, kad peristaltinė pompa būtų sujungta su 0,9 % sterilaus natrio chlorido tirpalo maišeliu. Reikia vėl įjungti peristaltinę pompą ir per į paciento veną įvestą intraveninį kateterį suleisti 25 ml 0,9 % sterilaus natrio chlorido tirpalo.

Švirkšto pompos metodo instrukcijos

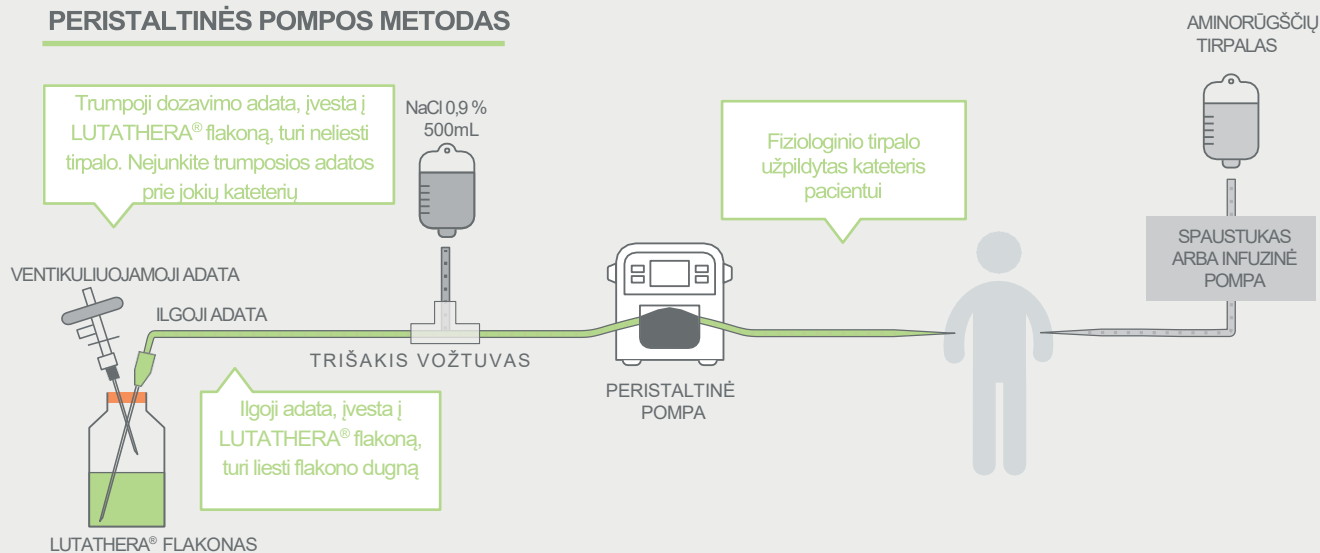
1. Naudojant vienkartinį švirkštą su pritvirtinta švirkšto apsauga ir vienkartinę sterilią 9 cm ilgio 18 dydžio adatą (ilgąją adatą), reikia įtraukti atitinkamą Lutathera tirpalo tūrį, kad būtų paskirtas reikiamas radioaktyvumo kiekis. Norint palengvinti tirpalo įtraukimą, galima naudoti 2,5 cm ilgio 20 dydžio adatą su filtru (trumpąją ventiliuojamąją adatą), kad būtų sumažintas pasipriešinimas dėl flakone sumažėjusio slėgio. Reikia užtikrinti, kad trumpoji adata nesiekia Lutathera flakone esančio tirpalo.
2. Švirkštą reikia įdėti į pompą su apsauga, o trišakį vožtuvą reikia sujungti tarp švirkšto ir intraveninio kateterio, kuris iš anksto turi būti užpildytas 0,9 % steriliu natrio chlorido tirpalu ir per kurį Lutathera tirpalas bus leidžiamas pacientui.
3. Atitinkamą Lutathera tirpalo tūrį reikia suleisti per 30 ± 10 minučių, kad būtų paskirtas reikiamas radioaktyvumo kiekis.
4. Kai buvo suleistas reikiamas Lutathera radioaktyvumo kiekis, reikia sustabdyti švirkšto pompą, tuomet trišakio vožtuvo padėtį reikia nustatyti taip, kad švirkštą būtų galima praplauti 25 ml 0,9 % sterilaus natrio chlorido tirpalo. Reikia vėl įjungti švirkšto pompą.
5. Po to, kai švirkštas buvo praplautas, per į paciento veną įvestą intraveninį kateterį reikia suleisti 25 ml 0,9 % sterilaus natrio chlorido tirpalo.

5 pav. Vartojimo metodų apžvalga

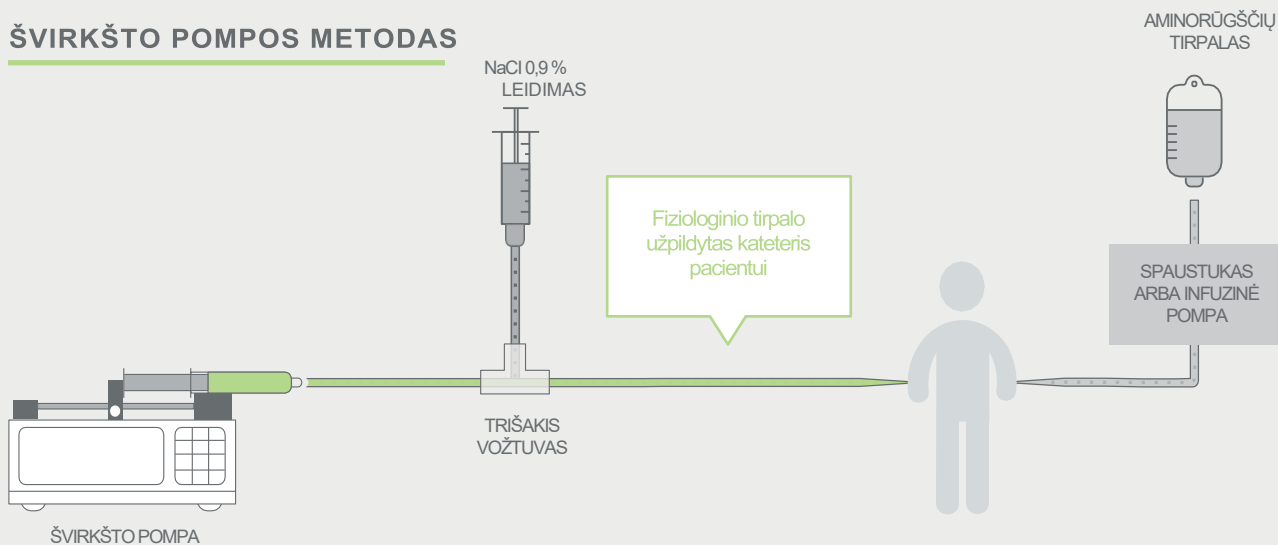
GRAVITACINIS METODAS



PERISTALTINĖS POMPOS METODAS



ŠVIRKŠTO POMPOS METODAS



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

II PRIEDAS

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

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

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

Edukacinė programa skirta didinti pacientų žinias apie pavojų, kurį kelia radiologinis toksiškumas dėl profesinės apšvitos ir netyčinės apšvitos peptido receptorių radionuklidų

terapijos metu, ir teikti informaciją apie būtinas atsargumo priemones, kurios padeda išvengti savo pačių ir aplinkinių žmonių nereikalingos apšvitos.

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

- pakuotės lapelis;
- paciento gidas.

Paciento gidą turi sudaryti šie pagrindiniai elementai:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

APSAUGINĖ ŠVINO TALPYKLĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lutathera 370 MBq/ml infuzinis tirpalas
lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum

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

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Acto rūgštis, natrio acetatas, gentizo rūgštis, askorbo rūgštis, pentetinė rūgštis, natrio chloridas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas

Flakono Nr.: {X}

Tūris: {Y} ml

Aktyvumas infuzijos metu: {Z} MBq – {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.

Vienadozis flakonas.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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



8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad būtų apsaugota nuo jonizuojančiosios spinduliuotės (švino apsauga).

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

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1226/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtinai.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtinai.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Lutathera 370 MBq/ml infuzinis tirpalas

lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotidum

Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Vienadozis flakonas.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Flakono Nr.: {X}

Tūris: {Y} ml

Volumetrinis aktyvumas kalibravimo metu: 370 MBq/ml – {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

Aktyvumas infuzijos metu: {Z} MBq – {DD/MM/YYYY hh:mm UTC}

6. KITA**Gamintojas**

Advanced Accelerator Applications Ibérica, S.L.U.

Polígono Industrial la Cuesta – Sector 3

Parcelas 1 y 2 La Almunia de Doña Godina

50100 Zaragoza

Ispanija

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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lutathera 370 MBq/ml infuzinis tirpalas

liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidas (*lutetium (^{177}Lu) oxodotreotidum*)

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Lutathera ir kam jis vartojamas

Kas yra Lutathera

Lutathera sudėtyje yra liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido. Šis vaistas yra radiofarmacinis vaistas, vartojamas tik gydymo tikslais.

Kam Lutathera vartojamas

Lutathera vartojamas gydyti suaugusiuosius, sergančius tam tikros rūšies navikais (gastroenteropankreatiniais neuroendokrininiais navikais), kurių negalima visiškai pašalinti iš organizmo chirurgiškai, kurie išplito po organizmą (metastazavo) ir daugiau nebereaguoja į dabar Jums skiriamą gydymą.

Kaip Lutathera veikia

Šis vaistas veiksmingas tada, kai ant naviko ląstelių paviršiaus yra somatostatino receptorių. Lutathera prisijungia prie šių receptorių ir skleidžia radioaktyviąją spinduliuotę tiesiai į naviko ląsteles, sukeldamas jų žūtį.

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

2. Kas žinotina prieš skiriant Lutathera

Lutathera vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba jeigu nebuvo patvirtinta, kad nesate nėščia;
- jeigu Jūsų inkstai smarkiai pažeisti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš Jums skiriant Lutathera, nes šis vaistas gali sukelti:

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

Jeigu Jums prieš pradedant skirti Lutathera arba gydymo metu tinka bet kuri iš toliau nurodytų sąlygų, pasakykite apie tai gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui:

- jeigu anksčiau Jums pasireiškė arba šiuo metu Jums pasireiškia silpnumas, nuovargis, dusulys, prasta koncentracija, infekcijos, karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar susidarančios kraujosruvos arba ilgai nesustojantis kraujavimas (tai mielosupresijos požymiai ir simptomai);
- jeigu pastaruosius 5 metus sirgote bet kokio kito tipo vėžiu, jeigu Jums buvo nustatyta metastazių kauluose arba anksčiau buvo skirtas gydymas nuo vėžio (chemoterapija) ar radioterapija;
- jeigu anksčiau Jums pasireiškė arba šiuo metu Jums pasireiškia pėdų ir čiurnų patinimas, per didelis ar per mažas šlapimo kiekis, niežėjimas arba negalėjimas atsikvėpti (lėtinės inkstų ligos požymiai ir simptomai);
- jeigu anksčiau buvo ar šiuo metu Jums yra niežtinti pageltusi oda, akių obuolių pageltimas, pykinimas ar vėmimas, nuovargis, apetito nebuvimas, skausmas viršutinėje dešinėje pilvo srityje, tamsios spalvos ar rudas šlapimas arba lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos (kepenų ligos požymiai ir simptomai);
- jeigu Jums pasireiškia dusulys, silpnumas, tirpimo pojūtis, krūtinės ląstos skausmas, širdies plakimas ar sutrikęs širdies ritmas (padidėjusio kalio kiekio kraujyje, dar vadinamo hiperkalemija, požymiai ir simptomai);
- jeigu Jums pasireiškia dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas atsigulus arba pėdų ar kojų patinimas (širdies nepakankamumo požymiai ir simptomai);
- jeigu Jūsų inkstai arba šlapimo takai nėra tinkamai išsivystę;
- jeigu nelaikote šlapimo.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui, jeigu pradėjus gydymą Lutathera Jums pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų požymių:

- veido ar gerklės patinimas ir (arba) pasunkėjęs kvėpavimas (angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai);
- karščio pylimas, viduriavimas, pasunkėjęs kvėpavimas su švokštimu ar kosuliu, svaigulys, galvos sukimasis (neuroendokrininių hormonų krizės požymiai ir simptomai), kurių gali pasireikšti per pirmąsias 24 valandas po Lutathera vartojimo;
- nuovargis, apetito stoka, pakitęs širdies susitraukimų ritmas, sunkumas aiškiai mąstyti (metabolinės acidozės požymiai ir simptomai);
- raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas, sumišimas ar dusulys (naviko lizės sindromo požymiai ir simptomai). Dėl spartaus naviko ląstelių irimo gydant Lutathera (liutecio (¹⁷⁷Lu) oksodotreotidu) gali išsivystyti naviko lizės sindromas. Jis gali lemti normos neatitinkančius kraujo tyrimų rezultatus arba sukelti nereguliarų širdies ritmą, inkstų funkcijos nepakankamumą ar traukulius per savaitę nuo gydymo pradžios. Jūsų gydytojas paskirs atlikti kraujo tyrimus ir stebės, ar Jums neišsivystė šis sindromas.

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

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

Prieš Jums pradedant skirti Lutathera, Jūs turėtumėte

- gerti daug vandens, kad per pirmąsias valandas po infuzijos galėtumėte kaip galima dažniau pasišlapinti.

Vaikams ir paaugliams

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

Kiti vaistai ir Lutathera

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant be recepto įsigijamus vaistus) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba branduolinės medicinos gydytojui, kadangi šie vaistai gali turėti įtakos Jūsų gydymui. Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote somatostatino analogų arba gliukokortikoidų (taip pat vadinamų kortikosteroidais). Jeigu vartojate somatostatino analogus, Jūs gali paprašyti trumpam laikotarpiui pristabdyti ir (arba) adaptuoti gydymą.

Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojami vaistai priklauso kuriems nors iš anksčiau paminėtų vaistų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

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

Lutathera draudžiama skirti nėščioms moterims, kadangi jonizuojanti spinduliuotė yra pavojinga negimusiam kūdikiui. Gydymo šiuo vaistu metu žindymą būtina nutraukti. Jeigu būtina gydyti Lutathera per žindymo laikotarpį, kūdikį reikia nujunkyti.

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

Jeigu abejojate, svarbu pasitarti su branduolinės medicinos gydytoju arba kitų sveikatos priežiūros specialistu, kuris prižiūrės procedūrą.

Pacientės moterys turi naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones gydymosi Lutathera metu ir dar 7 mėnesius po gydymo pabaigos.

Pacientai vyrai turi naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones gydymosi Lutathera metu ir dar 4 mėnesius po gydymo pabaigos.

Jeigu esate vaisinga moteris, prieš Jums pradedant skirti gydymą Lutathera gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas patikrins, ar nesate nėščia ir prireikus paskirs atlikti nėštumo testą.

Jeigu po gydymosi Lutathera pradžios pastotumėte arba manytumėte, kad galite būti nėščia, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui ir (arba) branduolinės medicinos gydytojui.

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Lutathera sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra iki 81,1 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip skiriamas Lutathera

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

Kokia Lutathera dozė skiriama

Rekomenduojama dozė yra 7 400 MBq (megabekerelių – radioaktyvumo matavimo vienetų), kuri skiriama vienos infuzijos metu kartą per maždaug 8 savaites (iš viso vaisto skiriant 4 kartus).

Lutathera lašinimas ir procedūros eiga

Lutathera lašinamas tiesiai į veną.

Kadangi šis vaistas skleidžia radioaktyviąją spinduliuotę, skyrimo procedūros metu Jus izoliuos nuo kitų pacientų, kuriems toks gydymas nėra skiriamas. Gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas Jums pasakys, kada galėsite palikti kontroliuojamas ligoninės patalpas.

Siekiant apsaugoti Jūsų inkstus, kartu su Lutathera Jums bus atliekama ir aminorūgščių infuzija. Tai gali sukelti pykinimą ir vėmimą, todėl prieš gydymą Jums suleis vaisto injekciją, kuri padės palengvinti šiuos simptomus.

Vaisto skyrimo procedūros trukmė

Branduolinės medicinos gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas Jus informuos apie įprastą procedūros trukmę.

Lutathera infuzija užtruks 30 ± 10 minučių, bet visa skyrimo procedūra truks apie 5 valandas. Vaisto skyrimo metu gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę.

Gydymo stebėjimas

Gydymas Lutathera gali daryti poveikį kraujo ląstelėms, kepenims ir inkstams (žr. 4 skyrių). Todėl gydytojas reguliariai paskirs atlikti Jums kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar Jums gali būti toliau skiriamas šis gydymas, ir kad gydymo metu kuo anksčiau pastebėtų šalutinio poveikio reiškinius. Prireikus, prieš Jus išrašant iš ligoninės, taip pat bus patikrinta Jūsų širdies elektrinė veikla (bus užregistruota elektrokardiograma arba EKG). Remdamasis šiais rezultatais, gydytojas prireikus gali nuspręsti koreguoti Jūsų gydymą arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą šiuo vaistu.

Po Lutathera skyrimo

Jūsų paprašys gerti pakankamai vandens (pavyzdžiui, po 1 stiklinę vandens kas valandą), kad infuzijos dieną ir kitą dieną galėtumėte kaip galima dažniau šlapintis, taip pat paragins stengtis kasdien pasituštinti, kad vaistas pasišalintų iš organizmo.

Kadangi šis vaistas radioaktyvus, turėsite vadovautis toliau pateiktomis instrukcijomis, kad sumažintumėte spinduliuotės poveikį kitiems žmonėms, išskyrus atvejus, kai gydytojas nurodys elgtis kitaip.

Remiantis šioje srityje iki šiol sukauptomis žiniomis bei patirtimi ir šio vaisto savybėmis, manoma, kad pavojus Jūsų artimųjų ir kitų visuomenės narių sveikatai yra mažas.

Kontaktavimas su artimaisiais

Turite riboti artimą kontaktą (mažesniu kaip 1 metro atstumu) su drauge gyvenančiais žmonėmis 7 paras po Lutathera skyrimo. Po Lutathera skyrimo 7 paras turėtumėte miegoti atskirame nuo kitų asmenų miegamajame. Po Lutathera skyrimo 15 parų turite miegoti atskirame nuo vaikų ir (arba) nėščių moterų miegamajame.

Kontaktavimas su vaikais ir (arba) nėščiomis moterimis

Po Lutathera skyrimo labai rekomenduojama riboti artimą kontaktą (mažesniu kaip 1 metro atstumu) su vaikais ir (arba) nėščiomis moterimis ir 7 paras su jais kontaktuoti ne ilgiau kaip 15 minučių per dieną. Po Lutathera skyrimo 15 parų turite miegoti atskirame nuo vaikų ir (arba) nėščių moterų miegamajame.

Naudojimasis tualetu

Labai rekomenduotina stengtis kiekvieną dieną išsituštinti (prireikus naudokite laisvinamuosius). Be to, dažnai gerkite, kad gydymo dieną ir kitą dieną galėtumėte kaip galima dažniau šlapintis. Dėl geriamų skysčių kiekio vadovaukitės gydytojo arba kito sveikatos priežiūros specialisto patarimais.

7 paras po gydymo reikia laikytis ypatingų atsargumo priemonių, kad išvengtumėte užterštumo (tai galioja visiems pacientams, nepriklausomai nuo jų lyties):

- tualetu visada reikia naudotis tik sėdint;
- kiekvieną kartą pasinaudojus tualetu griežtai būtina naudotis tualetiniu popieriumi;
- pasinaudoję tualetu visada kruopščiai nusiplaukite rankas;
- iš karto po naudojimo nuleiskite į tualetą visas servetėles ir (arba) tualetinį popierių;
- nuleiskite į tualetą audinius ir bet kokius kitus daiktus, ant kurių yra kokių nors Jūsų organizmo išskyrų, pavyzdžiui, kraujo, šlapimo arba išmatų. Daiktus, kurių negalima nuleisti į tualetą, pavyzdžiui, higieninius paketus arba tvarsčius, reikia įdėti į atskirus plastikinius šiukšlėms skirtus maišelius (pagal toliau esančiame skirsnyje „Rekomendacijos dėl šiukšlių išmetimo“ pateiktas rekomendacijas).

Maudymasis ir skalbimas

7 paras po gydymo reikia laikytis ypatingų atsargumo priemonių:

- kasdien maudykitės po dušu;
- savo apatinius, pižamas, paklodes ir drabužius, ant kurių yra prakaito, kraujo arba šlapimo, skalbkite atskirai nuo kitų šeimos narių skalbinių, naudodami standartinį skalbimo ciklą. Pilti baliklio arba naudoti papildomų skalavimo ciklų nebūtina.

Žmonės, kurių judrumas sumažėjęs

Negalintiems atsikelti iš lovos arba ribotai judantiems žmonėms bus reikalinga prižiūrinčio asmens pagalba. Rekomenduojama, kad 7 paras po vaisto skyrimo prižiūrintis asmuo padėdamas tualete mūvėtų vienkartinės pirštines. Jeigu naudojate specialią medicinos įrangą, tokią kaip kateteriai, kolostomijos maišeliai, basonai ar vandens purkštuvas, ką galėtų užteršti Jūsų organizmo skysčiai, šios įrangos turinį reikia nedelsiant išpilti į tualetą ir tada ją išvalyti. Prižiūrintys asmenys, kurie valo vėmalus, kraują, šlapimą arba išmatas, turi mūvėti plastikines pirštines, kurias paskui reikia išmesti į atskirą, šiukšlėms skirtą plastikinį maišelį (pagal toliau esančiame skirsnyje „Rekomendacijos dėl šiukšlių išmetimo“ pateiktas rekomendacijas).

Rekomendacijos dėl šiukšlių išmetimo

Visus nereikalingus daiktus reikia įdėti į atskirą, šiukšlėms skirtą plastikinį maišelį, kuris yra naudojamas tik šiam tikslui. Šiukšlėms skirtus plastikinius maišelius laikykite atskirai nuo kitų buitinių šiukšlių, vaikams ir gyvūnams nepasiekiamoje vietoje.

Ligoninės darbuotojas Jums paaiškins, kaip ir kada atsikratyti šių šiukšlių maišelių.

Hospitalizacija ir skubi pagalba

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

Keliavimas

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

Kitos atsargumo priemonės

Gydytojas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas Jus informuos, ar turite imtis kitų specialių atsargumo priemonių, kai bus suleista šio vaisto. Jeigu kilo klausimų, susisiekite su gydytoju arba branduolinės medicinos gydytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę Lutathera dozę?

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

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Lutathera vartojimo, kreipkitės į branduolinės medicinos gydytoją arba kitą sveikatos priežiūros specialistą, kuris prižiūri procedūrą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Lutathera šalutinis poveikis daugiausiai susijęs su radioaktyvumu.

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

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

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Jeigu Jums pasireikštų kokių nors sunkių šalutinių reiškinių, **nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui.**

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar susidarančios kraujosruvos arba ilgai nesustojantis kraujavimas (galimi sumažėjusio trombocitų skaičiaus požymiai) (trombocitopenija).
- Infekcijos, pasireiškiančios tokiais požymiais kaip karščiavimas, gerklės skausmas arba burnos gleivinės išopėjimas (galimi sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai) (limfopenija).
- Nuovargis, silpnumas, odos blyškumas ar dusulys (galimi sumažėjusio raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai) (anemija).
- Nuovargis, silpnumas, odos blyškumas, dusulys, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar susidarančios kraujosruvos arba ilgai nesustojantis kraujavimas bei infekcijos su tokiais požymiais, kaip karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar burnos gleivinės išopėjimas (galimi sumažėjusio kraujo ląstelių skaičiaus požymiai) (pancitopenija).

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Kaulų čiulpų vėžys, dėl kurio sutrinka kraujo ląstelių susidarymas arba kraujo ląstelių tinkama funkcija, su anemijos, limfopenijos, neutropenijos ir (arba) trombocitopenijos požymiais ir simptomais (mielodisplazinis sindromas).
- Infekcijos, pasireiškiančios tokiais požymiais kaip karščiavimas, gerklės skausmas arba burnos gleivinės išopėjimas (galimi sumažėjusio tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai) (leukopenija ir neutropenija).
- Padidėjęs kūno svoris, nuovargis, plaukų slinkimas, raumenų silpnumas, šalčio pojūtis (galimi nepakankamos skydliaukės veiklos požymiai) (antrinė hipotirozė).
- Troškulys, sumažėjęs šlapimo kiekis, sumažėjęs kūno svoris, sausa paraudusi oda, dirglumas (galimi dehidratacijos požymiai).
- Grįžtamas, laikinas sąmonės netekimas, po kurio sąmonė savaime atsistato (sinkopė).
- Nereguliarus širdies plakimas (pakitęs elektrinis širdies aktyvumas) (pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje).
- Svaigulys, alpimo pojūtis (galimi sumažėjusio kraujospūdžio požymiai) (hipotenzija).

- Retesnis nei įprasta šlapinimasis arba stipriai sumažėjęs išskiriamo šlapimo kiekis (galimi inkstų veiklos sutrikimo požymiai) (inkstų nepakankamumas ir ūminė inkstų pažeida).

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Gerklės skausmas, sloga, pasunkėjęs ar skausmingas kvėpavimas ir karščiavimas (galimi kvėpavimo takų infekcijos požymiai).
- Kosulys, pasunkėjęs ar skausmingas kvėpavimas, švokštimas, krūtinės ląstos skausmas kvėpuojant, karščiavimas (galimi apatinių kvėpavimo takų infekcijos simptomai) (pneumonija).
- Išbėrimas smulkiais skysčio pripildytomis pūslelėmis, kurios atsiranda ant paraudusios odos, galimai sunkios virusinės infekcijos požymiai (juostinė pūslelinė).
- Virusinė akių infekcija (akių juostinė pūslelinė).
- Stafilokokų sukelta infekcija.
- Bakterijų buvimas kraujyje (streptokokų sukelta bakteremija).
- Nuolatinis nuovargis, dažnos ar sunkios infekcijos, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas, sumažėjęs kūno svoris (galimi kaulų čiulpų vėžio simptomai) (ūminė mieloidinė leukemija, ūminė leukemija ir lėtinė mielomonocitinė leukemija).
- Kaulų čiulpų vėžys, dėl kurio sutrinka kraujo ląstelių susidarymas arba jų tinkama funkcija, su mažakraujystės požymiais ir simptomais (refrakterinė citopenija su vienos eilės displazija).
- Anemija, kurią sukelia inkstų sutrikimai (nefrogeninė anemija).
- Kaulų skausmas ar lūžiai, nuovargis, padažnėjęs infekcijos, pakitęs šlapinimosi dažnis, sumišimas, troškulys, pykinimas ar vėmimas, sumažėjęs kūno svoris (galimi kaulų čiulpų veiklos nepakankamumo simptomai).
- Kraujavimas ir (arba) kraujosruvų susidarymas po oda (galimi sumažėjusio trombocitų skaičiaus kraujyje požymiai) (trombocitopeninė purpura).
- Išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas ar kosulys, alpimo pojūtis, svaigulys, pakitęs sąmonės lygmuo, hipotenzija, kartu su nestipriu išplitusiu niežėjimu, odos paraudimu, veido ar gerklės patinimu, lūpų, liežuvio ar odos pamėlynavimu arba be šių požymių (sunkios alerginės reakcijos požymiai) (padidėjusio jautrumo reakcija).
- Pernelyg stiprus troškulys, padidėjęs šlapimo kiekis, sustiprėjęs apetitas ir kūno svorio sumažėjimas, nuovargis (padidėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai) (cukrinis diabetas).
- Karščio pylimas veide, paraudimas ir staigus karščio pojūtis veide, kuris kartais supainiojamas su karščio pylimu dėl menopauzės, viduriavimas, pagreitėjęs širdies plakimas, švokštimas, staigus kraujospūdžio sumažėjimas (galimi karcinoidinės krizės požymiai).
- Pykinimas, prakaitavimas, silpnumas, svaigulys, drebėjimas, galvos skausmas (sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai) (hipoglikemija).
- Greitas ir paviršutiniškas kvėpavimas, sumišimas, nuovargis, galvos skausmas, mieguistumas, apetito stoka, gelta, padidėjęs širdies susitraukimų dažnis, galimi metabolinės acidozės požymiai, kurie pasireiškia tuomet, kai organizme susidaro per didelis rūgščių kiekis arba kai inkstai nepašalina pakankamai rūgščių iš organizmo (metabolinė acidozė).
- Regėjimas, jautimas ar girdėjimas dalykų, kurių nėra (haliucinacijos).
- Pakitęs sąmonės lygmuo dėl kepenų nepakankamumo (galimi hepatinės encefalopatijos požymiai).
- Nugaros smegenų nervų spaudimas, kurį gali sukelti navikas ar kita pažeida (nugaros smegenų kompresija).
- Nereguliarus pulsas (prieširdžių virpėjimas).
- Staigus ir nepakeliamas krūtinės skausmas, nuovargis, nereguliarus pulsas (galimi širdies smūgio simptomai) (miokardo infarktas).
- Nepakeliamas krūtinės skausmas (galimi širdies sutrikimų simptomai) (krūtinės angina).
- Kolapsas dėl širdies sutrikimų, kai Jums gali pasireikšti dusulys, odos blyškumas, šaltas prakaitas ir burnos sausumas (kardiogeninis šokas).
- Svaigulys, alpimas atsistojus, kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus (ortostatinė hipotenzija).
- Venos patinimas ir paraudimas (flebito požymiai).
- Krūtinės ląstos skausmas, kosulys, žagsėjimas, greitas kvėpavimas (skysčių susikaupimo tarp audinių, kurie padengia plaučius ir krūtinės ląstos ertmę, požymiai) (skysčio susikaupimas pleuros ertmėje).

- Pilvo padidėjimas dėl skysčių susikaupimo (ascitas).
- Vidurių užkietėjimas, pilvo padidėjimas, pilvo skausmas (žarnų turinio užkietėjimas).
- Viduriavimas, pilvo skausmas, karščiavimas (galimi storosios žarnos uždegimo požymiai) (kolitas).
- Vėmimas, raugėjimas, viršutinės ir apatinės pilvo dalies skausmas, kartu su pykinimų ir vėmimu arba be jų (galimi kasos uždegimo požymiai) (ūminis pankreatitas).
- Vėmimas krauju.
- Ūminis pilvo skausmas ir padidėjimas dėl skysčių susikaupimo pilve (hemoraginis ascitas).
- Pilvo skausmas, bendras negalavimo pojūtis (žarnų nepraeinamumas).
- Sumažėjęs kasos fermentų aktyvumas kraujyje (sumažėjęs kasos fermentų aktyvumas).
- Odos ir akių gelta, pykinimas, apetito praradimas, tamsios spalvos šlapimas (kepenų veiklos sutrikimo požymiai) (hepatoceliulinė pažaida).
- Odos ir akių gelta (kepenų veiklos sutrikimo požymiai) (cholestazė).
- Kepenų kraujotakos sutrikimas (kepenų kongestija).
- Kepenų nepakankamumas.
- Ūminis prerenalinis inkstų nepakankamumas.
- Mirtis.
- Raktikaulio lūžis.

Dažnis nežinomas: dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Veido/gerklės (ryklės) patinimas ir (arba) pasunkėjęs kvėpavimas (angioneurozinės edemos požymiai ir simptomai).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau išvardijami kiti galimi šalutiniai reiškiniai. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai taptų sunkiais, pasakykite apie tai gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Apetito praradimas.
- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Nuovargis.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Pernelyg stiprus troškulis, padidėjęs šlapimo kiekis, sustiprėjęs apetitas ir kūno svorio sumažėjimas (padidėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai) (hiperglikemija).
- Sutrikęs miegas.
- Svaigulys.
- Pakitęs skonio pojūtis (disgeuzija).
- Galvos skausmas.
- Energijos stoka, nuovargio jausmas (letargija).
- Galvos skausmas, svaigulys (padidėjusio kraujospūdžio požymiai) (hipertenzija).
- Karščio pylimas ir veido raudonis.
- Dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas (dispnėja).
- Pilvo padidėjimas, pilnumo jausmas pilve.
- Viduriavimas.
- Pilvo skausmas.
- Vidurių užkietėjimas.
- Viršutinės pilvo dalies skausmas.
- Nevirškinimo pojūtis, skausmas ar diskomfortas viršutinėje vidurinėje pilvo dalyje (dispepsija).
- Pilvo skausmas, pykinimas (gastritas).
- Odos ir akių gelta, galimi padidėjusio tulžies pigmento (bilirubino) kiekio kraujyje simptomai.
- Plaukų slinkimas (nuplikimas).
- Raumenų, kaulų ar sąnarių skausmas.
- Raumenų spazmai.

- Kraujas šlapime.
- Pakitę šlapimo tyrimo rodmenys (serumo baltymų aptikimas šlapime).
- Odos reakcija, pavyzdžiui, paraudimas ar patinimas, ir skausmas injekcijos vietoje.
- Plaštakų, čiurnų ir pėdų patinimas (periferinė edema).
- Injekcijos vietos skausmas.
- Šaltkrėtis.
- Nuovargis, šaltkrėtis, gerklės skausmas, sąnarių ar raumenų skausmas (į gripą panaši liga).

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Išskyros iš akių su niežėjimu, paraudimu ir patinimu (konjunktyvito požymiai).
- Skausmingas ir dažnas šlapinimasis (galimi šlapimo pūslės uždegimo simptomai) (cistitas).
- Gripo simptomai, pavyzdžiui, nuovargis, šaltkrėtis, gerklės skausmas, sąnarių ar raumenų skausmas (gripas).
- Padidėjęs kūno svoris, nuovargis, plaukų slinkimas, raumenų silpnumas, šalčio pojūtis (nepakankamos skydliaukės veiklos požymiai) (hipotirozė).
- kaulų ir sąnarių skausmas, dažnas šlapinimasis, pilvo skausmas, silpnumas, nuovargis (sustiprėjusios prieskydinių liaukų veiklos požymiai) (hiperparatirozė).
- Pykinimas, dusulys, nereguliarus pulsas, šlapimo padrumstėjimas, nuovargis ir (arba) diskomforto pojūtis sąnariuose, susiję su pakitusiais kraujo tyrimų rezultatais – padidėjusiais kalio, šlapimo rūgšties ir fosfatų kiekiais bei sumažėjusiu kalcio kiekiu (naviko ląstelių irimo požymiai) (naviko lizės sindromas).
- Pernelyg stiprus emocinis sielvartas, susirūpinimas (nerimas).
- Deorientacija.
- Pojūtis lyg ant odos ropotų vabzdžiai (formikacija).
- Adatėlių (dūrimo, deginimo, dilgčiojimo ar tirpimo) pojūtis (parestezija).
- Iškreiptas kvapų pojūtis (parosmija).
- Mieguistumas (somnia) (somnia).
- Akių sutrikimai.
- Svaigulys su sukimosi pojūčiu (svaigulys).
- Greitas ar nereguliarus širdies plakimas (palpitacijos).
- Veido paraudimas ir (arba) karščio pylimas dėl kraujagyslių išsiplėtimo (vazodilatacija).
- Plaštakų ir pėdų šalimo pojūtis.
- Odos blyškumas (pabalimas).
- Gerklės skausmas (burnos ertmės ir gerklės skausmas).
- Sustiprėjęs seilėtekis.
- Dusimo pojūtis.
- Burnos sausmė.
- Pilvo pūtimas.
- Virškinimo trakto skausmas.
- Burnos gleivinės išopėjimas su dantenų uždegimu (stomatitas).
- Ryškiai raudonas kraujas išmatose (hematochezija).
- Diskomforto pojūtis pilve.
- Kraujavimas iš išangės (tiesiosios žarnos hemoragija).
- Juodos išmatos (melena).
- Apatinės pilvo dalies skausmas.
- Išbėrimas.
- Odos sausmė.
- Veido patinimas.
- Sustiprėjęs prakaitavimas (hiperhidrozė).
- Generalizuotas niežėjimas (generalizuotas niežulys).
- Pakitę šlapimo tyrimo rodmenys (leukocitų aptikimas šlapime).
- Nevalingas šlapimo išsiskyrimas (šlapimo nelaikymas).
- Inkstų sutrikimus rodantys tyrimų rezultatai (sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis).
- Inkstų sutrikimas.

- Inkstų nepakankamumas.
- Neįprastas odos sukietėjimas, patinimas ar guzelis injekcijos vietoje (injekcijos vietos gumbas).
- Nuovargis, diskomforto pojūtis krūtinėje, skausmas, širdies plakimo pojūtis (galimi širdies sutrikimų požymiai) (diskomforto pojūtis krūtinės ląstoje).
- Krūtinės ląstos skausmas.
- Karščiavimas (pireksija).
- Bendra bloga savijauta (negalavimas).
- Skausmas.
- Nenormali savijauta.
- Sumažėjęs kūno svoris.
- Fizinė negalia.

Gydymo Lutathera metu Jums taip pat gali nepageidaujamai pakisti kraujo tyrimų rezultatai, kurie gali suteikti gydytojui informacijos apie tam tikrų organizmo sričių veiklą

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Padidėjęs toliau išvardytų fermentų aktyvumas:
 - gama-glutamilttransferazės, alanino aminotransferazės, aspartato aminotransferazės, kraujo šarminės fosfatazės.
- Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje.
- Sumažėję magnio ir natrio kiekiai kraujyje.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Padidėjęs toliau išvardytų fermentų aktyvumas:
 - kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje, kuris gali rodyti raumenų pažeidimą, pavyzdžiui, širdies raumens pažeidimą;
 - laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, kuris suteikia informacijos apie tam tikrų organų veiklą.
- Sumažėję kalio, fosfatų, kalcio ir albumino kiekiai kraujyje.
- Padidėję natrio, kalcio, karbamido, glikozilinto hemoglobino, katecholaminų ir C-reaktyvinio baltymo kiekiai kraujyje.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis kraujyje (sumažėjęs hematokritas).
- Baltymo aptikimas šlapime.

Gydymo Lutathera metu Jums taip pat gali būti atliekamos chirurginės ar kitokios medicininės procedūros

Dažnas

- Kraujo perpylimas.

Nedažnas

- Skysčių drenavimas iš pilvaplėvės ertmės, t. y. ertmės tarp pilvo sienos ir vidaus organų (pilvo ertmės drenavimas).
- Jūsų kraujo filtravimas, siekiant iš organizmo pašalinti kenksmingas atliekas, elektrolitų perteklių ir vandenį (dializė).
- Stento įvedimas.
- Absceso drenavimas.
- Virškinimo trakto zondo įvedimas.
- Kamieninių ląstelių paėmimas iš Jūsų kaulų čiulpų (kaulų čiulpų biopsija).
- Polipų pašalinimas iš storosios žarnos spindžio (polipektomija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba branduolinės medicinos gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai

naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikomas Lutathera

Šio vaisto Jums laikyti nereikės. Už šio vaisto laikymą atitinkamose patalpose atsako specialistas. Radiofarmacinius vaistus reikia laikyti pagal nacionalines radioaktyviųjų medžiagų taisykles.

Toliau pateikta informacija skirta tik specialistams:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės po „EXP“ nurodytiems tinkamumo datai ir laikui pasibaigus, Lutathera vartoti negalima.
- Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
- Laikyti gamintojo pakuotėje (švino talpyklėje), kad būtų apsaugota nuo jonizuojančiosios spinduliuotės.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lutathera sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra liutecio (^{177}Lu) oksodotreotidas. Vienne infuzinio tirpalo mililitre kalibravimo dieną ir kalibravimo laiką yra 370 MBq liutecio (^{177}Lu) oksodotreotido.
- Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis, natrio acetatas, gentizo rūgštis, askorbo rūgštis, pentetinė rūgštis, natrio chloridas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Lutathera sudėtyje yra natrio“).

Lutathera išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lutathera yra skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas infuzinis tirpalas, tiekiamas skaidriame, bespalviame I tipo stiklo flakone, uždarytame brombutilo guminiu kamščiu ir užsandarintu aliuminio gaubteliu.

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

Flakonas yra įdėtas į apsauginę švino talpyklę.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Sverige AB
Tlf.: +46 8 732 32 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

BIOKOΣMOΣ AEBE
Τηλ: +30 22920 63900
ή
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Novartis Sverige AB
Sími: +46 8 732 32 00

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Sverige AB
Tlf: +46 8 732 32 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

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

România

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Sverige AB
Puh/Tel: +46 8 732 32 00

Κύπρος

BIOKOΣMOΣ AEBE

Τηλ: +30 22920 63900

ή

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

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

Žr. preparato charakteristikų santrauką.